

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Soutenue publiquement le 06 octobre 2025
Par Monsieur Arthur DEGARDIN**

**Immunotoxicité des biothérapies indiquées dans le cancer
du poumon chez le sujet âgé : une revue systématique de
la littérature.**

Membres du jury :

Président :

Monsieur Le Professeur Nicolas SIMON, Pharmacien – Professeur des
Universités – Praticien Hospitalier ; Faculté de Pharmacie, Université de Lille, Centre
Hospitalier Universitaire de Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Monsieur le Docteur Damien LANNOY, Pharmacien – Maître de
Conférences des Universités – Praticien Hospitalier ; Faculté de Pharmacie,
Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseurs :

Madame le Docteur Anne TOULEMONDE, Pharmacien – Praticien
Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Monsieur le Docteur Bruno FRIMAT, Pharmacien – Maître de Conférences
des Universités – Praticien Hospitalier ; Faculté de Pharmacie, Université de Lille,
Centre Hospitalier de Lens



Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86

M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	

M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
<u>Mme</u>	<u>DUPIRE</u>	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
--	-----	--------	------------------------	-------------

M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale

M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
----	---------	--------	---

UFR3S-Pharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40 <https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres
à leurs auteurs.**

REMERCIEMENTS

A mon jury,

Au Professeur Nicolas Simon, président de jury ;

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de présider ce jury et d'avoir consacré de votre temps à l'évaluation de ce travail. Je vous prie de recevoir l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect le plus sincère.

Au Maître de Conférence des Universités Monsieur Damien Lannoy, directeur de thèse ;

Je tiens à vous remercier pour votre accompagnement constant tout au long de cette année. Votre disponibilité, vos conseils avisés et votre bienveillance ont été essentiels à la réalisation de ce travail. Alors que vous vous apprêtez à entamer de nouvelles aventures à la faculté de Tours, je vous souhaite pleine réussite dans ce nouveau chapitre.

Au Docteur Anne Toulemonde ;

Merci de m'avoir proposé le sujet initial de ce travail. J'ai beaucoup apprécié la qualité de nos échanges tout au long de cette année, ainsi que ta disponibilité et tes conseils, qui ont été d'un grand soutien dans l'élaboration de cette thèse.

Au Docteur Bruno Frimat ;

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de prendre part à ce jury. J'espère que la lecture de ce travail saura retenir votre intérêt et vous être agréable. Recevez l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A mes proches,

A mes parents ;

Je dois bien plus que des remerciements. Vous m'avez transmis des valeurs essentielles, appris à apprécier la véritable valeur des choses et montré par votre exemple le chemin à suivre. Votre soutien, votre patience et votre amour inconditionnel m'ont porté à chaque étape de mon parcours. Cette thèse est aussi la vôtre, car rien n'aurait été possible sans tout ce que vous m'avez donné.

A ma sœur, mon frère ;

A **Valentine**, dont la joie de vivre et la présence lumineuse ont été pour moi un véritable soutien. Ton optimisme et ton énergie communicative m'ont souvent rappelé de prendre du recul et d'avancer avec sérénité et ont été une aide précieuse tout au long de ce parcours.

A **Jules**, ta joie de vivre, ta spontanéité et ton humour m'ont été d'un réconfort immense. Même sans t'en rendre compte, tu as su alléger mes journées et m'aider à traverser les moments les plus difficiles. Ta présence, si simple et si vraie, a compté bien plus que tu ne l'imagines.

A ma mamie,

Pour ton amour inconditionnel et ta tendresse qui m'accompagnent depuis toujours. Ta présence bienveillante, tes encouragements et les valeurs que tu m'as transmises ont été un véritable soutien dans ce parcours.

A ma marraine,

Pour ta présence bienveillante et ton soutien discret mais toujours précieux. Merci d'avoir été là, de près ou de loin, avec la générosité et la tendresse qui te caractérisent.

A mon amour,

A **Léa**, après douze années partagées à tes côtés, merci pour ton amour, ta patience et ton soutien indéfectible, qui m'ont porté tout au long de ce travail et bien au-delà. Je mesure chaque jour la chance immense de t'avoir à mes côtés. À tous nos merveilleux souvenirs déjà partagés et à ceux qui nous attendent encore. Je t'aime infiniment et j'ai hâte que tu deviennes ma femme.

À son frère,

Maxence, pour ta sympathie et les bons moments partagés qui rendent cette aventure familiale encore plus belle. Merci pour ta présence amicale et ton soutien, qui comptent beaucoup pour moi.

A mes beaux-parents,

A **Béatrice**, pour ton affection, ta générosité et ton soutien qui m'ont toujours fait sentir comme un membre de la famille à part entière. Merci pour ta présence rassurante et pour toute la douceur que tu apportes à nos vies.

A **Bertrand**, qui m'a accueilli avec une simplicité et une chaleur qui m'ont tout de suite fait sentir à ma place. Ta présence, ton soutien et les moments partagés à tes côtés comptent beaucoup pour moi. Merci d'être là et de faire partie de cette belle famille que j'ai la chance d'avoir aujourd'hui.

A mes amis,

À mes chers amis **Perrine** et **Paul**, dont l'amitié m'est précieuse depuis tant d'années. Vous voir devenir parents de **Charlie** il y a un an a été une immense joie, et je vous remercie pour tous ces moments partagés, entre rires, conversations et bienveillance. Votre présence, même au milieu de vos nouvelles responsabilités, a été pour moi un vrai soutien.

À **Neïla**, je suis heureux d'avoir partagé ce stage à Saint-Vincent à tes côtés. Ta relecture attentive, ton regard rigoureux et ta bienveillance m'ont été d'une aide précieuse. Je garde aussi une profonde reconnaissance pour ta bonne humeur et la richesse de nos échanges.

A mes co-internes, **Adrien, Assia, Camille AL, Camille L, Céline, Charlotte, Corentin, Dahbia, Doria, Dorian, Eléonore, Erwan, Fabien, Flora, Florine, Jeanne, Léa, Lila, Louise, Manon, Mathilde, Maxime, Margaux, Maxstane, Myrtille, Noémie B, Noémie T, Perrine, Sullivan, Théo, Tristan, Valentine**, avec qui j'ai eu la chance de partager ces années intenses. Merci pour votre soutien, vos éclats de rire, qui ont rendu ce parcours non seulement plus léger mais aussi inoubliable. Ces moments partagés resteront pour moi une source de beaux souvenirs.

Aux anciens internes devenus pharmaciens, **Arthur, Blandine, Charlotte, Lucas, Marion, Patricia, Pierre-Alain, Thomas**, j'ai eu beaucoup de chance de partager ces années avec vous et en garderai des souvenirs à vie.

Aux professeurs et aux pharmaciens qui m'ont accompagné tout au long de mon parcours, à la faculté comme en stage : merci pour tout ce que vous m'avez transmis et pour la richesse de ces rencontres.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	19
LISTE DES TABLEAUX	22
LISTE DES FIGURES	22
LISTE DES ANNEXES	22
I. INTRODUCTION	23
A) Cancer du poumon et sujet âgé	23
a. Epidémiologie	23
b. Facteurs de risque	23
B) Description des cancers pulmonaires	25
a. Typologie selon l'histologie	25
C) Immunothérapies et cancers bronchiques	26
a. Prise en charge des cancers bronchiques	26
b. Présentation du concept d'immunothérapie	26
c. Effets indésirables induits par les immunothérapies indiquées dans le cancer du poumon	29
d. Spécificité chez le sujet âgé et impact sur la prise en charge	29
e. Immunosénescence	30
D) Définition et enjeux de l'immunotoxicité dans ce contexte	33
a. Prévalence de l'immunotoxicité chez le sujet âgé	33
E) Problématiques posées par le recours aux ICI chez le sujet âgé	34
a. Variabilité	34
b. Chronobiologie	36
c. Pharmacocinétique	37
d. Pharmacodynamie	38
F) Evaluation onco-gériatrique (EOG)	40
a. Bénéfices	40
b. Modalités de mise en œuvre	41
c. Rôle du pharmacien clinicien	43
G) Impact des immunothérapies sur la qualité de vie	43
H) Données médico-économiques de l'événement iatrogène	45
a. Liées au sujet âgé	45
b. Liées à l'immunotoxicité	47
II. OBJECTIF	49
A) Synthétiser les connaissances sur l'immunotoxicité des biothérapies chez les patients âgés atteints de cancer du poumon	49
III. METHODOLOGIE	51
A) Type d'étude	51
B) Critères d'inclusion et d'exclusion	52
C) Sélection des études	54
D) Extraction et gestion des données	54
IV. RESULTATS	55
A) Diagramme des flux	55
B) Synthèse des articles sélectionnés	56
C) Fréquence et facteurs de risque des événements indésirables	61
D) Toxicités immuno-induites pulmonaires	61
E) Toxicités immuno-induites cardiaques	63
F) Toxicités immuno-induites neurologiques	63
G) Toxicités immuno-induites digestives	64
H) Toxicités immuno-induites hépatiques	65
I) Toxicités immuno-induites endocriniennes	66
J) Toxicités immuno-induites hématologiques	67
K) Toxicités immuno-induites rénales	67
L) Toxicités immuno-induites cutanées	67

M) Synthèse des principaux résultats.....	68
V. DISCUSSION	71
VI. CONCLUSION.....	77
VII. BIBLIOGRAPHIE.....	79
VIII. ANNEXES	87

LISTE DES ABREVIATIONS

ADL (score) : Activities of Daily Living

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CBPC : Cancer Bronchique à Petites Cellules

CD28 : Cluster of Differentiation 28

CDm : Cellule Dendritique myéloïde

CDp : Cellule Dendritique plasmacytoïde

CGA : Comprehensive Geriatric Assessment

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIRS(G) (score) : Cumulative Illness Rating Scale – Gériatric

COL : Centre Oscar Lambret

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ECOG : l'Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor

EIM : Événement Indésirable Médicamenteux

EOG : Evaluation Onco-Gériatrique

EORTC QLQ-C30 : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
Quality of Life Questionnaire Core 30

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FAERS : Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System

FACT-L : Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung

FDA : Food and Drug Administration

G8 (score) : Geriatric 8

GDS (score) : Geriatric Depression Scale

HADS (score) : Hospital Anxiety and Depression Scale

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : Hazard Ratio

IADL (score) : Instrumental Activities of Daily Living

ICI : Inhibiteurs de points de Contrôle Immunitaire ou Inhibiteurs de Checkpoint Immunitaire

IL-2 : Interleukine de type 2

INCa : Institut National du Cancer

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

irAE : immune-related Adverse Events

irSAE : immune-related Severe Adverse Events

irCAR : immune-related Cutaneous Adverse Reaction

LDCT : Low Dose Computed Tomography

MET : Mesenchymal-epithelial Transition Factor

MeSH : Medical Subject Headings

MMM : Myocardite-Myosite-Myasthénie

MMSE (score) : Mini Mental State Examination

MNA (score) : Mini Nutritional Assessment

MSI-H : instabilité microsatellitaire élevée

NCI : National Cancer Institute

NETs : Neutrophil Extracellular Traps

NLR : Neutrophils to Lymphocytes ratio

NSCLC : Non-Small-Cell Lung Cancer

OR : Odds Ratio

ORL : Oto-Rhino-Laryngologique

OS : Overall Survival

PD-1 : Programmed cell Death Protein 1

PDL-1 : Programmed death-ligand 1

PFS : Progression-Free Survival

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

REMEDIES : REvue des MEDicaments potentiellement Inappropriés chez les Séniors

RR : Risque Relatif

RS : Revue Systématique

SARC-F : Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs, Falls

SCAR : Severe Cutaneous Adverse Reaction

SCLC : Small-Cell Lung Cancer

STOPP/START : Screening Tool of Older People's Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment

CFS : Clinical Frailty Scale

SIOG : Société Internationale d'Onco-Gériatrie

TCR : T-Cell Receptor

TLR : Toll-Like Receptor

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

Vd : Volume de distribution

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Outils de la prévention de la iatrogénie.	46
Tableau 2 : Critères d'inclusion et d'exclusion	52
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des articles sélectionnés	57
Tableau 4 : Toxicités immuno-induites chez le sujet âgé atteint de CBNPC : facteurs de risque	69

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Typologie du cancer du poumon.	25
Figure 2 : Caractéristiques de l'immunosénescence et conséquences associées (30).	31
Figure 3 : processus inflammatoire chez la personne âgée aux niveaux moléculaire, cellulaire et organique (36).	32
Figure 4 : Modèle de Bouchon, Bouchon 1984 (45).	35
Figure 5 : Diagramme des flux selon méthode PRISMA.	56

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Equations de recherche.	87
Annexe 2 : Grille d'évaluation de la qualité des articles proposée par la HAS.....	90
Annexe 3 : Checklist PRISMA.	91
Annexe 4 : Score Geriatric 8 (G8).....	95

I. INTRODUCTION

A) Cancer du poumon et sujet âgé

a. Epidémiologie

En 2024, l'Institut National du Cancer (INCa) a recensé 52 777 nouveaux cas de cancer du poumon en France, toutes formes confondues. Ainsi 56 % des hommes et 44 % des femmes sont touchés, représentant le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez les hommes et le 3^{ème} chez les femmes. Il est le cancer au plus haut taux de mortalité. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans chez les hommes et de 66 ans chez les femmes, traduisant une prévalence élevée de cette pathologie chez les sujets âgés. Près de deux tiers des patients ont plus de 65 ans au moment du diagnostic, posant des défis cliniques spécifiques en lien avec la fragilité, les comorbidités et la polymédication dans cette population. Le taux de survie nette à 5 ans reste faible (20 %), avec des différences selon le sexe (18 % chez les hommes, 24 % chez les femmes) (1). Selon le *National Cancer Institute* (NCI), 57% des cancers sont diagnostiqués tardivement, ce qui limite les options curatives et renforce la nécessité d'une prise en charge individualisée.

b. Facteurs de risque

Le tabagisme constitue le principal facteur de risque de cancer du poumon. Il est impliqué dans plus de 80 % des cas diagnostiqués et environ 70 % des décès liés à ce cancer. Le risque de développer un cancer du poumon est multiplié par dix chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. En effet, le tabagisme est fortement associé aux cancers bronchopulmonaires, en particulier les carcinomes épidermoïdes (ou squameux) et les cancers à petites cellules, qui présentent les risques relatifs les plus élevés chez les fumeurs (RR $\approx$ 13,5 à 15,4). Toutes les formes de consommation de tabac sont concernées, y compris les cigarettes dites « light », les cigares, les pipes, les narguils (chichas) et plus récemment la cigarette électronique (2). Ce risque augmente avec l'intensité et la durée de la consommation, notamment chez les sujets ayant commencé à fumer à un âge précoce. Il n'existe pas de seuil de consommation clairement identifié en dessous duquel le risque d'un fumeur occasionnel serait équivalent à celui d'un non-fumeur. Le tabagisme passif représente également un facteur de risque, avec une augmentation estimée à 26 % du risque de cancer du poumon chez les personnes y étant régulièrement exposées (3,4).

En dehors du tabac, certaines substances cancérigènes inhalées de manière répétée sont reconnues comme augmentant significativement le risque de cancer du poumon. Il s'agit

notamment de l'amiante, du chrome, de l'arsenic, du radon, du cobalt, des poussières de charbon, des carburants, des particules issues des moteurs diesel ou des poêles à bois, du nickel, ou encore du chlorure de vinyle (5). Environ 15 % des cas de cancer du poumon leur sont attribuables. L'exposition à ces substances intervient majoritairement dans un contexte professionnel, ce qui justifie leur reconnaissance fréquente au titre de maladies professionnelles.

Le radon, gaz radioactif incolore et inodore provenant de la désintégration du radium, lui-même issu de la désintégration de l'uranium naturellement présent dans certains sols, constitue un cas particulier. Contrairement aux autres agents professionnels, son exposition peut survenir au domicile, notamment dans certaines régions françaises telles que le Massif Central, la Bretagne, les Vosges et la Corse. Ce gaz peut s'accumuler dans les espaces clos (habitations, bâtiments publics) en s'infiltrant par les sols perméables ou les systèmes de drainage. En France, le radon représente la deuxième cause de cancer du poumon après le tabac.

L'amiante, quant à elle, est particulièrement associée à une forme rare de cancer du poumon : le mésothéliome pleural (6). Cette pathologie maligne touche la plèvre et concerne environ 1 000 nouveaux cas par an en France (7). Elle est observée essentiellement chez les hommes, souvent anciens fumeurs, et elle est liée à une exposition professionnelle à l'amiante dans 80 % des cas. Le risque de développer un mésothéliome est multiplié par 50 à 90 après une exposition répétée à la poussière d'amiante.

Par ailleurs, les antécédents personnels de maladies respiratoires chroniques (bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), emphysème, tuberculose, silicose, etc.) constituent un facteur de risque avéré. De même, les expositions médicales aux rayonnements ionisants (radiothérapies, examens radiographiques fréquents durant l'enfance ou avant 30 ans) sont associées à un sur-risque de cancer pulmonaire. Enfin, la pollution atmosphérique fait actuellement l'objet d'investigations. Bien qu'un lien entre pollution de l'air et cancer du poumon soit suspecté, des études complémentaires sont nécessaires pour préciser l'ampleur de son implication.

B) Description des cancers pulmonaires

a. Typologie selon l'histologie

Les cancers du poumon, également appelés cancers bronchiques sont dans l'immense majorité des cas issus des cellules épithéliales de la paroi des bronches et des bronchioles. Les formes tumorales développées à partir des cellules alvéolaires demeurent rares, tout comme les cancers de la plèvre (Figure 1).

Sur le plan histologique, il est retrouvé deux catégories de cancers bronchopulmonaires. Les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) représentent environ 15 % des cas (8). Ils se caractérisent par une agressivité élevée, et métastases précoces (55% des diagnostics sont au stade métastatique). Le taux de survie nette standardisée à 5 ans est de 20% pour les personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015 (9,10). Ces cancers sont fortement associés au tabagisme, avec une implication directe dans environ 95 % des cas. Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) constituent environ 85 % des cancers bronchopulmonaires. Ils sont globalement moins agressifs que le CBPC. Cette catégorie regroupe trois entités principales (Figure 1):

- Les adénocarcinomes, représentant environ 40 % des cas, sont un peu plus fréquents chez les non-fumeurs et les femmes.
- Les carcinomes épidermoïdes, également à hauteur de 40 %, se développent préférentiellement au niveau des bronches proximales et sont fortement liés au tabagisme.
- Les carcinomes à grandes cellules indifférenciées, qui représentent environ 20 % des cas, se caractérisent par une croissance plus rapide et une moindre différenciation cellulaire. Ils sont associés au tabac dans environ 90 % des cas.

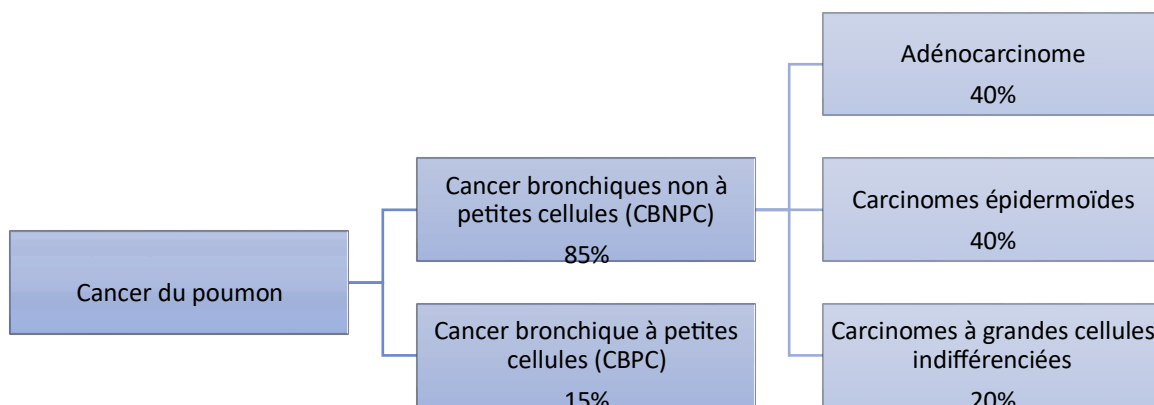


Figure 1 : Typologie du cancer du poumon.

C) Immunothérapies et cancers bronchiques

a. Prise en charge des cancers bronchiques

La prise en charge des cancers bronchiques repose aujourd'hui sur une approche multidisciplinaire intégrant la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et, plus récemment, les thérapies ciblées. Le choix du traitement dépend essentiellement du type histologique (cancer bronchique non à petites cellules ou à petites cellules), du stade de la maladie et de l'état général du patient. Si la chirurgie reste l'option curative principale aux stades précoces, la chimiothérapie et la radiothérapie sont privilégiées dans les formes localement avancées ou métastatiques. Dans ce contexte, l'immunothérapie a profondément modifié le paysage thérapeutique : les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4) ont démontré une amélioration significative de la survie et sont désormais intégrés en première ou en seconde ligne de traitement, seuls ou en association avec la chimiothérapie, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives dans la lutte contre ces cancers.

b. Présentation du concept d'immunothérapie

Le système immunitaire joue un rôle fondamental dans la défense contre les agents pathogènes, il repose sur une capacité de reconnaissance sophistiquée permettant de différencier les structures du « soi » des éléments étrangers ou « non soi ». Lorsque le système immunitaire reconnaît un antigène comme étranger, il déclenche une réponse visant à l'éliminer. Celle-ci peut se traduire par la production d'anticorps spécifiques, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, ainsi que par l'activation des lymphocytes T, induisant une réaction inflammatoire locale destinée à détruire l'agent pathogène.

Le système immunitaire est régulé par des mécanismes appelés points de contrôle immunitaire qui préviennent les réponses auto-immunes. Ces points de contrôle inhibent l'activation des lymphocytes T lorsqu'ils reconnaissent une cellule comme appartenant au « soi ». Cela est rendu possible par l'interaction entre des récepteurs inhibiteurs présents sur les lymphocytes (tels que le Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) et le Cytotoxic T lymphocyte-Associated protein 4 (CTLA-4)) et leurs ligands, comme le Programmed Death Ligand (PDL-1) (11), exprimés sur les cellules saines. Cette interaction entraîne une inhibition de la réponse

immunitaire. Lorsque ces mécanismes sont défaillants ou dérégulés, il peut en résulter des maladies auto-immunes (arthrite, affections inflammatoires chroniques, etc.).

Toutefois, certaines tumeurs détournent les mécanismes de régulation immunitaire pour échapper à la détection. En exprimant des protéines comme PDL-1 à leur surface, elles inhibent l'activation des lymphocytes T par mimétisme du soi, neutralisant ainsi une réponse immunitaire cytotoxique potentiellement efficace. Les immunothérapies, par inhibition de points de contrôle (ou de checkpoint immunitaire), visent à bloquer ces interactions et à réactiver ainsi la réponse immunitaire antitumorale. Il s'agit principalement d'anticorps monoclonaux administrés par voie intraveineuse ou sous-cutanée, capables de se fixer durablement à leurs cibles spécifiques (12). Les ICI ont aujourd'hui des indications bien établies :

- les anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab) sont utilisés dans le mélanome, le CBNPC, certains cancers oto-rhino-laryngologique (ORL), cutanés (carcinome épidermoïde, basocellulaire), urothéliaux, gastriques, colorectaux d'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) et l'hépatocarcinome.
- Les anti-PD-L1 (atézolizumab, durvalumab, avelumab) trouvent leur place dans le CBNPC, le carcinome urothélial, le cancer du sein triple négatif, l'hépatocarcinome et le carcinome de Merkel.
- Les anti-CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab), souvent en association, sont indiqués dans le mélanome, le CBNPC et le carcinome rénal.
- Enfin, l'amivantamab, anticorps bispécifique anti-(Epithelial Growth Factor Receptor) EGFR/Mesenchymal-epithelial Transition Factor (MET), est réservé aux CBNPC avancés porteurs d'une mutation d'insertion de l'exon 20 d'EGFR après échec de la chimiothérapie.

Toutefois, cette restauration de l'immunocompétence n'est pas sans conséquence. L'activation prolongée du système immunitaire peut entraîner des effets indésirables de type auto-immun, affectant potentiellement tout type d'organe ou de tissu : tractus gastrointestinal, poumons, peau, foie ou système endocrinien (13). Un bilan initial ainsi qu'un suivi rapproché rigoureux sont donc nécessaires chez les patients recevant ces traitements, afin de détecter et traiter rapidement toute manifestation auto-immune qui peut être

gravissime. A ce titre, des référents par organe sont identifiés dans les établissements de santé administrant des immunothérapies afin de prendre en charge rapidement ces toxicités immuno-médiées. Par exemple dans le cadre d'une collaboration entre le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille et le Centre Oscar Lambret (COL), le livret Immunotox donne des algorithmes de prise en charge dans le cadre d'une recherche de toxicités liées au traitement immunothérapeutique (14).

Le développement clinique de ces immunothérapies suit un processus d'évaluation rigoureux visant à démontrer leur efficacité et leur tolérance par rapport aux standards thérapeutiques existants. Les critères d'évaluation incluent la réponse tumorale objective, la survie globale, la qualité de vie, ainsi que le profil de tolérance.

Les différentes immunothérapies ont d'abord été validées dans le mélanome métastatique, avant de devenir un pilier du traitement du CBNPC. Depuis, leurs indications se sont élargies à d'autres tumeurs solides, notamment les cancers ORL, les carcinomes urothéliaux, le cancer du rein, l'hépatocarcinome, certains cancers digestifs MSI-H, ainsi que des tumeurs plus rares comme le carcinome de Merkel ou certains cancers cutanés non mélanocytaires. De nombreux essais cliniques de grande ampleur ont confirmé l'intérêt des immunothérapies dans le CBNPC, en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie et ont permis leur enregistrement ; citons :

- Le pembrolizumab dans KEYNOTE-024, KEYNOTE-189 et KEYNOTE-407 (15–17),
- Le nivolumab dans CheckMate-017 et CheckMate-057 (18,19),
- L'atezolizumab dans IMpower150 (20), - Le durvalumab dans PACIFIC (21).

L'expression tumorale de PDL-1 peut guider la sélection des patients éligibles à ces traitements, bien que ce biomarqueur ne soit pas toujours prédictif de réponse (22). Le recours à l'immunothérapie dépend du contexte clinique du patient (type histologique, stade évolutif, traitements antérieurs, statut biomoléculaire) et doit faire l'objet d'une évaluation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

c. Effets indésirables induits par les immunothérapies indiquées dans le cancer du poumon

Les ICIs ont transformé la prise en charge des cancers, mais leur utilisation s'accompagne d'effets indésirables immunitaires (irAEs) qui peuvent concerner différents organes (23) :

- Poumons : pneumonies et maladies interstitielles diffuses, parmi les plus redoutées, survenant souvent précocement et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- Cœur : myocardites, troubles du rythme ou insuffisance cardiaque, souvent précoces et parfois fatales, nécessitant une surveillance attentive.
- Système nerveux : plus rares, les atteintes neurologiques peuvent inclure des neuropathies périphériques, des méningites aseptiques ou des encéphalites, mais leur gravité peut être majeure.
- Système digestif : diarrhées et colites fréquentes, parfois sévères, altérant fortement la qualité de vie ; des atteintes du tube digestif supérieur (stomatite, gastrite) peuvent aussi survenir.
- Foie : élévations asymptomatiques des transaminases traduisant une hépatite immuno-induite ; dans de rares cas, évolution vers une hépatite fulminante.
- Système endocrinien : hypothyroïdie, thyroïdite, hypophysite et diabète de type 1 fulminant ; la thyroïde est l'organe le plus fréquemment atteint.
- Peau : souvent les premières manifestations, avec des éruptions maculo-papuleuses, du prurit, du vitiligo, parfois des atteintes sévères comme le syndrome de StevensJohnson.
- Rein : néphrite interstitielle aiguë principalement, mais aussi glomérulonéphrites ou troubles électrolytiques, souvent sous-diagnostiqués.

Ces effets indésirables, parfois imprévisibles, rappellent que l'immunothérapie, malgré ses bénéfices majeurs, exige une vigilance constante, une reconnaissance rapide des symptômes et une prise en charge multidisciplinaire adaptée.

d. Spécificité chez le sujet âgé et impact sur la prise en charge

Le cancer du poumon, du fait de sa typologie histologique et de son évolution souvent agressive, impose une prise en charge spécifique et multidisciplinaire. Chez les personnes âgées, cette prise en charge se complexifie considérablement en raison de spécificités liées aux

différentes fragilités (comorbidités, perte de réserves nutritionnelles et fonctionnels, polymédication).

Dans cette population, il existe très peu de recommandations spécifiques relatives au traitement du cancer du poumon en raison de la sous-représentation des personnes âgées dans les essais cliniques (24). Par conséquent, les modalités de traitement des patients âgés sont basées sur des données (dose, efficacité, tolérance) issues d'essais cliniques menés sur des patients qui ne reflètent pas la population âgée (9,25). Avec l'âge, les changements pharmacocinétiques et la fragilité associée aux comorbidités, qui vont parfois de pair avec la polymédication, peuvent modifier la tolérance et l'efficacité des molécules dans cette population plus âgée (24,26,27).

La spécificité histologique de certaines formes (comme les adénocarcinomes, plus fréquents chez les femmes et les non-fumeurs âgés) peut également orienter le choix des traitements vers des thérapies ciblées ou des immunothérapies, dont le profil de tolérance est potentiellement plus favorable. Toutefois, la réponse à ces traitements est variable dans cette population du fait de l'immunosénescence et du terrain inflammatoire sous-jacent.

Enfin, la complexité de la prise en charge tient à la nécessité de concilier efficacité oncologique, tolérance, maintien de l'autonomie et qualité de vie. Une approche standardisée n'est pas adaptée à cette population : seule une évaluation onco-gériatrique (EOG) approfondie, intégrant une analyse pharmacologique, fonctionnelle et sociale, permet de définir un plan thérapeutique pertinent, réaliste et conforme aux objectifs du patient.

e. Immunosénescence

Le vieillissement du système immunitaire, ou immunosénescence, se manifeste par une altération progressive des réponses immunitaires innées et adaptatives. Cette dégradation fonctionnelle contribue à une sensibilité accrue des sujets âgés aux infections, aux tumeurs, aux maladies auto-immunes, ainsi qu'à une moindre efficacité des vaccinations. Ce phénomène s'inscrit dans un contexte plus large de vieillissement physiologique, influencé par des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux (28).

Les organes lymphoïdes primaires, notamment le thymus, sont précocement affectés par le vieillissement. L'involution thymique entraîne une réduction de la production de lymphocytes T naïfs, au profit des lymphocytes mémoire, limitant ainsi la diversité du répertoire T. Les progéniteurs thymiques précoces sont moins nombreux et fonctionnellement altérés, en lien avec un stress oxydatif accru, des modifications épigénétiques et une surexpression de gènes inhibiteurs du cycle cellulaire. La moelle osseuse voit également ses fonctions modifiées, avec un biais de différenciation des cellules souches hématopoïétiques vers la lignée myéloïde au détriment de la lignée lymphoïde (29) (Figure 2).

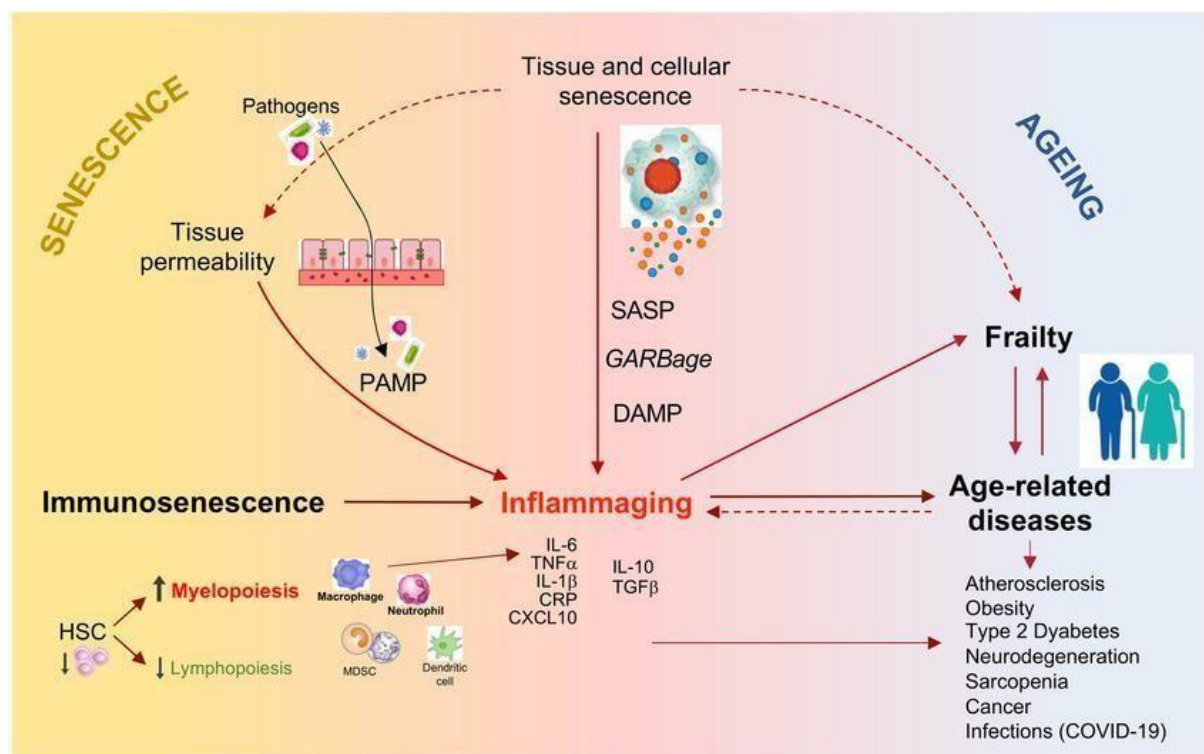


Figure 2 : Caractéristiques de l'immunosénescence et conséquences associées (30).

La lignée T est profondément remaniée : les lymphocytes T naïfs diminuent en nombre et en fonctionnalité, avec une baisse de production d'Interleukine 2 (IL-2), une réponse proliférative réduite, des défauts de signalisation via le T-Cell Receptor (TCR), et une expression altérée de Cluster of Differentiation 28 (CD28). Les lymphocytes CD8+CD28⁻ augmentent, traduisant une sénescence cellulaire (31,32). Les lymphocytes B conservent un effectif global stable, mais la proportion de cellules naïves baisse au profit des lymphocytes B mémoire. La diversité du répertoire des immunoglobulines est réduite, et la réponse vaccinale est affaiblie, tant en termes de production d'anticorps que d'affinité pour l'antigène. La réponse humorale devient partiellement auto-réactive, notamment via une augmentation des lymphocytes B1 CD5⁺, producteurs d'IgM de faible affinité dirigées contre le soi (33,34).

Le compartiment de l'immunité innée est également modifié. Les polynucléaires neutrophiles présentent une diminution de leur chimiotactisme, de leur activité phagocytaire et de leur capacité de lyse intracellulaire. Des altérations des récepteurs de reconnaissance, tels que les *Toll-Like Receptors* (TLR), compromettent leur activation. La production de *Neutrophils Extracellular Traps* (NETs) est réduite. Les monocytes montrent une orientation pro-inflammatoire, avec une expression accrue de CD16 et une moindre capacité à éliminer les cellules apoptotiques. Les cellules dendritiques perdent en efficacité : Les cellules dendritiques myéloïdes (CDm) voient leur production d'IL-12 diminuer, tandis que les cellules dendritiques plasmacytoïdes (CDp) produisent moins d'interférons de type I (35).

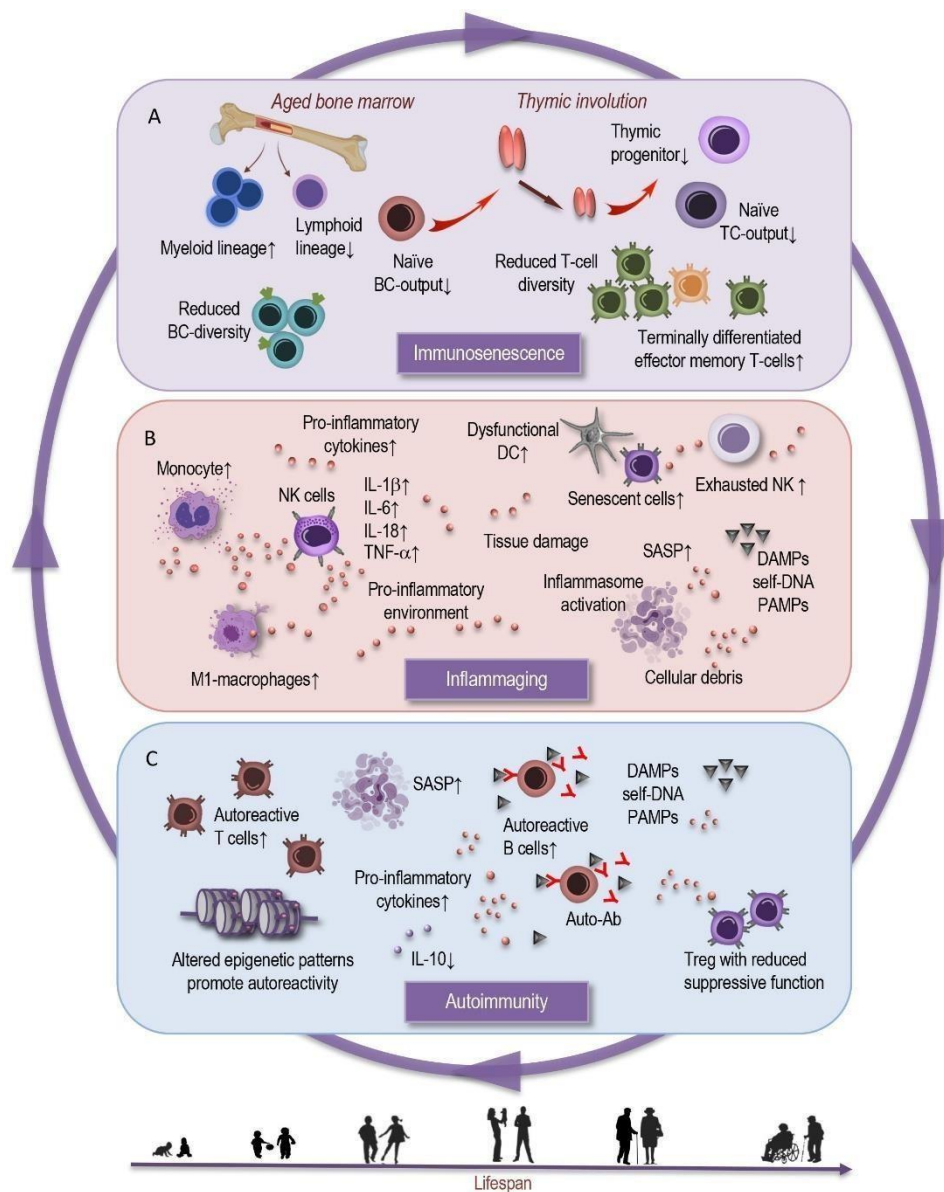


Figure 3 : processus inflammatoire chez la personne âgée aux niveaux moléculaire, cellulaire et organique (36).

Le vieillissement est également marqué par un état inflammatoire basal chronique, appelé *inflammaging*, caractérisé par des taux circulants élevés de cytokines proinflammatoires telles que l'IL-6 ou le *Tumor Necrosis Factor* α (TNF α). Cette inflammation de bas grade pourrait résulter de l'accumulation de cellules sénescents dans les tissus, de l'obésité ou du tabagisme. Cette inflammation contribue à la dégradation fonctionnelle des cellules immunitaires, ainsi qu'à l'émergence de pathologies associées à l'âge (28) (Figure 3).

L'immunosénescence demeure un processus complexe, multifactoriel et encore mal compris dans sa globalité. La poursuite des recherches, notamment via les approches de génomique et transcriptomique à haut débit, permettra probablement une meilleure intégration des différents niveaux de régulation et l'émergence de stratégies thérapeutiques encore davantage ciblées (37–39).

D) Définition et enjeux de l'immunotoxicité dans ce contexte

a. Prévalence de l'immunotoxicité chez le sujet âgé

Le vieillissement est associé à une altération progressive des fonctions immunitaires, désignée sous le terme d'immunosénescence. Cette dégradation fonctionnelle du système immunitaire accroît non seulement la susceptibilité aux infections et aux cancers, mais expose également le sujet âgé à une vulnérabilité accrue aux effets délétères des médicaments immunotoxiques. L'immunotoxicité, définie comme l'ensemble des effets indésirables médicamenteux (EIM) affectant le système immunitaire, peut se manifester par une immunosuppression, une hyperactivation immunitaire (pouvant conduire à des maladies autoimmunes), ou encore une hypersensibilité.

Chez le sujet âgé, plusieurs facteurs concourent à une augmentation de la prévalence de ces effets. L'immunosénescence entraîne une diminution de la réserve immunitaire, rendant le système immunitaire moins apte à contrer les agressions exogènes. Parallèlement, la polymédication, fréquente dans cette population en raison des comorbidités chroniques, multiplie les expositions à des molécules à potentiel immunotoxique, telles que certains antibiotiques (notamment les β -lactamines, les sulfamides), les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les immunosuppresseurs, les anticancéreux cytotoxiques et les biothérapies ciblées (40).

La prévalence exacte de l'immunotoxicité médicamenteuse chez les personnes âgées est difficile à établir en raison de plusieurs biais :

- une sous-déclaration des effets indésirables immunologiques,
- un polymorphisme clinique des manifestations,
- des difficultés à distinguer les effets liés au médicament de ceux liés au vieillissement ou à la pathologie sous-jacente (41).

Néanmoins, les données de pharmacovigilance suggèrent une incidence accrue des complications infectieuses iatrogènes (pneumonies, sepsis) et des réactions d'hypersensibilité chez les sujets de plus de 65 ans exposés à des traitements immunomodulateurs (42).

Il convient également de noter que l'altération des fonctions hépatiques et rénales liées à l'âge peut modifier les processus pharmacocinétiques des médicaments, contribuant ainsi à une exposition plus importante aux composés actifs ou à leurs métabolites, augmentant le risque d'immunotoxicité. Par ailleurs, les modifications du microbiote intestinal observées avec l'âge pourraient participer à la dysrégulation de l'immunité muqueuse et à une réponse exacerbée à certaines substances immunoactives (43–45).

En somme, la prévalence de l'immunotoxicité chez le sujet âgé est significativement accrue du fait de la conjonction de l'immunosénescence, de la polymédication de l'altération des processus pharmacocinétiques, et d'un terrain physiopathologique fragile. La surveillance étroite de ces patients, la rationalisation des prescriptions et l'individualisation des posologies apparaissent donc comme des mesures indispensables pour limiter les effets immunotoxiques et préserver l'intégrité immunitaire dans cette population.

E) Problématiques posées par le recours aux ICI chez le sujet âgé

a. Variabilité

Les sujets âgés représentent une population particulièrement hétérogène, tant sur le plan physiologique que fonctionnel, rendant leur prise en charge médicamenteuse complexe et hautement individualisée. Cette variabilité interindividuelle est l'un des principaux défis de l'oncogériatrie et justifie pleinement une approche dédiée dans les stratégies thérapeutiques, notamment en cancérologie.

Le modèle de Bouchon, décrit en 1984, constitue une grille de lecture originale et pragmatique du vieillissement pathologique, particulièrement pertinente pour la compréhension des vulnérabilités iatrogènes chez la personne âgée. Ce modèle, dit « 1+2+3 », repose sur trois niveaux explicatifs :

- Le premier niveau correspond à la réduction progressive des capacités fonctionnelles liée au vieillissement physiologique dites réserves.
- Le deuxième illustre l'impact des pathologies chroniques sur cette réserve déjà amoindrie.
- Le troisième, enfin, souligne le rôle déclencheur des événements aigus – comme une hospitalisation, un traitement médicamenteux inapproprié ou une chute – qui peuvent précipiter une décompensation brutale.

Chez les personnes âgées, la combinaison de ces trois facteurs accroît considérablement leur vulnérabilité, au point que même de petites agressions peuvent entraîner un passage rapide vers la dépendance ou provoquer de graves complications. Ce modèle met en lumière l'importance d'une évaluation gériatrique approfondie et d'une stratégie de prévention ciblée des risques iatrogènes, notamment en optimisant la prise en charge des affections chroniques et en limitant les facteurs de stress évitables liés aux soins. Il constitue ainsi un fondement théorique essentiel pour mieux comprendre l'impact des erreurs médicamenteuses ou décisions thérapeutiques inadaptées dans une population à réserve fonctionnelle réduite (46) (Figure 4).

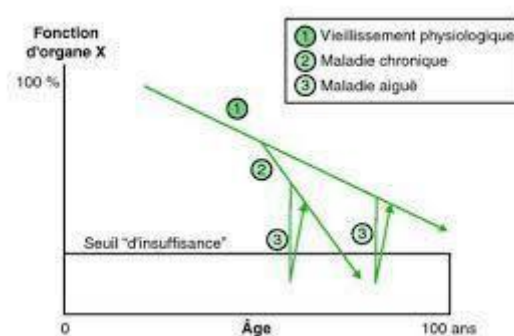


Figure 4 : Modèle de Bouchon, Bouchon 1984 (45).

Le modèle de Bouchon (« 1+2+3 ») illustre de manière pertinente la vulnérabilité accrue des sujets âgés face à l'immunothérapie. La réduction des réserves fonctionnelles liée à l'âge,

cumulée à la présence fréquente de comorbidités chroniques, rend ces patients particulièrement sensibles aux événements aigus, tels que les toxicités immuno-induites. Ainsi, un effet indésirable modéré peut entraîner une décompensation globale, justifiant une évaluation gériatrique préalable et une surveillance étroite lors de l'introduction d'immunothérapies.

Parallèlement, la survenue d'un événement iatrogène est source de stress important pour les professionnels de santé. Pour le patient et son entourage, la médiatisation des risques liés aux traitements innovants renforce l'anxiété vis-à-vis des biothérapies, pouvant altérer l'adhésion thérapeutique. Une communication claire et des dispositifs d'accompagnement sont essentiels pour réduire ce stress et restaurer la confiance dans le parcours de soins.

Au-delà de l'âge chronologique, la notion de fragilité constitue un déterminant majeur dans la prise en charge des patients âgés atteints de cancer. Selon la définition de Fried, la fragilité est un syndrome clinique caractérisé par une diminution des réserves physiologiques et une vulnérabilité accrue face aux stress, évaluée à travers cinq critères : perte de poids involontaire, épuisement, faiblesse musculaire, lenteur et baisse de l'activité physique (47).

Cette variabilité se retrouve également dans les préférences des patients vis-à-vis de leur traitement, dans leurs projets de vie, ou encore dans leurs attentes en matière de qualité de vie et de maintien de l'autonomie. Elle implique donc une nécessaire personnalisation de la prise en charge et justifie pleinement la mise en œuvre de démarches concertées, pluridisciplinaires et adaptées, incluant les compétences pharmaceutiques.

Ainsi, la variabilité des sujets âgés, qu'elle soit biologique, fonctionnelle ou psychosociale, constitue un facteur central dans la gestion du risque médicamenteux et dans l'adaptation des traitements oncologiques

b. Chronobiologie

Une étude récente suggère que le moment d'administration des ICI pourrait influencer leur efficacité dans le traitement du CBNPC. Il a été observé que la réponse immunitaire varie en fonction des rythmes circadiens, ce qui pourrait se traduire par des différences d'efficacité selon l'heure de la perfusion. L'administration des ICI en début de journée semble associée à

une meilleure activation des mécanismes immunitaires, probablement en lien avec la régulation hormonale et l'expression des gènes impliqués dans le système immunitaire (48).

Chez le sujet âgé, cette dimension chronobiologique revêt un intérêt particulier, car l'immunosénescence modifie l'équilibre des réponses immunitaires et peut accentuer l'impact des variations circadiennes. Adapter le moment d'administration des immunothérapies, en privilégiant un horaire matinal, pourrait ainsi potentiellement constituer une approche simple pour optimiser leur efficacité, sans alourdissement du parcours de soin. Toutefois, cette hypothèse nécessite d'être confirmée par des études prospectives dédiées dans ces populations, en ayant pris en compte de leur immunosénescence.

c. Pharmacocinétique

Le vieillissement s'accompagne de modifications physiologiques qui altèrent les paramètres pharmacocinétiques des médicaments, rendant l'évaluation de la dose optimale plus complexe chez les sujets âgés. Ces altérations peuvent affecter l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des molécules, augmentant ainsi le risque d'exposition excessive ou insuffisante aux traitements anticancéreux, notamment aux biothérapies et aux immunothérapies.

L'absorption des ICI est assurée par voie intraveineuse ou sous-cutanée, contournant ainsi les variations liées à la fonction gastro-intestinale. De ce fait, l'impact des modifications physiologiques digestives liées à l'âge (hypochlorhydrie, ralentissement de la vidange gastrique) reste négligeable pour ces molécules. Cependant, des traitements concomitants, notamment les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), peuvent influencer indirectement l'efficacité des ICI, via la modulation du microbiote intestinal notamment. Plusieurs études ont montré qu'un usage prolongé d'IPP était associé à une diminution des taux de réponse objective et de la survie globale sous anti-PD-1/PD-L1 chez les patients atteints de CBNPC, suggérant un rôle clé du microbiote dans l'immunomodulation (49).

Les immunothérapies sont des anticorps monoclonaux hydrophiles de grande taille. Ils présentent un volume de distribution (Vd) faible, majoritairement limité au compartiment intravasculaire et au liquide interstitiel. Contrairement aux petites molécules lipophiles, la redistribution des masses maigre et adipeuse observée avec l'âge influence peu leur pharmacocinétique. Cependant, une hypoalbuminémie fréquente chez le sujet âgé, reflet de

fragilité ou d'inflammation chronique, pourrait modifier la distribution tissulaire et la pharmacodynamie, bien que les anticorps monoclonaux ne dépendent pas majoritairement de la liaison aux protéines plasmatiques (50).

Contrairement à de nombreux médicaments, les immunothérapies ne subissent pas de métabolisme hépatique via les cytochromes P450. Leur catabolisme repose essentiellement sur des mécanismes protéolytiques intracellulaires non spécifiques après endocytose. Ainsi, la diminution liée à l'âge de la phase I hépatique (oxydation, réduction) n'affecte pas significativement la clairance des anticorps monoclonaux. Néanmoins, l'état inflammatoire systémique et la charge tumorale peuvent moduler le *turnover* immunologique, influençant la vitesse d'élimination. Des variations interindividuelles existent, mais l'impact clinique du vieillissement sur cette phase reste faible, comparativement aux médicaments à métabolisme enzymatique.

L'élimination des ICI est principalement assurée par dégradation en acides aminés dans les cellules du système réticulo-endothélial, sans excrétion rénale ni hépatobiliaire significative. Par conséquent, la baisse physiologique du débit de filtration glomérulaire avec l'âge n'influence pas la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux, et aucun ajustement posologique n'est requis chez les sujets âgés insuffisants rénaux. Toutefois, un état catabolique ou des comorbidités inflammatoires peuvent modifier la clairance via une augmentation du *turnover* protéique. Cette caractéristique confère aux ICI un profil pharmacocinétique relativement préservé chez le sujet âgé, contrastant avec la variabilité observée pour les chimiothérapies conventionnelles.

Chez le sujet âgé, ces modifications pharmacocinétiques ont des conséquences majeures sur l'exposition systémique aux traitements, la fenêtre thérapeutique, et la fréquence des effets indésirables. Elles justifient la prudence dans l'initiation thérapeutique (règle du "*start low, go slow*"), l'individualisation des posologies, le recours aux outils de suivi thérapeutique, et l'implication active du pharmacien hospitalier dans l'évaluation et le suivi de la pharmacothérapie (51).

d. Pharmacodynamie

Les modifications pharmacodynamiques liées à l'âge sont moins bien quantifiées que les altérations pharmacocinétiques, mais elles jouent un rôle tout aussi déterminant dans la

variabilité de la réponse thérapeutique chez les sujets âgés. Elles désignent l'ensemble des changements dans la sensibilité des tissus ou des récepteurs aux médicaments, modifiant l'intensité de la réponse biologique à une concentration donnée.

Le vieillissement est associé à une altération de la régulation homéostasique et à une diminution des mécanismes adaptatifs de l'organisme. Cela se traduit par une sensibilité accrue à certains effets indésirables, notamment ceux liés aux médicaments agissant sur le système nerveux central, cardiovasculaire ou immunitaire. Par exemple, une réponse exagérée aux benzodiazépines, aux anticholinergiques ou aux hypotenseurs est fréquemment observée, avec un risque majoré de confusion, de chutes ou de syncope ; il a été retrouvé dans une étude préclinique et rétrospective que le recours aux benzodiazépines est susceptible de réduire la réponse clinique chez des patients traités par immunothérapie dans le CBNPC (52).

Les mécanismes cellulaires de la pharmacodynamie sont également modifiés : diminution de la densité et de l'affinité de certains récepteurs, altération de la signalisation intracellulaire, modifications de l'expression génique et des réponses immunitaires. Ces phénomènes peuvent réduire ou amplifier l'effet d'un médicament, sans modification de sa concentration plasmatique, ce qui complique l'interprétation clinique de la réponse thérapeutique.

Dans le contexte des traitements anticancéreux, notamment des immunothérapies, ces altérations sont particulièrement significatives. Le système immunitaire du sujet âgé subit le phénomène d'immunosénescence abordé plus haut. Ces changements peuvent théoriquement réduire l'efficacité des ICI (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4), bien que les données cliniques à ce sujet restent encore hétérogènes. À l'inverse, certains effets indésirables immuno-médiés peuvent être exacerbés du fait d'un terrain inflammatoire de bas grade (*inflammaging*) retrouvé dans le vieillissement.

La marge thérapeutique étant souvent plus étroite chez les personnes âgées, le moindre déséquilibre entre efficacité et tolérance peut entraîner des conséquences cliniques graves. Cela renforce la nécessité d'une évaluation fonctionnelle et pharmacologique précise, ainsi que d'un suivi rigoureux des patients âgés recevant des traitements à fort potentiel toxique.

Ainsi, la pharmacodynamie du sujet âgé est marquée par une sensibilité modifiée aux médicaments, qui justifie des ajustements posologiques non seulement en fonction de la pharmacocinétique, mais aussi des effets observés *in vivo*. Le rôle du pharmacien dans l'analyse des réponses thérapeutiques, la détection des signes précoces de toxicité et l'adaptation dynamique du traitement est fondamental dans ce contexte.

F) Evaluation onco-gériatrique (EOG)

a. Bénéfices

L'évaluation onco-gériatrique (EOG) constitue une approche multidimensionnelle visant à identifier les vulnérabilités spécifiques des patients âgés atteints de cancer. Elle repose sur une série d'outils validés permettant d'apprécier les fonctions physiques, cognitives, nutritionnelles, psychologiques et sociales, ainsi que la polymédication et les comorbidités. Son objectif principal est de guider la stratégie thérapeutique oncologique en adaptant les traitements aux capacités réelles du patient, et non à son seul âge.

L'un des bénéfices majeurs de l'EOG réside dans sa capacité à distinguer les patients aptes à recevoir des traitements standards, des patients dits « vulnérables » ou « fragiles », pour lesquels des adaptations thérapeutiques sont nécessaires. Cette stratification permet d'éviter à la fois le sous-traitement et le sur-traitement, source de morbidité et de mortalité accrue. Plusieurs études prospectives ont démontré que l'intégration d'une EOG dans le parcours de soins réduisait la fréquence des effets indésirables sévères, en particulier les toxicités hématologiques et fonctionnelles associées aux chimiothérapies ou aux immunothérapies (53).

L'EOG permet également d'anticiper les complications potentielles, de mieux évaluer le rapport bénéfice/risque d'un traitement, et d'identifier les besoins du patient, qu'il s'agisse de kinésithérapie, de rééducation nutritionnelle ou de prise en charge psychologique. Elle favorise une décision partagée avec le patient et ses proches, fondée sur des données objectives, en tenant compte des préférences et du projet de vie du patient.

D'un point de vue organisationnel, l'EOG améliore la coordination entre oncologues, gériatres, pharmaciens hospitaliers et infirmiers spécialisés. Elle contribue à fluidifier les parcours de soins et à limiter les ruptures, notamment lors des transitions ville-hôpital. Sur le plan médico-économique, plusieurs travaux suggèrent que l'EOG permet de réduire la durée

d'hospitalisation, le taux de réhospitalisation non programmée et les dépenses liées à la prise en charge des effets indésirables évitables (54).

Enfin, l'EOG représente un levier de personnalisation thérapeutique dans un contexte où la population âgée constitue aujourd'hui la majorité des patients atteints de cancer, mais reste sous-représentée dans les essais cliniques. En intégrant des critères gériatriques dans l'évaluation initiale, elle favorise une oncologie plus équitable, centrée sur le patient et mieux alignée avec les objectifs de qualité de vie, de maintien de l'autonomie et de pertinence des soins.

b. Modalités de mise en œuvre

L'EOG constitue un processus structuré, recommandé par l'INCa depuis 2009 pour tous les patients de 70 ans et plus atteints de cancer, et soutenue par les recommandations de la Société Internationale d'Oncologie Gériatrique (SIOG). Elle vise à guider les décisions thérapeutiques à travers une meilleure compréhension de la situation globale du patient âgé, en intégrant les dimensions médicale, fonctionnelle, psychologique et sociale. Conformément aux recommandations, la démarche débute par un dépistage gériatrique systématique, utilisant le plus souvent l'outil Geriatric 8 (G8) (55) (Annexe 4). Cet outil, rapide à mettre en œuvre (moins de 5 minutes), permet d'identifier les patients nécessitant une évaluation gériatrique approfondie. Un score $G8 \leq 14$ constitue le seuil d'alerte justifiant le recours, quand cela est possible, à la réalisation d'une EOG complète.

L'autonomie fonctionnelle est évaluée par les scores Activities of Daily Living ADL (Katz) et Instrumental Activities of Daily Living (IADL) (Lawton), afin d'estimer la capacité du patient à effectuer les activités quotidiennes essentielles (toilette, alimentation, ménage, déplacements...).

Le *Mini Nutritional Assessment* (MNA) est utilisée pour détecter les situations de dénutrition ou de risque nutritionnel, qui constituent des facteurs pronostiques indépendants de toxicité thérapeutique et de survie.

L'évaluation cognitive est recommandée, notamment à l'aide du *Mini Mental State Examination* (MMSE) ou du test de l'horloge, pour dépister les troubles neurocognitifs susceptibles de compromettre notamment l'adhésion au traitement ou la prise médicamenteuse autonome. Les outils *Geriatric Depression Scale* (GDS) ou *Hospital Anxiety*

and Depression Scale (HADS) permettent de repérer la dépression et l'anxiété, fréquemment sous-diagnostiquées mais ayant un impact majeur sur la qualité de vie et la motivation thérapeutique. L'utilisation du *Cumulative Illness Rating Scale – Geriatric* (CIRS-G)) ou de l'index de Charlson permet de quantifier la charge en pathologies chroniques et leur influence sur le pronostic et la tolérance au traitement oncologique.

Une analyse médicamenteuse approfondie peut être réalisée, en cohérence avec les outils de bon usage des médicaments chez la personne âgée, que sont les critères Screening Tool of Older People's Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment (STOPP/START), Beers, Revue des médicaments potentiellement inappropriés chez les séniors (REMEDIES), afin d'optimiser la pharmacothérapie, éviter les interactions et limiter les prescriptions inappropriées. L'intervention du pharmacien est recommandée par l'INCa et par la SIOG au cours de cette étape, dans le cadre d'une démarche pluridisciplinaire (56).

L'évaluation sociale et environnementale est essentielle pour anticiper les situations d'isolement ou de logement inadapté. Elle conditionne l'accès aux soins et la faisabilité des traitements ambulatoires.

Le résultat de cette évaluation est synthétisé lors d'une RCP, en intégrant les dimensions cliniques, les souhaits du patient et les critères gériatriques. Trois orientations sont possibles, selon la classification définie par la SIOG :

- traitement standard (patient dit « robuste »),
- traitement adapté (patient « fragile »),
- soins de support et traitement symptomatique (patient « dépendant »).

Cette approche permet une personnalisation des soins, améliore la prédiction des toxicités, et optimise les trajectoires de soins, tout en assurant un meilleur respect des objectifs de qualité de vie. L'EOG est aujourd'hui considérée comme un standard de qualité dans les parcours d'oncologie des personnes âgées, soutenue par plusieurs plans cancer successifs (notamment le Plan Cancer 2014–2019).

c. Rôle du pharmacien clinicien

Le bilan de médication en gériatrie constitue un outil central de sécurisation de la pharmacothérapie des patients âgés polymédiqués. Il repose sur un recueil exhaustif des traitements en cours (prescrits, en automédication, ou non conventionnels), réalisé idéalement lors d'un entretien pharmaceutique. L'analyse qui en découle, fondée sur des référentiels validés (critères STOPP/START, Beers, REMEDIES), permet d'identifier les prescriptions inappropriées, les interactions médicamenteuses, les redondances, ou encore les sous-prescriptions. Elle aboutit à des propositions concertées avec l'équipe médicale dans un cadre pluridisciplinaire.

Plusieurs outils renforcent cette démarche : la conciliation médicamenteuse lors des transitions de soins, l'analyse pharmaceutique quotidienne, la révision pluriprofessionnelle des traitements (programme d'optimisation médicamenteuse des personnes âgées IatroPrev), et le lien structuré ville-hôpital, notamment via l'éducation thérapeutique du patient (Tableau 1).

Dans le cadre de l'EOG, le pharmacien hospitalier intervient également sur l'adaptation galénique, la réalisation des traitements à domicile, la pharmacovigilance active (notamment vis-à-vis de l'immunotoxicité), ainsi que le suivi thérapeutique des anticancéreux oraux et immunomodulateurs. Sa contribution est déterminante pour prévenir l'iatrogénie et garantir une prise en charge globale, efficiente et individualisée des patients âgés atteints de cancer.

G) Impact des immunothérapies sur la qualité de vie

L'introduction des immunothérapies, notamment des ICI, a profondément modifié la prise en charge des cancers avancés. Ces traitements, en restaurant l'activité des lymphocytes T face aux cellules tumorales, ont permis des réponses prolongées et une amélioration de la survie dans plusieurs indications, dont les cancers pulmonaires. Toutefois, au-delà des résultats en termes de survie, leur impact sur la qualité de vie des patients, en particulier des sujets âgés, constitue un critère essentiel à prendre en compte dans l'évaluation globale du bénéfice thérapeutique.

Contrairement à la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle, les immunothérapies sont en général mieux tolérées, avec une toxicité perçue comme plus "supportable" pour de nombreux patients. Plusieurs études prospectives ont montré que les patients sous inhibiteurs

PD-1 ou PD-L1 présentaient une stabilité voire une amélioration de leur qualité de vie au cours du traitement, évaluée à l'aide de questionnaires validés comme l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) ou le Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L). Ces bénéfices concernent particulièrement les dimensions fonctionnelles (mobilité, autonomie), les symptômes généraux (douleur, fatigue, dyspnée) et les aspects émotionnels liés au pronostic de la maladie (57).

Chez les personnes âgées, souvent polymorbides et fragiles, l'amélioration de la qualité de vie que permet l'immunothérapie est particulièrement intéressante. En effet, la préservation de l'autonomie, la gestion des symptômes, et la réduction des effets indésirables graves sont des priorités souvent placées avant l'allongement de la survie. Des essais cliniques comme KEYNOTE-024, IMpower110 ou CheckMate 153 ont intégré des sous-analyses centrées sur la qualité de vie, avec des résultats encourageants, y compris chez les patients de plus de 70 ans (15,58,59).

Cependant, il convient de nuancer ces résultats. Les irAEs, bien que souvent moins fréquents que les toxicités classiques de la chimiothérapie, peuvent affecter gravement la qualité de vie lorsqu'ils surviennent. Les toxicités endocriniennes, pulmonaires ou dermatologiques peuvent être chroniques, nécessitant un traitement prolongé (ex. : corticothérapie), avec un retentissement important sur l'état général et la perception du traitement. Chez les sujets âgés, les réserves physiologiques limitées et l'inflammation chronique liée à l'âge (« inflammaging ») peuvent majorer la sévérité ou la durée de ces événements, parfois au prix d'un arrêt prématuré du traitement.

En outre, certains effets indésirables d'apparition tardive peuvent interférer avec la qualité de vie, bien au-delà de la période d'administration active du médicament, posant la question du suivi prolongé et de la surveillance en ville, parfois difficile chez des patients isolés ou dépendants.

Ainsi, l'impact des immunothérapies sur la qualité de vie des patients âgés est globalement favorable comparativement aux chimiothérapies conventionnelles, mais reste conditionné à un suivi rigoureux, à une détection précoce des toxicités, et à une personnalisation de la stratégie thérapeutique en fonction du profil gériatrique. La présence

du pharmacien hospitalier, notamment pour l'accompagnement à l'initiation et la surveillance des traitements, renforce la capacité de prévention des complications et contribue indirectement à la préservation de la qualité de vie dans cette population vulnérable.

H) Données médico-économiques de l'événement iatrogène

a. Liées au sujet âgé

Les EIM représentent un enjeu de santé publique majeur, particulièrement chez les personnes âgées. Avec l'augmentation de la longévité et la prévalence croissante des pathologies chroniques, la proportion de sujets polymédiqués ne cesse de croître, exposant cette population à un risque élevé d'iatrogénie médicamenteuse (60). Les conséquences cliniques sont multiples : hospitalisations évitables, prolongations de séjour, altération de la qualité de vie, perte d'autonomie, et mortalité accrue. À cela s'ajoutent des répercussions médico-économiques significatives pour le système de santé.

Les données disponibles montrent que les personnes âgées de 65 ans et plus représentent une part disproportionnée des hospitalisations pour EIM. En France, une étude prospective multicentrique a estimé que 3,6 % des hospitalisations étaient directement dues à des EIM, mais ce chiffre grimpe à plus de 10 % chez les plus de 75 ans. Les médicaments les plus souvent impliqués sont les anticoagulants, les hypoglycémiantes, les AINS, les psychotropes et les anticancéreux (60).

Sur le plan économique, le coût d'une hospitalisation pour EIM chez un patient âgé est en moyenne 1,5 à 2 fois supérieur à celui d'une hospitalisation standard du même groupe d'âge. Les EIM allongent en effet la durée moyenne de séjour (jusqu'à 5 jours supplémentaires selon certaines séries) et mobilisent des ressources cliniques et médico-techniques importantes (examens (biologie/imagerie), surveillance renforcée, traitements correctifs). Une étude française a estimé le coût moyen d'une hospitalisation pour iatrogénie à environ 3 000 à 4 500 € (61).

Le caractère évitable de nombreux EIM constitue une opportunité majeure d'amélioration des pratiques de prises en charge. Les interventions visant à limiter la

polymédication, à adapter les posologies en fonction de la fonction rénale, à améliorer la conciliation médicamenteuse à l'admission et à la sortie d'hospitalisation, ainsi qu'à renforcer la formation des professionnels de santé, permettent de réduire significativement le risque iatrogène (Tableau 1).

Tableau 1 : Outils de la prévention de la iatrogénie.

Outil de prévention	Objectif principal	Modalités pratiques	Bénéfices démontrés (sources)
Conciliation médicamenteuse	Sécuriser les transitions de soins (admission, transfert, sortie)	Bilan médicamenteux systématique, vérification des prescriptions	Etude française (2023) : réduction des erreurs médicamenteuses à l'admission. Source : sante.gouv.fr , ScienceDirect (DOI : 10.1016/j.pharma.2023.06.005)
Analyse pharmaceutique	Détecter et corriger les prescriptions à risque	Analyse des prescriptions via outils d'aide à la décision, critères STOPP/START	Projet ABiMed (France, 2024) : réduction des erreurs liées à la polypharmacie. Source : arxiv.org/abs/2409.01903
Révision médicamenteuse pluriprofessionnelle	Optimiser le traitement en équipe interprofessionnelle (pharmacien, médecin, infirmière)	Réunions coordonnées, revue croisée des traitements	Projet IatroPrev : plus de 7000 interventions d'optimisation du traitement. Source : sante.gouv.fr , ARS Hauts-de-France, 2023
Liaison ville-hôpital / Éducation thérapeutique (ETP)	Renforcer la continuité des soins et l'implication du patient	Communication entre soignants, ateliers d'ETP centrés sur le médicament	Projet OCTAVE (2022-2024) : réduction des hospitalisations évitables. Source : sante.gouv.fr/octave

La généralisation des bilans partagés de médication et l'implication accrue des pharmaciens hospitaliers et officinaux dans la gestion du risque médicamenteux sont également prometteurs.

Ainsi, l'impact médico-économique de l'iatrogénie chez les sujets âgés justifie pleinement les efforts d'identification, de prévention et de sécurisation de la prise en charge médicamenteuse, tant en établissement de santé qu'en ville.

b. Liées à l'immunotoxicité

Les événements iatrogènes à composante immunologique représentent un enjeu médico-économique croissant, notamment dans un contexte d'essor des thérapeutiques ciblées et immunomodulatrices. L'immunotoxicité peut se manifester par une immunosuppression induisant des infections opportunistes graves, par une hyperactivation du système immunitaire entraînant des maladies auto-immunes, ou encore par des réactions d'hypersensibilité sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson ou des chocs anaphylactiques.

Les biothérapies anticancéreuses, notamment les ICI, sont à l'origine d'un nombre croissant de complications immuno-induites, parfois retardées. Les toxicités immunitaires associées à ces traitements peuvent conduire à des hospitalisations prolongées, à l'interruption du traitement anticancéreux, voire à une admission en soins intensifs. L'étude de Gunturu *et al.* a estimé que jusqu'à 20 % des patients traités par immunothérapie nécessitaient une prise en charge hospitalière pour effets indésirables immuno-médiés. Le coût moyen de cette hospitalisation peut excéder 10 000 €, selon la gravité de l'événement et les soins requis (corticothérapie, immunosuppresseurs de seconde ligne, biothérapies ciblées, surveillance rapprochée) (62).

Les effets indésirables auto-immuns induits par les immunothérapies, bien que potentiellement réversibles, exigent un suivi spécialisé, parfois à long terme, et impactent la qualité de vie des patients ainsi que leur adhésion au traitement. Ces événements ont des retentissements sur la durée d'hospitalisation, les consultations spécialisées, les examens complémentaires et la coordination des soins. De plus, ils impliquent souvent des interruptions ou des modifications de traitement, compromettant l'efficacité oncologique attendue et rendant nécessaires des stratégies thérapeutiques alternatives parfois plus coûteuses.

L'évaluation médico-économique de l'immunotoxicité reste cependant difficile à standardiser, en raison de l'hétérogénéité des manifestations cliniques, de l'imprévisibilité de leur survenue, et de l'absence de codification spécifique dans les bases médicoadministratives. Ainsi, l'identification précoce des signes d'immunotoxicité, la formation des équipes soignantes, et la mise en place de parcours de soins adaptés représentent des leviers stratégiques pour en limiter l'impact clinique et économique.

Dans ce contexte, les pharmaciens hospitaliers ont un rôle central dans l'anticipation, la prévention et la gestion des risques immunotoxiques, notamment par la mise en place de suivis thérapeutiques renforcés, l'aide à la décision en RCP, et la participation active à la pharmacovigilance ciblée.

II. OBJECTIF

A) Synthétiser les connaissances sur l'immunotoxicité des biothérapies chez les patients âgés atteints de cancer du poumon

L'objectif principal de ce travail est de synthétiser les données actuelles concernant l'immunotoxicité des immunothérapies (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4) employées chez les patients âgés pris en charge dans le cadre du cancer du poumon. L'accent est mis sur les particularités cliniques, pharmacologiques et physiopathologiques propres au vieillissement, susceptibles d'influencer la survenue, la présentation et la prise en charge des toxicités immuno-induites.

Cette synthèse sera obtenue par la réalisation d'une revue systématique (RS) de la littérature, et analyse des données issues de cette RS. Cette méthode a été retenue pour assurer l'exhaustivité, la transparence et la reproductibilité des résultats.

III. METHODOLOGIE

A) Type d'étude

Cette recherche correspond à une revue systématique de la littérature conduite conformément aux recommandations *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Annexe 3).

La recherche documentaire a été réalisée dans trois bases de données électroniques principales : PubMed/Medline, Embase et Web of Science. Les concepts utilisés pour l'élaboration des équations de recherche incluaient d'une part l'immunotoxicité, à travers les termes « immunotoxicity », « toxicity », « immune-related adverse event » et « pharmacovigilance », d'autre part les biothérapies, en incluant les noms spécifiques des molécules et des termes plus génériques tels que « immune checkpoint inhibitor », « anti-PD1 », « anti-PD-L1 », « monoclonal antibody » ou encore « immunotherapy ». Le troisième concept concernait le cancer du poumon, incluant les expressions « non-small cell lung cancer » (NSCLC), « small cell lung cancer » (SCLC), « mesothelioma » et « pleural neoplasm ». Enfin, un dernier concept portait sur la population âgée, avec des termes tels que « aged », « elderly », « geriatric », « frail elderly », « immunosenescence », « multimorbidity » ou « polypharmacy ».

Les synonymes et variantes orthographiques de chaque concept ont été associés entre eux par l'opérateur booléen OR, et les concepts eux-mêmes ont été reliés par l'opérateur AND. Les équations ont été adaptées à chaque base de données en tenant compte de leur système d'indexation spécifique : Medical Subject Headings (MeSH) pour PubMed, Emtree pour Embase, et le champ « Topic » pour Web of Science (Annexe 1).

Une recherche complémentaire a été effectuée dans Google Scholar ainsi que dans la littérature grise, incluant les thèses identifiées via les portails Pépité, Sudoc et thèses.fr, ainsi que les résumés et communications issus de congrès médicaux et pharmaceutiques tels que ceux de la Société Française de Pharmacie Clinique, du congrès Hopipharm, de l'European Association of Hospital Pharmacists ou encore du Congrès de Pneumologie de Langue Française. La recherche documentaire a été effectuée du 3 février 2025 au 30 juin 2025.

B) Critères d'inclusion et d'exclusion

Afin de garantir la pertinence et l'homogénéité des données analysées, des critères d'inclusion et d'exclusion ont été définis en amont.

Les critères d'inclusion reposaient sur la sélection d'études cliniques ou de données observationnelles rapportant l'utilisation des ICI, chez des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules. Une attention particulière a été portée aux travaux incluant spécifiquement des sujets âgés, population au cœur de cette recherche.

Les critères d'exclusion concernaient principalement les publications qui ne rapportaient pas de données exploitables sur la tolérance ou la sécurité des biothérapies, celles portant sur d'autres types de cancers ou sur des populations plus jeunes, ainsi que les études dont la méthodologie ne permettait pas une analyse rigoureuse (rapports incomplets, absence de données chiffrées, doublons) (tableau 2).

Tableau 2 : Critères d'inclusion et d'exclusion.

Catégorie	Détails
Critères d'inclusion	
Type d'étude	Essais cliniques randomisés ou non randomisés avec données comparatives ; études observationnelles (cohortes prospectives/rétrospectives, cas-témoins) ; revues systématiques et méta-analyses ; données de vie réelle (real-life data).
Population étudiée	Patients âgés (≥ 65 ans, ou seuil fixé à ≥ 70 ou ≥ 75 ans selon l'étude) atteints de cancer du poumon.
Type de cancer	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ; cancer bronchique à petites cellules (CBPC) ; Précision si l'étude inclut tout type histologique ou un sous-type spécifique.

Traitements étudiés	Biothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti-PD-1 : pembrolizumab, nivolumab, cémipilimab ; anti-PD-L1 : atézolizumab, durvalumab ; anti-CTLA-4 : ipilimumab) ; autres biothérapies ciblées (anti-EGFR : amivantamab).
Effets étudiés	Immunotoxicité et événements indésirables liés à l'immunité : endocriniens (diabète,
	dysthyroïdie, atteinte de la parathyroïde, des surrénales), pulmonaires (pneumopathies non infectieuses), digestifs (diarrhées, colites), hépatiques (hépatites auto-immunes), cutanés, cardiaques (dont myocardites non infectieuses), neurologiques (dont encéphalite), musculosquelettiques, rénaux (néphrite), surrénaliens. Comparaison possible des EI fréquents entre molécules.
Langue	Français ou anglais.
Période de publication	01/01/2011 au 31/12/2024.
Accessibilité	Texte intégral en libre accès ou disponible via le service commun de documentation de l'Université de Lille ou via le CHU de Lille
Critères d'exclusion	
Utilisation hors indication	Utilisation hors AMM des molécules suivantes : pembrolizumab, nivolumab, atézolizumab, durvalumab, ipilimumab, cémipilimab, amivantamab.
Type de publication	Cas rapportés sur cohortes inférieures à 5 patients, consensus d'experts, recommandations de sociétés savantes, commentaires, éditoriaux, études médico-économiques, posters sans texte complet.
Type de pathologie	Cancers autres que le poumon.
Type de traitement	Chimiothérapie cytotoxique seule, thérapies ciblées non immunologiques seules, associations ICI avec autre thérapie rendant impossible l'analyse spécifique de l'effet de l'ICI.

Nature des données	Absence de données d'efficacité et/ou de tolérance immunologique spécifiques à la population âgée ; études <i>in vitro</i> ou sur modèles animaux.
Particularités populationnelles	
Articles spécifiques aux personnes âgées	Base principale de la revue : données détaillées sur tolérance et efficacité ; prise en compte des spécificités gériatriques (comorbidités, polymédication, immunosénescence) ; analyses ciblées sur les toxicités immunologiques.
Articles incluant plusieurs groupes d'âge	Sources complémentaires : comparaison possible entre ≥ 65 ans et < 65 ans ; analyses en sous-groupes ; identification de différences d'incidence ou de gravité ; prise en compte des biais (faible effectif âgé, absence de stratification).

C) Sélection des études

Les références issues des trois bases de données ont été exportées dans un format compatible avec les logiciels de gestion bibliographique, à savoir le format .nbib pour PubMed et le format .ris pour Embase et Web of Science. L'ensemble a été intégré dans une bibliothèque Zotero, puis dédoublonné à l'aide du logiciel Rayyan. Deux évaluateurs (AD et DL) ont procédé indépendamment à la sélection des études selon deux étapes successives : lecture des titres et des résumés, puis analyse du texte intégral. Les divergences de sélection ont été résolues par discussion et, en cas de désaccord persistant, par arbitrage d'un troisième évaluateur.

D) Extraction et gestion des données

Pour chaque étude incluse, les données ont été extraites dans un tableau Excel regroupant la référence bibliographique complète, le type d'étude, les caractéristiques des patients (âge, sexe, comorbidités), le type et le stade du cancer, le traitement administré, la nature et la fréquence des événements indésirables immunologiques rapportés, la gravité des effets observés, leur prise en charge, ainsi que les résultats principaux et secondaires. Les limites méthodologiques de chaque étude ont également été relevées. La qualité méthodologique a été évaluée selon la grille de la Haute Autorité de Santé (HAS), en intégrant les forces et faiblesses de chaque publication dans l'analyse critique (Annexe 2).

IV. RESULTATS

A) Diagramme des flux

L'équation de recherche appliquée aux bases de données PubMed, Embase et Web of Science a permis d'identifier 3036 publications. Après élimination des doublons, 1027 articles uniques ont été retenus pour analyse. La lecture des titres a conduit à l'exclusion de 779 publications, laissant 248 articles potentiellement pertinents. L'examen des résumés a permis de réduire ce corpus à 44 articles, les autres étant écartés car ne répondant pas aux critères de sélection. Enfin, la lecture du texte intégral a conduit à l'exclusion de 30 articles jugés hors sujet.

À l'issue de ce processus, 16 études ont finalement été retenues et intégrées dans la revue. Ce parcours de sélection, qui illustre le soin apporté à la pertinence et à la qualité des données, est résumé dans le diagramme de flux PRISMA (Figure 5, Annexe 3, tableau 3).

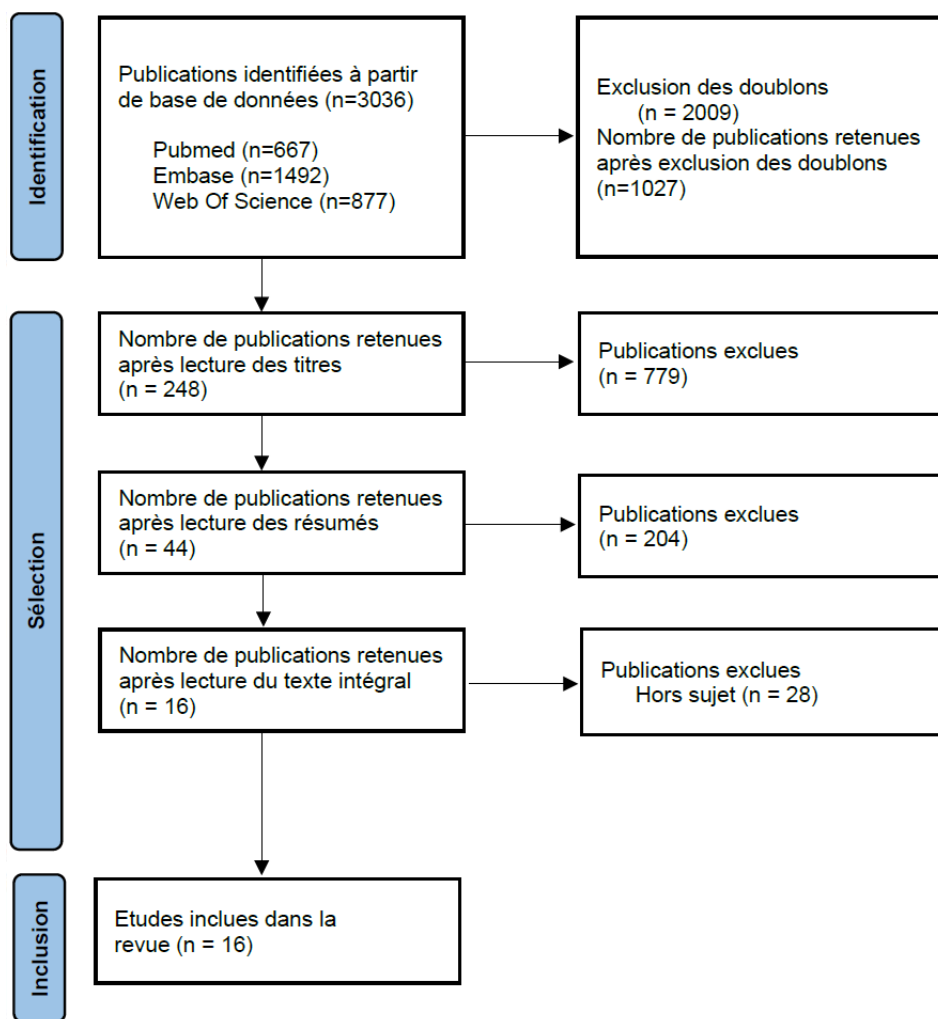


Figure 5 : Diagramme des flux selon méthode PRISMA.

B) Synthèse des articles sélectionnés

Un total de 16 articles a été inclus dans cette synthèse (Tableau 3). Parmi eux ont été identifiées

:

- 8 études observationnelles rétrospectives,
- 2 étude observationnelle prospective,
- 3 revues systématiques,
- 3 revues narratives.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des articles sélectionnés.

1 ^{er} Auteur (référence)	Année de publication	Nombre de patients	Type d'étude	Nombre d'études	Sous-thème étudié	Résultats/Conclusion
Baldini (63)	2020	603	Etude observationnelle rétrospective	Non Applicable (NA)	Impact du vieillissement sur les effets indésirables liés à l'immunité induits par les thérapies anti-PD-(L)1	Chez les patients âgés sous anti-PD(L)1, les effets indésirables immunitaires sont plus fréquents, notamment cutanés, et entraînent davantage d'interruptions de traitement. En revanche, le recours aux corticoïdes, le délai d'apparition des toxicités et la survie restent comparables aux patients plus jeunes.
Bishnoi (64)	2020	6405 (675 concernés par immunothérapie)	Etude observationnelle rétrospective	NA	Toxicité cardiovasculaire chez les patients traités par immunothérapie pour un CBNPC métastatique	Les résultats de cette étude montrent que l'ajout d'ICI à la chimiothérapie est sûr et n'entraîne pas une augmentation de la toxicité cardiovasculaire, mais montre au contraire une diminution des risques.
Difoum (65)	2022	64	Etude observationnelle rétrospective	NA	Facteurs pronostiques de la toxicité des ICI chez les patients atteints de CBNPC et CBPC : étude ToxImmune	Le score ToxImmune, basé sur des paramètres cliniques objectifs, indique que les patients ayant un score élevé présentent un risque accru d'événements indésirables sévères. Ce score pourrait donc être utilisé en pratique clinique afin d'identifier, parmi les patients atteints de cancer du poumon traités par immunothérapie, ceux exposés à un risque élevé de toxicité sévère.
Esen (41)	2024	17 431	Etude observationnelle rétrospective	NA	Toxicités cutanées sous ICI	Les effets indésirables immuno-induits sévères (ir-SAEs) sont fréquentes mais rarement suffisamment sévères pour justifier l'arrêt du traitement. Des lésions cutanées simples peuvent annoncer des toxicités sévères et nécessitent donc une surveillance rapprochée. L'identification et la prise en charge précoces, ainsi qu'un suivi personnalisé, permettent de réduire les risques et d'éviter l'arrêt du traitement. En particulier, la surveillance est cruciale en raison de leur taux de mortalité élevé.

Gao (66)	2023	201	Etude observationnelle prospective	NA	Prédicteurs des effets indésirables liés aux ICI chez les patients âgés atteints de CBNPC	Chez les patients atteints de CBNPC âgés de 65 ans et plus, les irAEs les plus fréquents étaient la pneumonie interstitielle, la toxicité dermatologique et l'hypothyroïdie. L'incidence était plus élevée après 71 ans, mais le score G8 ne prédisait le risque que chez les 65–71 ans. Le rapport de neutrophiles sur lymphocytes (NLR), l'hypertension, le diabète, ainsi que des taux réduits de lymphocytes T CD4+, de lymphocytes B et d'IL-10 étaient significativement associés au développement d'irAEs, permettant d'identifier les patients âgés les plus à risque.
Gomes (67)	2021	140	Etude observationnelle prospective	NA	Incidence des irAEs de grade 3 à 5 chez les sujets > 70 ans sous immunothérapie	L'utilisation des ICI chez les patients âgés n'a pas été associée à une toxicité de haut grade plus fréquente. Le score de dépistage G8 a permis d'identifier un sous-groupe à risque accru d'événements indésirables, et son utilisation devrait être envisagée dans le contexte des ICI.
Huang (68)	2021	17 006	Etude observationnelle rétrospective	NA	Etude des modifications liées à l'âge dans les effets indésirables induits par les thérapies anti-PD-(L)1	Les patients âgés présentaient une incidence plus élevée de toxicité pulmonaire, tandis que l'hépatite était observée avec une faible incidence. Par conséquent, les cliniciens doivent surveiller attentivement les comorbidités chez les patients âgés.
Jaiswal (69)	2024	48 529	Revue systématique de la littérature	21	Atteintes rénales pouvant survenir à la suite de chimiothérapies ou d'immunothérapies dans différents type de cancer (mélanome, CBNPC, colorectal)	Les immunothérapies, notamment les inhibiteurs de points de contrôle comme le pembrolizumab, améliorent le traitement de plusieurs cancers mais peuvent provoquer des atteintes rénales (protéinurie, insuffisance rénale aiguë). Ces complications sont favorisées par certains facteurs de risque (âge, comorbidités, usage d'IPP ou de corticostéroïdes) et nécessitent une reconnaissance précoce ainsi qu'une prise en charge adaptée, souvent par corticostéroïdes, afin d'optimiser la sécurité du patient.

Li (70)	2022	68	Etude observationnelle rétrospective	NA	Efficacité et sécurité de la monothérapie par inhibiteur de PD-1 chez les patients âgés atteints de cancer du poumon non à petites cellules avancé	Cette étude a fourni des données rétrospectives en conditions réelles concernant la faisabilité et la tolérance de l'administration d'une monothérapie par inhibiteur de PD-1 chez des patients âgés, préalablement traités, atteints de CBNPC avancé, dans une analyse rétrospective. Les facteurs pronostiques de survie sans progression (PFS) associés à la monothérapie par inhibiteur de PD-1 suggéraient que le statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) et le nombre de localisations métastatiques étaient des facteurs indépendants prédictifs de la PFS sous traitement.
Lipe (71)	2024	50	Revue systématique de la littérature	31	Syndrome de chevauchement myocardite, myosite et myasthénie grave associé aux ICI	La sensibilisation au syndrome de chevauchement myocardiomyosite-myasthénie (MMM) induit par les ICI est primordiale, compte tenu de son taux élevé de mortalité intra-hospitalière. La complexité du MMM impose une approche multidisciplinaire de la prise en charge. Renforcer la sensibilisation au syndrome MMM induit par les ICI et encourager la collaboration interdisciplinaire constituent des étapes clés pour améliorer le pronostic des patients.
Luciani (72)	2021	5524	Revue systématique de la littérature	48	Sécurité et efficacité des ICI chez les patients âgés atteints de cancer	Nos résultats suggèrent que les ICI peuvent être administrés en toute sécurité aux sujets âgés, avec des résultats de survie comparables à ceux des patients plus jeunes. De plus, l'âge ne constitue pas, dans ce contexte, un facteur pronostique défavorable indépendant.
Montrone (73)	2023	NA	Revue narrative	21	Rôle de l'immunothérapie chez les patients âgés atteints de CBNPC, en se référant principalement aux essais cliniques pivots dans les formes avancées	L'utilisation des ICI ne doit pas être découragée chez les patients âgés, compte tenu de leur efficacité démontrée, y compris chez des sujets de plus de 65 ans. Toutefois, une vigilance particulière s'impose chez les patients très âgés, en raison d'une probable diminution de l'efficacité du traitement avec l'avancée en âge et d'une tendance à un risque accru d'effets indésirables, notamment lors de combinaisons d'anti-PD1 et d'anti-CTLA4. Une évaluation préliminaire des patients âgés à l'aide d'outils tels que le score G8 doit être réalisée afin d'identifier ceux nécessitant une évaluation gériatrique approfondie (CGA).

Morinaga (74)	2023	676	Etude observationnelle rétrospective	NA	Données en vie réelle sur l'efficacité et la sécurité des ICI chez les patients âgés atteints de CBNPC	Les ICI sont également efficaces chez les patients âgés atteints de CBNPC, et l'interruption du traitement en raison d'irAEs pourrait constituer un bon marqueur pronostique.
Spagnuolo (75)	2023	NA	Revue narrative	14	Rôle de l'immunothérapie dans le traitement de première ligne du cancer du poumon non à petites cellules avancé chez le patient âgé	Il n'existe pas de données concluantes démontrant un risque accru d'irAEs sévères chez les patients âgés traités par immunothérapie comparés aux patients plus jeunes, bien que les résultats soient contradictoires en raison de l'hétérogénéité des populations étudiées, ainsi que d'une tendance à l'auto-immunité chez les patients âgés.
Su (76)	2024	NA	Etude narrative	61	Les facteurs de risque associés aux ir-SAEs incluaient les caractéristiques démographiques suivantes : l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), le tabagisme, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer	L'immunothérapie augmente l'incidence des ir-SAEs, qui peuvent être fatals chez les patients recevant des ICI. Ainsi, la détection précoce des patients à haut risque d'ir-SAEs est essentielle pour prévenir efficacement les issues défavorables et améliorer la sécurité du traitement. La présente revue résume les facteurs associés aux ir-SAEs en termes de caractéristiques démographiques, d'informations liées à la maladie et d'examens biologiques.
Xu (77)	2023	384	Revue systématique de la littérature	127	Caractéristiques clinicopathologiques des atteintes rénales liées aux ICI	Cette analyse fournit une description complète des facteurs de risque associés au développement de ces atteintes, ainsi que des facteurs pronostiques. Les oncologues et les néphrologues doivent être conscients que les différentes pathologies peuvent avoir des impacts distincts sur le rein et sur l'évolution tumorale, et devraient envisager la réalisation d'une biopsie rénale lorsqu'elle est cliniquement indiquée

C) Fréquence et facteurs de risque des événements indésirables

La fréquence de survenue des irAEs chez les patients âgés est estimée entre 48,8 et 90 % des patients, et les formes sévères (ir-SAEs) concernent entre 10 et 43 % des cas (66,76). Dans une autre cohorte de 68 patients âgés, Li *et al.* rapportent une toxicité qui concernaient 71 % des patients, dont 16,2 % de grade ≥ 3 , avec un décès lié à une pneumopathie immunoinduite. Ces données soulignent à la fois le potentiel intérêt et les limites de l'immunothérapie en monothérapie dans une population fragile (70). De tels écarts traduisent surtout une absence d'harmonisation dans les définitions et dans les modes de recueil. Concernant l'âge, les résultats sont discordants : Baldini *et al.* rapportent une incidence significativement plus élevée d'ir-SAEs chez les ≥ 70 ans (33 % *versus* 25 % chez les < 70 ans, $p < 0,05$) (63).

D) Toxicités immuno-induites pulmonaires

Les pneumopathies immuno-induites représentent l'une des complications les plus préoccupantes de l'immunothérapie, en particulier chez les patients âgés atteints de CBNPC.

Dans une cohorte rétrospective de 17 006 patients traités par ICI, issus de la base de données des effets indésirables de la FDA, Huang *et al.* ont montré que les sujets âgés de 75 ans et plus présentaient une incidence significativement plus élevée de pneumopathies immuno-induites par rapport aux patients plus jeunes de moins de 65 ans (14,5 % vs 10,5 % ; OR = 1,45 ; IC95 % : 1,28–1,64 ; $p < 0,001$). Les molécules le plus souvent impliquées étaient les anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) et les anti-PD-L1 (atézolizumab), administrées seuls ou en association avec une chimiothérapie. Ces données confirment que la toxicité pulmonaire constitue un sur-risque chez le sujet âgé traité par ICI, pouvant compromettre la poursuite du traitement (68).

Cette analyse est corroborée par Morinaga *et al.*, dans une cohorte japonaise de 676 patients en vraie vie, spécifiquement dédiée aux sujets âgés atteints de CBNPC (âge médian 78 ans). Dans cette étude, les pneumopathies immuno-induites touchaient 11,7 % des patients âgés de 75 ans et plus, contre 8,2 % des patients plus jeunes (< 65 ans) ; les survies globales étaient similaires dans les deux cohortes comparées. La gestion clinique était rendue particulièrement délicate chez les sujets âgés en raison de la fréquence des comorbidités

respiratoires chroniques (BPCO, fibrose pulmonaire), qui aggravent non seulement la sévérité des pneumopathies mais complexifient également les choix thérapeutiques (74).

La revue narrative de Su *et al.* rappelle que l'incidence des pneumopathies varie selon les modalités thérapeutiques : les thérapies anti-PD-1 et anti-PD-L1 entraînent respectivement 10 % et 30,1 % d'ir-SAEs, se manifestant principalement par des pneumopathies interstitielles. L'âge avancé, les antécédents de pathologie interstitielle pulmonaire et l'utilisation de combinaisons d'ICI apparaissent comme des facteurs aggravants. Sur le plan physiopathologique, ces pneumopathies résultent d'une infiltration lymphocytaire diffuse responsable d'une inflammation alvéolo-interstitielle. Leur présentation clinique est très hétérogène, allant de simples anomalies radiologiques asymptomatiques à des tableaux de détresse respiratoire aiguë, parfois fatals (76).

Dans la revue portant sur les 48 études de données en vraie vie, chez le sujet âgé de Luciani *et al.*, l'incidence globale des pneumopathies immuno-induites était plus faible (6 %), et 2,6 % des patients développaient une forme sévère de grade 3–4. Ces résultats soulignent que, même si leur fréquence peut sembler limitée, les pneumopathies gardent une place particulière dans la prise en charge des patients âgés fragiles, du fait de leur potentiel léthal et de la difficulté diagnostique liée aux pathologies pulmonaires préexistantes (72).

Dans une cohorte chinoise en vraie vie de 68 patients âgés, Li *et al.* rapportent que 5 patients sur 68 (7,4 %) ont présenté une pneumopathie immuno-induite, dont un cas sévère (1,5 %) s'est révélé fatal (70).

En revanche, Spagnuolo *et al.* n'ont pas retrouvé de différence significative entre les groupes d'âge quant à la toxicité pulmonaire (10,2% de pneumonite) (75).

De même pour Gao *et al.*, les irAEs les plus fréquents étaient la pneumonie interstitielle (19,9 %), sans différence significative entre les sujets jeunes (15,8%) et les sujets âgés (23,6%) (66).

En résumé, les pneumopathies immuno-induites constituent une toxicité pulmonaire typique, potentiellement plus fréquente chez les patients âgés, et doivent être surveillées de manière prioritaire en raison de leur pronostic potentiellement fatal.

E) Toxicités immuno-induites cardiaques

Les atteintes cardiaques liées aux ICI sont rares, mais elles se distinguent par leur sévérité et leur potentiel léthal. L'âge n'apparaît pas comme un facteur de risque de survenue de myocardite ou d'évènement cardiaque, dans la cohorte de Huang *et al* (68).

La cohorte rétrospective de Bishnoi *et al.*, sur 6405 patients américains (issus de MEDICARE) traités par chimiothérapie entre 2013 et 2015, évaluant la cardiotoxicité des ICI quand ajoutés à la chimiothérapie, ne retrouve pas de différence significative de survenue d'évènement cardiaque. Plusieurs facteurs de risque d'évènement cardiaque étaient identifiés : antécédent de radiothérapie thoracique, cardiopathie structurale (64).

Un tableau clinique particulièrement redoutable a été décrit par Lipe *et al.* sous le terme de « triade M », associant myocardite, myosite et myasthénie *gravis*. Dans cette revue systématique qui a regroupé 50 patients (âge médian 70 ans ; 20% présentant un CBNPC) ayant présenté cette triade, 70 % recevaient un anti-PD-1 (pembrolizumab ou nivolumab), et 6 % une association incluant l'ipilimumab. La myocardite représentait l'atteinte cardiaque systématiquement retrouvée chez ces patients : elle se manifestait par une dyspnée dans 48 % des cas et pouvait évoluer vers une forme fulminante. La mortalité hospitalière atteignait 38 %, la plupart des décès étant liés à cette complication. Histologiquement, il s'agissait d'une infiltration lymphocytaire diffuse du myocarde entraînant nécrose cellulaire et dysfonction ventriculaire gauche. Le traitement n'est pas consensuelle, cependant il semblerait qu'une réversibilité partielle puisse être obtenue si une corticothérapie agressive était initiée rapidement (71).

Ainsi, bien que rares, les myocardites et les tableaux associés constituent une menace majeure pour le pronostic vital des patients âgés, justifiant une surveillance cardiologique rapprochée dès l'instauration d'une immunothérapie (électrocardiogramme, échocardiographie, dosage des troponine).

F) Toxicités immuno-induites neurologiques

Les toxicités neurologiques occupent une place particulière en raison de leur gravité intrinsèque.

Dans la cohorte de Huang *et al.*, aucune association n'a été retrouvée entre l'âge avancé et toute toxicité neurologique, survenue de myasthénie grave ou de myosite immunoinduite (68).

La cohorte rétrospective monocentrique française de 64 patients évalués par Difoum *et al.* rapporte une incidence globale de 25 % de toxicités neurologiques, tous grades confondus, dont 6 % de formes sévères (grade ≥ 2). Ces atteintes regroupaient encéphalites, myélites, neuropathies périphériques et syndromes myasthéniques, illustrant la diversité et la gravité potentielle de ces événements (65). Les auteurs n'ont pas évalué si l'âge apparaissait comme un facteur de risque de cette toxicité.

Enfin, dans une revue narrative portant sur la prise en charge des CBNPC par ICI chez le patient âgé, Montrone *et al.* retrouvent des atteintes neurologiques rares mais dramatiques : encéphalites, neuromyérites optiques. Chez les patients âgés, la présence fréquente de troubles cognitifs ou moteurs préexistants complique le diagnostic, retardant parfois la prise en charge (73).

G) Toxicités immuno-induites digestives

Chez les patients âgés, les toxicités digestives liées aux ICI ne semblent pas plus fréquentes que chez les patients plus jeunes, mais leur impact clinique est souvent plus marqué.

Dans la revue systématique de Luciani *et al.*, 7,6 % des patients présentaient une diarrhée immuno-induite, dont 1,8 % sous une forme sévère. Si la fréquence globale reste relativement limitée, ces événements peuvent déstabiliser rapidement l'état général d'un patient âgé, notamment par déshydratation ou décompensation métabolique (72).

Morinaga *et al.* rapportent dans la cohorte japonaise que les dysfonctions gastrointestinales immuno-induites n'étaient pas plus fréquentes dans la population âgée (2,9% vs 1,7% chez le sujet non âgé), mais elles s'accompagnaient de conséquences cliniques plus lourdes : hospitalisations prolongées, recours accru à la corticothérapie de longue durée et augmentation du risque de complications infectieuses (74).

Pour Huang *et al.*, les réactions gastro-intestinales étaient plus fréquentes dans le groupe « personnes âgées » que dans le groupe « personnes non âgées » (OR ajusté = 1,537 ; IC95 % : 1,041–2,268 ; p = 0,031) (68).

Selon Su *et al.*, les colites et diarrhée sont particulièrement associées aux anti-CTLA-4, avec une incidence atteignant 31 %. Ces manifestations digestives, souvent banales au départ, peuvent évoluer vers des formes sévères et potentiellement fatales, en particulier chez les sujets âgés fragiles et polymédiqués (76).

Dans la cohorte de Li *et al.*, les diarrhées étaient retrouvées chez 22,1% des patients âgés (70).

H) Toxicités immuno-induites hépatiques

Les atteintes hépatiques immuno-induites sont globalement moins fréquentes que les complications digestives, mais elles n'en demeurent pas moins préoccupantes chez le sujet âgé.

Dans la cohorte de Baldini *et al.* (qui ne concerne pas que le CBNPC) le taux d'hépatite est plus élevé chez le sujet âgé (10%) que chez sujet jeune (3%) mais non significatif (62).

Selon Gomes *et al.*, il n'y avait pas de différence significative sur la survenue des toxicités hépatiques entre les sujets jeunes (3%) et les sujets âgés (4%) (p=0,353) (67).

Dans la revue systématique de Luciani *et al.*, 5,3 % des patients présentaient une atteinte hépatique, dont 1,5 % de formes sévères (72). Ces chiffres traduisent une fréquence relativement faible, mais justifient une vigilance particulière en raison du risque de progression rapide vers une hépatite sévère (72).

Li *et al.* rapportent une incidence plus élevée, avec des anomalies de la fonction hépatique observées chez 14,7 % des patients, dont 8,8 % présentaient des formes sévères de grade ≥ 3 , ce qui est plus élevé que dans l'étude KEYNOTE-010 (étude d'enregistrement du pembrolizumab). Ces résultats soulignent la vulnérabilité accrue du sujet âgé à ce type de toxicité (70).

En revanche, pour Huang *et al.*, l'hépatite (124 patients, 0,7 %), l'âge semblait exercer un effet protecteur. Le risque était significativement réduit aussi bien dans le groupe personnes âgées (OR ajusté = 0,504 ; IC95 % : 0,295–0,861 ; p = 0,012). Par ailleurs, le groupe

personnes âgées présentait un risque encore plus faible de développer une hépatite que le groupe personnes jeunes (68).

I) Toxicités immuno-induites endocriniennes

Les atteintes endocriniennes sont particulièrement fréquentes sous ICI, dominées par les dysthyroïdies, et présentent un profil insidieux chez le sujet âgé.

Dans la cohorte de Huang *et al.*, les patients ≥ 75 ans ne présentaient pas de sur-risque significativement accru de toxicité thyroïdienne (OR ajusté = 0,920 ; IC95 % : 0,760 –1,114), contrairement aux patients de 65–74 ans (OR = 0,848 ; IC95 % : 0,723–0,994). Les molécules impliquées étaient essentiellement les anti-PD-1 et anti-PD-L1. Les dysthyroïdies survenaient précocement, en moyenne six semaines après l’initiation du traitement, et le risque était particulièrement marqué chez les patients présentant des auto-anticorps antithyroïdiens positifs avant traitement (68). Concernant l’insuffisance surrénalienne, 207 patients (1,2 %) ont été concernés. Aucune différence significative n’a été observée pour les personnes âgées (68).

Pour Morinaga *et al.*, la survenue d’effets indésirables endocriniens chez les patients âgés n’a pas eu d’impact significatif sur la survie sans progression ($p = 0,2567$) (74).

Ces résultats sont corroborés par ceux de Spagnuolo *et al.* qui retrouvaient que les irAEs les plus fréquents étaient la thyroïdite (16,4 %) sans différence significative selon l’âge ($p = 0,652$) (75).

Pour Baldini *et al.*, les toxicités endocriniennes étaient significativement plus fréquentes chez les patients jeunes ($p = 0,044$) (63).

Dans la revue systématique de Luciani *et al.*, 8,3 % des patients présentaient une hypothyroïdie (toujours de grade 1-2) (72).

Selon Gomes *et al.*, il n’y avait pas de différence significative sur la survenue des toxicités endocriniennes entre les sujets jeunes (6%) et les sujets âgés (10%) ($p=0,395$) (67).

De même pour Gao *et al.*, sans différence significative entre les sujets jeunes (8,4%) et les sujets âgés (6,6%) pour les toxicités endocriniennes (66).

J) Toxicités immuno-induites hématologiques

Les toxicités hématologiques sont moins fréquentes, mais leur impact peut être majeur.

Selon Huang *et al.*, les sujets > 75 ans ont un risque supérieur de développer des toxicités hématologiques (OR ajusté = 1,513 ; IC95 % : 1,024 – 2,236), contrairement aux patients de 65–74 ans (OR = 1,130 ; IC95 % : 0,650 – 0,991) (68).

Dans l'étude de Difoum *et al.*, elles représentaient 17 % de l'ensemble des événements immuno-induits, dont 5 % de formes sévères (grade $\geq$ 2) (65).

K) Toxicités immuno-induites rénales

Les atteintes rénales immuno-induites sont rares mais doivent être connues, en particulier chez les sujets âgés fragiles.

La revue systématique portant sur la toxicité rénale des immunothérapies (dont les ICI) dans tout cancer de Jaiswal *et al.*, incluant 48 529 patients dans 15 études, rapporte survenue de protéinurie, hypertension artérielle, troubles électrolytiques, glomérulonéphrites et néphrites interstitielles aiguës ou chroniques. Tous les types d'ICI (anti-PD-1, anti-PD-L1, antiCTLA-4) étaient impliqués. Les facteurs de risque incluaient l'âge avancé, le sexe masculin, les comorbidités (HTA, diabète, maladie rénale chronique) et la prise de médicaments néphrotoxiques (IPP, AINS, diurétiques) (69).

Une méta-analyse récente de Xu *et al.* (2023) a colligé 384 cas de toxicité rénale sous ICI, issus de 127 études. Dans 95 % des cas, l'événement était une atteinte rénale aiguë. La néphrite tubulo-interstitielle aiguë était la lésion la plus fréquente (72 % des biopsies). Les molécules le plus souvent en cause étaient les anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) et antiPD-L1 (atézolizumab, durvalumab), parfois associés à l'ipilimumab. L'âge était identifié comme un facteur de risque. L'âge avancé (OR 1,055 ; IC à 95 %, 1,016, 1,097 ; p = 0,006) était associé à la néphrite tubulo-interstitielle aiguë/néphrite interstitielle aiguë dans l'analyse multivariée, tandis que l'âge avancé était inversement associé aux maladies glomérulaires (OR 0,933 ; IC à 95 %, 0,895, 0,973 ; p = 0,001) (77).

L) Toxicités immuno-induites cutanées

Les toxicités cutanées sont les plus fréquentes des irAEs, mais rarement graves.

Dans une cohorte rétrospective de 47 513 patients traités par ICI (avec le cancer du poumon comme indication la plus représentée), issus de la base de données des effets indésirables de la Food and Drug Administration (FDA) (Esen *et al.*), le groupe de patients ≥ 65 ans présentent plus souvent des réactions cutanées immuno-induites que leurs homologues plus jeunes (57,44 % vs 55,64 %, $p = 0,0008$). Plus encore, c'est la seule localisation où le risque de réactions cutanées sévères (SCAR) était significativement accru (OR = 1,21 ; IC95 % : 1,08–1,36 ; $p = 0,0014$) (41).

Dans la revue de Luciani *et al.*, 9 % des patients présentaient une toxicité cutanée, mais seules 1 % étaient sévères (72). Li *et al.* retrouvaient un rash chez 16,2 % des patients, dont un seul cas sévère (1,5 %) (70).

Pour Baldini *et al.*, les atteintes cutanées étaient significativement plus fréquentes chez les patients âgés ($p = 0,007$) (63).

Selon Gomes *et al.*, il n'y avait pas de différence significative sur la survenue des toxicités cutanées entre les sujets jeunes et les sujets âgés ($p=0,395$) (67).

Enfin, dans une cohorte prospective monocentrique chinoise de 201 patients avec un CBNPC conduite par Gao *et al.*, les patients âgés peuvent être classés en « young-old » et « old-old » selon différents seuils d'âge. Les résultats ont montré que les patients âgés de 71 à 74 ans présentaient la plus forte incidence d'irAEs de grade ≥ 2 , tandis que l'incidence des irAEs de grade ≥ 3 demeurerait comparable entre les différents groupes d'âge. L'âge de 71 ans a ainsi été retenu comme seuil discriminant, associé à une incidence significativement plus élevée d'irAEs de grade ≥ 2 ($p = 0,042$). Le profil global des irAEs était similaire dans les deux groupes, à l'exception des toxicités dermatologiques, significativement plus fréquentes chez les patients âgés ≥ 71 ans ($p = 0,022$) (66).

M) Synthèse des principaux résultats

Les résultats présentés sont résumés dans le tableau suivant, qui met en évidence les principales toxicités immuno-induites chez le sujet âgé, leurs caractéristiques cliniques, les facteurs de risque associés (Tableau 4).

Tableau 4 : Toxicités immuno-induites chez le sujet âgé atteint de CBNPC : facteurs de risque.

Organe	Résultats principaux	Facteurs de risque
Pulmonaires	Huang <i>et al.</i> : incidence plus élevée ≥75 ans vs <65 ans (14,5 % vs 10,5 %, OR = 1,45 ; p<0,001). Morinaga <i>et al.</i> : 11,7 % ≥75 ans vs 8,2 % <65 ans. Su <i>et al.</i> : incidence 10–30 %, aggravée par l'âge, comorbidités pulmonaires et associations d'ICI. Luciani <i>et al.</i> : incidence globale 6 %, formes sévères 2,6 %. Li <i>et al.</i> : 7,4 % dont 1,5 % fatal. Spagnuolo <i>et al.</i> et Gao <i>et al.</i> : pas de différence significative d'incidence entre les sujets jeunes et âgés.	Âge ≥75 ans, BPCO, fibrose pulmonaire, antécédents de pneumopathie interstitielle, combinaison d'ICI
Cardiaques	Huang <i>et al.</i> : pas d'association significative avec l'âge. Bishnoi <i>et al.</i> : pas de différence d'événements cardiaques. Facteurs de risque : radiothérapie thoracique, cardiopathie structurale. Lipe <i>et al.</i> : triade MMM, mortalité hospitalière 38%.	Cardiopathie structurale, antécédents de radiothérapie, association d'ICI.
Neurologiques	Huang <i>et al.</i> : pas d'association avec l'âge. Difoum <i>et al.</i> : 25 % de toxicités neurologiques (6 % sévères), incluant encéphalites, neuropathies, myélites. Montrone <i>et al.</i> : événements rares mais graves (encéphalites, neuromyérites optiques).	Âge avancé, comorbidités neurologiques chroniques, polythérapie ICI, fragilité globale.
Digestives	Luciani <i>et al.</i> : 7,6 % diarrhées, 1,8 % sévères. Morinaga <i>et al.</i> : incidence similaire chez âgés vs jeunes, mais conséquences cliniques plus lourdes (hospitalisations prolongées, corticothérapie longue). Huang <i>et al.</i> : incidence plus élevée chez âgés (OR = 1,537 ; p = 0,031). Su <i>et al.</i> : colites associées aux anti-CTLA-4 (jusqu'à 31 %). Li <i>et al.</i> : 22,1 % diarrhées.	Âge, polymédication gastrotoxique (AINS, anticoagulants, corticoïdes), comorbidités digestives, traitement combiné.
Hépatiques	Luciani <i>et al.</i> : 5,3 % dont 1,5 % sévères. Gomes <i>et al.</i> : pas de différence âgés vs jeunes. Baldini <i>et al.</i> et Huang <i>et al.</i> : taux plus faibles chez les âgés (OR protecteur = 0,504). Li <i>et al.</i> : 14,7 % anomalies hépatiques dont 8,8 % sévères.	Âge avancé, comorbidités hépatiques, polymédication, schémas combinés.
Endocriniennes	Huang <i>et al.</i> : pas de sur-risque ≥75 ans ; sur-risque chez 65–74 ans. Insuffisance surrénalienne rare (1,2 %). Morinaga <i>et al.</i> : pas d'impact sur la survie. Spagnuolo <i>et al.</i> : thyroïdite 16,4 % sans différence d'âge. Baldini <i>et al.</i> : plus fréquentes chez jeunes (p=0,044). Luciani <i>et al.</i> : 8,3 % hypothyroïdies (grade 1–2). Gomes <i>et al.</i> et Gao <i>et al.</i> : pas de différence significative.	Âge ≥75 ans, anticorps anti-thyroïdiens positifs, antécédents endocriniens, association d'ICI, polymédication.
Hématologiques	Huang <i>et al.</i> : sur-risque ≥75 ans (OR = 1,513). Difoum <i>et al.</i> : 17 % des irAEs, dont 5 % sévères.	Âge >75 ans, sarcopénie, polymédication (anticoagulants, antiagrégants).
Rénales	Jaiswal <i>et al.</i> : protéinurie, HTA, troubles électrolytiques, glomérulonéphrites, néphrites interstitielles aiguës. Facteurs de risque : âge, sexe masculin, HTA, diabète, maladie rénale chronique, IPP, AINS, diurétiques. Xu <i>et al.</i> (2023) : 95 % d'atteintes aiguës, surtout néphrites interstitielles (72 %). L'âge avancé est un facteur de risque (OR 1,055).	Âge avancé, sexe masculin, HTA, diabète, maladie rénale chronique, médicaments néphrotoxiques (IPP, AINS, diurétiques).
Cutanées	Esen <i>et al.</i> (FDA) : ≥65 ans = 57,4 % vs 55,6 % chez jeunes (p=0,0008). Seul domaine avec sur-risque de réactions cutanées sévères (OR = 1,21 ; p=0,0014). Luciani <i>et al.</i> : 9 % dont 1 % sévères. Li <i>et al.</i> : 16,2 %, 1 cas sévère (1,5 %). Baldini <i>et al.</i> : plus fréquentes chez âgés (p=0,007). Gomes <i>et al.</i> : pas de différence. Gao <i>et al.</i> : seuil d'âge 71 ans associé à un sur-risque cutané (p=0,022).	Âge ≥65 ans, association ICI–chimiothérapie, fragilité cutanée.

V. DISCUSSION

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des ICI chez les patients âgés atteints de CBNPC demeure un exercice complexe. Montrone *et al.* dans leur revue narrative ont repris l'ensemble des données d'évaluation (notamment d'enregistrement des médicaments concernés), avec pour chaque essai clinique, le nombre de patients âgés inclus. Ainsi l'analyse de ces essais montrait que seuls 24 % des patients inclus avaient ≥ 70 ans, et à peine 12 % ≥ 75 ans (73). Or, plus de 60 % des cancers surviennent après 65 ans. Les données disponibles sont marquées par une hétérogénéité importante, une sous-représentation des sujets fragiles (potentiellement polymédiqués et porteurs de comorbidités) et de nombreux biais méthodologiques, ce qui limite la portée des conclusions.

Les essais pivots apportent des signaux contrastés. Spagnuolo *et al.* ont montré que dans KEYNOTE-010/024/042, chez les ≥ 75 ans avec PD-L1 ≥ 50 %, une OS médiane de 23,1 mois sous pembrolizumab *versus* 8,3 mois sous chimiothérapie (HR=0,40 ; IC95 % : 0,25–0,64). Mais seuls 264 patients appartenaient à ce sous-groupe *versus* 2348 patients < 75 ans, ce qui réduit la robustesse statistique. À l'inverse, CheckMate 9LA ne retrouve aucun bénéfice de la combinaison nivolumab–ipilimumab–chimiothérapie chez les > 75 ans (HR=1,21 ; IC95 % : 0,69–2,12) (75).

Morinaga *et al.* rapportent dans la cohorte rétrospective japonaise en vie réelle une survie globale médiane (OS) de 12,3 mois chez les ≥ 75 ans *versus* 12,7 mois pour les < 75 ans, mais réduite à 10,2 mois chez les ≥ 80 ans ($p=0,59$). La survie sans progression (PFS) était similaire (4,8 vs 3,3 mois ; $p=0,16$). Les patients ≥ 75 ans ayant interrompu leur traitement pour toxicité présentaient une OS significativement prolongée (20,5 vs 14,3 mois ; $p=0,018$), mais cette corrélation pourrait être biaisée par l'effet dit de « temps d'immortalité », défini par le temps entre l'inclusion dans une cohorte et l'exposition à une intervention (74).

Dans une autre cohorte de 68 patients âgés, Li *et al.* rapportent une OS médiane de 10,5 mois, une PFS de 3,5 mois et un taux de réponse objective limité à 20,6 %. Ces chiffres soulignent à la fois le potentiel intérêt et les limites de l'immunothérapie en monothérapie dans une population fragile (70).

Parmi les facteurs de risque d'effet indésirable, le tabagisme actif, chez des patients atteints de NSCLC, doublerait le risque d'événements sévères, sous pembrolizumab (OR=2,27 ; IC95 % : 1,14–4,52 ; p=0,02) (78). Il n'existe pas de score biologique de prédictivité de survenue des effets indésirables, notamment chez le sujet âgé. Il a été proposé le rapport neutrophiles/lymphocytes (RNL) avec un RNL >6, ou encore un taux de LDH > 245 U/L, comme associé à une augmentation du risque d'ir-SAEs (OR=1,16 ; IC95 % : 1,02–1,31), alors qu'un RNL <3 apparaissait comme plutôt protecteur dans un essai cas-contrôle (79).

Dans l'étude prospective observationnelle ELDERS qui s'intéresse à la toxicité des ICI chez 140 personnes âgées atteintes de CBNPC ou de mélanome, Gomes *et al.* ne retrouvent pas de différence significative dans l'incidence des toxicités sévères chez le patient âgé comparativement au sujet jeune (18,6 % ≥70 ans vs 12,9 % <70 ans ; OR=1,55 ; IC95 % : 0,61–3,89 ; p=0,353), malgré une comorbidité et une polymédication associées, et 50% des patients âgés avec un G8 positif. Cependant, un décès par pneumopathie (grade 5) est survenu uniquement dans le groupe âgé, et la durée médiane de corticothérapie liée à la survenue d'EI immunitaires était plus longue (22 semaines vs 8). Le G8 positif prédisait un risque d'hospitalisation et de décès plus élevé, ce qui suggère une gestion plus lourde et potentiellement plus délétère des toxicités (67).

Ce travail de synthèse a permis d'identifier que certaines toxicités apparaissent particulièrement marquées chez les plus âgés, notamment les pneumopathies (68). Les atteintes cardio-musculaires, bien que rares, sont particulièrement graves, notamment les syndromes myocardite–myosite–myasthénie (MMM), avec une mortalité hospitalière de 38 % et une ventilation mécanique nécessaire dans 50 % des cas (71). Enfin, les toxicités cutanées, souvent considérées comme bénignes, peuvent être sévères (41).

La question des toxicités tardives liées aux ICI émerge de plus en plus comme un enjeu clinique majeur, en particulier chez les patients âgés dont la trajectoire thérapeutique est souvent prolongée. D'après Durbin *et al.*, dans une cohorte de 795 patients hospitalisés pour irAEs, avec un âge médian de 67,3 ans, il était retrouvé que près de 15 % des patients présentaient un irAE entre 6 et 12 mois après l'initiation, tandis que 10,8 % (86/795) développaient un irAE au-delà de 12 mois de traitement. Les atteintes rénales (31,3 % des 32 cas) et hématologiques (21,7 % des 23 cas) figuraient parmi les plus susceptibles de se manifester tardivement. Le type d'ICI influençait aussi ce délai de survenue : 13,5 % des

patients sous anti-PD-1/PD-L1 en monothérapie présentaient un irAE tardif contre seulement 5,4 % sous combinaison avec anti-CTLA-4 ($p < 0,001$). Par ailleurs, l'exposition récente au traitement semblait protectrice : seuls 7,4 % des patients exposés dans les 60 jours développaient un irAE tardif, contre 26,4 % de ceux sans exposition récente ($p < 0,001$) (80).

Une autre cohorte de 76 patients (Elghawy *et al.*) traités pendant plus de deux ans (durée médiane : 41,9 mois) souligne que 50 % présentaient un irAE tardif, dont près de 40 % sans aucun antécédent d'irAE précoce. Les facteurs de risque identifiés incluaient le sexe féminin ($p = 0,032$), l'ethnie blanche ($p = 0,041$) et l'existence d'un irAE de grade ≥ 2 antérieur ($p = 0,020$). Toutefois, la survenue de ces événements tardifs n'était pas associée à une modification de la survie globale ni de la survie sans progression. Ces résultats traduisent une réalité clinique contrastée : d'une part, les toxicités tardives sont loin d'être exceptionnelles, affectant jusqu'à un patient sur deux au long cours ; d'autre part, leur valeur pronostique reste incertaine et leur reconnaissance dépend fortement de la durée du suivi et des modalités de recueil. L'absence d'harmonisation méthodologique, la variabilité des délais rapportés et la faible exploration histologique des atteintes tardives limitent aujourd'hui la compréhension de leur physiopathologie et leur véritable incidence (81).

Ce travail a cependant montré un certain nombre de limitations.

Sur le plan méthodologique, la sélection des articles sélectionnés a conduit à exclure un certain nombre d'entre eux, du fait de leur absence de disponibilité en texte intégral, par le biais des services de documentation universitaire ou hospitalier. Cependant le travail conséquent, en binôme, d'identification des articles potentiellement pertinents a permis de retenir un nombre plus conséquent d'articles qu'il serait intéressant de prendre en compte.

La totalité des articles sélectionnés dans ce travail était de faible qualité méthodologique. En effet aucun essai identifié n'était de type prospectif, randomisé en double aveugle, mais généralement des suivis de cohorte, parfois prospectifs (66), mais le plus souvent rétrospectifs (41,63,64,68,70,74) monocentriques (65) ou des études de type cascontrôle. Concernant les revues sélectionnées, il s'agissait soit de revues narratives (73,75), parfois sans description d'une méthodologie claire d'identification des articles sélectionnés et présentés (77), soit des revues systématiques de faible qualité (76), ou parfois incluant des

populations de patients âgés en dehors du CBNPC (71,72). Les journaux hébergeant les articles étaient souvent de faible qualité (73,76,77). Les données comparatives entre les données chez le patient âgé et non âgé étaient rares. Il aurait pu être utile de rechercher pour l'ensemble des études sélectionnées les biais de manière systématique pour encore améliorer les performances d'évaluation et de sélection.

La majorité des données disponibles repose sur des études rétrospectives, des bases de pharmacovigilance ou des petites séries, avec un suivi trop court et des groupes contrôle incomplets. L'absence quasi systématique d'évaluations gériatriques standardisées empêche de mesurer l'hétérogénéité clinique de cette population. Ces éléments expliquent la variabilité des résultats et appellent à une grande prudence dans leur interprétation.

Au regard de l'ensemble de ces données, plusieurs perspectives peuvent être évoquées pour améliorer la prise en charge des patients âgés traités par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

D'abord, la question de la représentativité reste centrale. Les patients de plus de 75 ans, et *a fortiori* les octogénaires fragiles, demeurent largement sous-représentés dans les essais pivots. Il apparaît indispensable de promouvoir des études prospectives dédiées à cette population, intégrant systématiquement des évaluations gériatriques standardisées et tenant compte des comorbidités et de la polymédication. Cela permettrait d'affiner la stratification du risque et d'adapter les stratégies thérapeutiques.

Ensuite, la prédiction des toxicités constitue un champ de recherche prioritaire. Si, parmi les facteurs de risque, certains biomarqueurs comme le NLR, le tabagisme actif ou l'utilisation concomitante d'IPP (ou d'autres médicaments) ont été identifiés comme facteurs de risque potentiels, leur valeur prédictive reste limitée par l'hétérogénéité des études. Le développement de scores robustes, validés sur de larges cohortes multicentriques, représente une étape essentielle pour mieux sélectionner les patients et anticiper les toxicités graves.

Par ailleurs, certaines toxicités spécifiques, notamment rénales, pulmonaires ou cardiaques, semblent sous-estimées dans les cohortes actuelles. Des registres nationaux ou internationaux, associant données cliniques, biologiques et histologiques, pourraient contribuer à mieux caractériser leur incidence réelle, leurs délais d'apparition et leurs conséquences pronostiques.

Enfin, au-delà des données scientifiques, se pose la question de l'intégration de l'immunothérapie dans une démarche de soins individualisée. Chez le sujet âgé, l'objectif ne peut pas être uniquement la survie globale, mais doit inclure la qualité de vie, l'autonomie fonctionnelle et la tolérance au long cours. Le développement d'approches pluridisciplinaires, associant oncologues, gériatres, néphrologues, pneumologues et pharmaciens hospitaliers, constitue probablement la clé pour optimiser l'utilisation des ICIs dans cette population complexe.

VI. CONCLUSION

L'immunothérapie, et en particulier les ICI, a profondément transformé la prise en charge des cancers, notamment du CBNPC, y compris chez les sujets âgés. Pourtant, l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des ICI dans chez les personnes âgées demeure un défi. La littérature met en évidence des résultats hétérogènes, souvent issus de cohortes limitées ou de données rétrospectives, et marqués par une sous-représentation des patients fragiles. Cette situation réduit considérablement la portée des conclusions et appelle à une interprétation prudente.

Sur le plan de la tolérance, les irAEs concernent une proportion élevée de patients (70–90 %), avec des formes sévères dans 10 à 43 % des cas. Toutefois, les données sont discordantes : certains travaux suggèrent une incidence accrue chez les ≥ 70 ans, tandis que d'autres ne retrouvent aucune différence significative. Les biomarqueurs explorés, tels que le NLR, ou des facteurs cliniques comme le tabagisme actif, apparaissent intéressants mais manquent de validation robuste. Les toxicités spécifiques – notamment rénales, pulmonaires, cutanées ou cardio-musculaires – soulignent la vulnérabilité des patients âgés, avec des risques accrus de pneumopathie (14,5 % ≥ 75 ans contre 10,5 % < 65 ans), une mortalité hospitalière élevée dans les syndromes myocardite–myosite–myasthénie (38 %), ou encore des réactions cutanées sévères précoces pouvant engager le pronostic vital. La problématique des toxicités tardives, ainsi que leur modalités de prise en charge est un enjeu à venir aussi chez la personne âgée.

Concernant l'efficacité, les données demeurent contrastées. Certaines études rapportent une survie globale similaire entre patients jeunes et âgés, voire un bénéfice net chez les ≥ 75 ans avec forte expression de PD-L1, tandis que d'autres ne mettent en évidence aucun avantage au-delà de 75 ans, voire une survie réduite chez les octogénaires. Les résultats en vie réelle confirment cette fragilité, avec des survies globales médianes modestes (10,5 mois dans une cohorte de 68 patients âgés) et des taux élevés d'événements indésirables sévères. Ces disparités traduisent non seulement l'impact de l'immunosénescence, mais aussi

le poids majeur des comorbidités et de la polymédication, rarement pris en compte dans les essais cliniques.

Ainsi, si les ICI représentent une avancée majeure, leur place exacte chez les patients âgés, en particulier les plus fragiles, reste à définir. Les prochaines années devront être consacrées à combler ces lacunes, en promouvant des études prospectives spécifiquement dédiées, en développant des outils prédictifs validés pour anticiper les toxicités, et en intégrant systématiquement les dimensions gériatriques dans la prise en charge. L'enjeu dépasse la simple survie globale : il s'agit d'assurer une médecine personnalisée, centrée sur la qualité de vie, l'autonomie et la tolérance au long cours, dans une approche résolument pluridisciplinaire.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Institut National du Cancer. Panorama des cancers 2024 [Internet]. [cité 24 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/presse/l-institut-national-du-cancer-publielesdernieres-donnees-en-cancerologie-dans-son-panorama-edition-2024>
2. Shehata SA, Toraih EA, Ismail EA, Hagraas AM, Elmorsy E, Fawzy MS. Vaping, Environmental Toxicants Exposure, and Lung Cancer Risk. *Cancers*. 12 sept 2023;15(18):4525.
3. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J*. sept 2016;48(3):889-902.
4. Jedrychowski W, Becher H, Wahrendorf J, Basa-Cierpielek Z, Gomola K. Effect of tobacco smoking on various histological types of lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1992;118(4):276-82.
5. LoPiccolo J, Gusev A, Christiani DC, Jänne PA. Lung cancer in patients who have never smoked - an emerging disease. *Nat Rev Clin Oncol*. févr 2024;21(2):121-46.
6. Zona A, Bruno C, Cernigliaro A, De Santis M, Scondotto S, Fazzo L. Mortality in an Italian cohort of former asbestos cement workers. *Ann Ist Super Sanita*. 2024;60(2):118-25.
7. MM_2019_VDEF.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2025]. Disponible sur: https://ressourcesaura.fr/wp-content/uploads/2018/12/MM_2019_VDEF.pdf
8. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. oct 2019;28(10):1563-79.
9. Cancer IND. Cancer du poumon [Internet]. 2025 [cité 15 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/statistiques-et-chiffres-surlescancers/epidemiologie-des-cancers/cancer-du-poumon>
10. Wang P, Chapron J, Bennani S, Revel MP, Wislez M. [Lung cancer screening: Update, news and perspectives]. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2023;110(1):42-54.
11. Cheng W, Kang K, Zhao A, Wu Y. Dual blockade immunotherapy targeting PD-1/PD-L1 and CTLA-4 in lung cancer. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 27 juill 2024;17(1):54.
12. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 23 mars 2018;359(6382):1350-5.
13. Reck M, Remon J, Hellmann MD. First-Line Immunotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2022;40(6):586-97.
14. Tard C, Davion JB, Vieillard M, Philippe P, Letarouilly JG, Forestier A, et al. Livret ImmunoTox [Internet]. [cité 15 juill 2025]. Disponible sur: https://www.alliancecancer.org/_files/ugd/97af03_7a3cb4224754420289db61b41ba144d2.pdf

15. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1823 33.
16. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 mai 2018;378(22):2078 92.
17. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 nov 2018;379(21):2040 51.
18. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):123 35.
19. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 oct 2015;373(17):1627 39.
20. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 14 juin 2018;378(24):2288 301.
21. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 nov 2017;377(20):1919 29.
22. Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. sept 2019;19(9):495 509.
23. Yin Q, Wu L, Han L, Zheng X, Tong R, Li L, et al. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review. *Front Immunol*. 25 mai 2023;14:1167975.
24. Ruiter R, Burggraaf J, Rissmann R. Under-representation of elderly in clinical trials: An analysis of the initial approval documents in the Food and Drug Administration database. *Br J Clin Pharmacol*. avr 2019;85(4):838 44.
25. Mislang AR, Wildes TM, Kanesvaran R, Baldini C, Holmes HM, Nightingale G, et al. Adherence to oral cancer therapy in older adults: The International Society of Geriatric Oncology (SIOG) taskforce recommendations. *Cancer Treat Rev*. juin 2017;57:58 66.
26. Schulkes KJG, Hamaker ME, van den Bos F, van Elden LJR. Relevance of a Geriatric Assessment for Elderly Patients With Lung Cancer-A Systematic Review. *Clin Lung Cancer*. sept 2016;17(5):341-349.e3.
27. Giroux Leprieur E, Labrune S, Giraud V, Gendry T, Cobarzan D, Chinnet T. Delay between the initial symptoms, the diagnosis and the onset of specific treatment in elderly patients with lung cancer. *Clin Lung Cancer*. sept 2012;13(5):363 8.
28. Poli C, Beauvillain C, Jeannin P, Renier G, Chevailler A. Immunosenescence :

vieillesse « et » ou « du » système immunitaire. Rev Francoph Lab. sept 2016;2016(485):55-63.

29. Han S, Georgiev P, Ringel AE, Sharpe AH, Haigis MC. Age-associated remodeling of T cell immunity and metabolism. *Cell Metab.* 3 janv 2023;35(1):36-55.
30. Liu Z, Liang Q, Ren Y, Guo C, Ge X, Wang L, et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 13 mai 2023;8:200.
31. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Front Immunol.* 2017;8:1960.
32. Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol.* mai 2013;14(5):428-36.
33. Johnson SA, Rozzo SJ, Cambier JC. Aging-dependent exclusion of antigen-inexperienced cells from the peripheral B cell repertoire. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 mai 2002;168(10):5014-23.
34. Frasca D, Blomberg BB. Aging induces B cell defects and decreased antibody responses to influenza infection and vaccination. *Immun Ageing A.* 19 nov 2020;17(1):37.
35. Hazeldine J, Lord JM. The impact of ageing on natural killer cell function and potential consequences for health in older adults. *Ageing Res Rev.* sept 2013;12(4):1069-78.
36. Müller L, Di Benedetto S. From aging to long COVID: exploring the convergence of immunosenescence, inflammaging, and autoimmunity. *Front Immunol.* 24 oct 2023;14:1298004.
37. Casaluce F, Sgambato A, Maione P, Spagnuolo A, Gridelli C. Lung cancer, elderly and immune checkpoint inhibitors. *J Thorac Dis.* mai 2018;10(Suppl 13):S1474-81.
38. Perrotta F, Rocco D, Vitiello F, De Palma R, Guerra G, De Luca A, et al. Immune Checkpoint Blockade for Advanced NSCLC: A New Landscape for Elderly Patients. *Int J Mol Sci.* 7 mai 2019;20(9).
39. Granier C, Gey A, Roncelin S, Weiss L, Paillaud E, Tartour E. Immunotherapy in older patients with cancer. *Biomed J.* juin 2021;44(3):260-71.
40. Delara M, Murray L, Jafari B, Bahji A, Goodarzi Z, Kirkham J, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Geriatr.* 19 juill 2022;22(1):601.
41. Esen BH, Bektas SN, Topcu U, Köylü B, Kuvvet FBB, Bahat G, et al. Immune-related adverse events in older adults receiving immune checkpoint inhibitors: a comprehensive analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Age Ageing.* 6 janv 2025;54(1):afaf008.

42. Xia S, Gong H, Zhao Y, Guo L, Wang Y, Zhang B, et al. Association of Pulmonary Sepsis and Immune Checkpoint Inhibitors: A Pharmacovigilance Study. *Cancers*. 30 déc 2022;15(1):240.
43. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet Lond Engl*. 2 mars 2013;381(9868):752-62.
44. Wiertsema SP, van Bergenhenegouwen J, Garssen J, Knippels LMJ. The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies. *Nutrients*. 9 mars 2021;13(3):886.
45. Brunker LB, Boncyk CS, Rengel KF, Hughes CG. Elderly Patients and Management in Intensive Care Units (ICU): Clinical Challenges. *Clin Interv Aging*. 2023;18:93-112.
46. Sanchez P, Chappelon I, Peyron PA, Colomb S, Baccino E. Accélération du processus de vieillissement : une spécificité de l'évaluation du dommage corporel chez la personne âgée. *Rev Médecine Légale*. 1 juin 2023;14(2):100369.
47. Hiltunen K, Saarela RKT, Kautiainen H, Roitto HM, Pitkälä KH, Mäntylä P. Relationship between Fried's frailty phenotype and oral frailty in long-term care residents. *Age Ageing*. 10 nov 2021;50(6):2133-9.
48. Gomez-Randulfe I, Pearce M, Netto D, Ward R, Califano R. Association between immunotherapy timing and efficacy in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis at a high-volume specialist centre. *Transl Lung Cancer Res*. 24 janv 2025;14(1):72-80.
49. Lopes S, Pabst L, Dory A, Klotz M, Gourieux B, Michel B, et al. Do proton pump inhibitors alter the response to immune checkpoint inhibitors in cancer patients? A meta-analysis. *Front Immunol*. 2023;14:1070076.
50. Lee CS, Devoe CE, Zhu X, Fishbein JS, Seetharamu N. Pretreatment nutritional status and response to checkpoint inhibitors in lung cancer. *Lung Cancer Manag*. 24 avr 2020;9(2):LMT31.
51. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. janv 2004;57(1):6-14.
52. Montégut L, Derosa L, Messaoudene M, Chen H, Lambertucci F, Routy B, et al. Benzodiazepines compromise the outcome of cancer immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2024;13(1):2413719.
53. Disalvo D, Moth E, Soo WK, Garcia MV, Blinman P, Steer C, et al. The effect of comprehensive geriatric assessment on care received, treatment completion, toxicity, cancer-related and geriatric assessment outcomes, and quality of life for older adults receiving systemic anti-cancer treatment: A systematic review. *J Geriatr Oncol*. nov 2023;14(8):101585.

54. Hamaker M, Lund C, Te Molder M, Soubeyran P, Wildiers H, van Huis L, et al. Geriatric assessment in the management of older patients with cancer - A systematic review (update). *J Geriatr Oncol*. juill 2022;13(6):761-77.
55. questionnaire-G8.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2025]. Disponible sur: <https://onconormandie.fr/wp-content/uploads/2020/02/questionnaire-G8.pdf>
56. Walsh DJ, Kantilal K, Herledan C, Nightingale G, Slavova-Boneva V, Moreno-Martínez ME, et al. Medication assessment in older adults with cancer - Current practices in clinical pharmacy. *J Geriatr Oncol*. juin 2023;14(5):1015-31.
57. Liu W, Zhang Q, Zhang T, Li L, Xu C. Quality of life in patients with non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 4 oct 2022;20(1):333.
58. Herbst RS, Giaccone G, De Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. oct 2020;383(14):1328-39.
59. Spigel DR, McCleod M, Jotte RM, Einhorn L, Horn L, Waterhouse DM, et al. Safety, Efficacy, and Patient-Reported Health-Related Quality of Life and Symptom Burden with Nivolumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Including Patients Aged 70 Years or Older or with Poor Performance Status (CheckMate 153). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. sept 2019;14(9):1628-39.
60. Laroche ML, Gautier S, Polard E, Rabier MB, Chouchana L, Lebrun-Vignes B, et al. Incidence and preventability of hospital admissions for adverse drug reactions in France: A prospective observational study (IATROSTAT). *Br J Clin Pharmacol*. janv 2023;89(1):390-400.
61. RFCRPV [Internet]. [cité 15 juill 2025]. Etude IATROSTAT-ECO : Fardeau économique des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux en France. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/etude-iatrostat-eco-fardeau-economique-des-hospitalisations-pour-effet-indesirable-medicamenteux-en-france/>
62. Gunturu KS, Pham TT, Shambhu S, Fisch MJ, Barron JJ, Debono D. Immune checkpoint inhibitors: immune-related adverse events, healthcare utilization, and costs among commercial and Medicare Advantage patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. mai 2022;30(5):4019-26.
63. Baldini C, Martin Romano P, Voisin AL, Danlos FX, Champiat S, Laghouati S, et al. Impact of aging on immune-related adverse events generated by anti-programmed death (ligand)PD-(L)1 therapies. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. avr 2020;129:71-9.
64. Bishnoi R, Shah C, Blaes A, Bian J, Hong YR. Cardiovascular toxicity in patients treated with immunotherapy for metastatic non-small cell lung cancer: A SEER-medicare study: CVD outcomes with the use of ICI in mNSCLC. *Lung Cancer Amst Neth*. déc 2020;150:172-7.
65. Difoum F, Schernberg A, Vanquaethem H, Picchi H, Roy AL, Vuagnat P, et al. Prognostic factors of toxicity of immune checkpoint inhibitors in nonsmall cell lung cancer and small

- cell lung cancer patients: The ToxImmune study. *Cancer Rep Hoboken NJ*. juill 2023;6(7):e1760.
66. Gao J, Zhang P, Tang M, Nie X, Yuan Y, Yang F, et al. Predictors of immune checkpoint inhibitor-related adverse events in older patients with lung cancer: a prospective realworld analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. sept 2023;149(11):8993 9006.
 67. Gomes F, Lorigan P, Woolley S, Foden P, Burns K, Yorke J, et al. A prospective cohort study on the safety of checkpoint inhibitors in older cancer patients - the ELDERS study. *ESMO Open*. févr 2021;6(1):100042.
 68. Huang X, Tian T, Zhang Y, Zhou S, Hu P, Zhang J. Age-Associated Changes in Adverse Events Arising From Anti-PD-(L)1 Therapy. *Front Oncol*. 2021;11:619385.
 69. Jaiswal A, Shergill K, Boppana K, Almansouri NE, Bakkannavar S, Faheem Y, et al. Nephrological Detrimental Impacts Resulting From Novel Immunotherapy Drugs Used in the Treatment of Cancer: A Systematic Review. *Cureus*. févr 2024;16(2):e54487.
 70. Li XP, Zhang WD, Li MJ, Wang J, Lian J, Zhou HG. Effectiveness and Safety of PD-1 Inhibitor Monotherapy for Elderly Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A RealWorld Exploratory Study. *J Oncol*. 2022;2022:1710272.
 71. Lipe DN, Qdaisat A, Krishnamani PP, Nguyen TD, Chaftari P, El Messiri N, et al. Myocarditis, Myositis, and Myasthenia Gravis Overlap Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Diagn Basel Switz*. 16 août 2024;14(16):1794.
 72. Luciani A, Ghidini A, Dottorini L, Petrelli F. Safety and Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibitors in Older Patients with Cancer: A Systematic Review of 48 RealWorld Studies. *Drugs Aging*. déc 2021;38(12):1055 65.
 73. Montrone M, Rosati G, Longo V, Catino A, Massafra R, Nardone A, et al. Immunotherapy in Elderly Patients Affected by Non-Small Cell Lung Cancer: A Narrative Review. *J Clin Med*. 24 févr 2023;12(5).
 74. Morinaga D, Asahina H, Ito S, Honjo O, Tanaka H, Honda R, et al. Real-world data on the efficacy and safety of immune-checkpoint inhibitors in elderly patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. mai 2023;12(10):11525 41.
 75. Spagnuolo A, Gridelli C. The Role of Immunotherapy in the First-Line Treatment of Elderly Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers*. 15 avr 2023;15(8).
 76. Su Z, Guan M, Zhang L, Lian X. Factors associated with immune-related severe adverse events (Review). *Mol Clin Oncol*. janv 2025;22(1):3.
 77. Xu LY, Zhao HY, Yu XJ, Wang JW, Zheng XZ, Jiang L, et al. Clinicopathological Features of Kidney Injury Related to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *J Clin Med*. 8 févr 2023;12(4).
 78. Wood C, Lopez G, Zhao L, Li M, Surya N, Patel S, et al. Patterns of irAE During First Line Pembrolizumab for NSCLC: Incidence, Risk Factors, and Impact on Clinical Outcome. *J Thorac Oncol*. mars 2021;16(3):S639.40.

79. Zhao L, Li Y, Jiang N, Song X, Xu J, Zhu X, et al. Association of Blood Biochemical Indexes and Antibiotic Exposure With Severe Immune-related Adverse Events in Patients With Advanced Cancers Receiving PD-1 Inhibitors. *J Immunother*. mai 2022;45(4):210.
80. Durbin SM, Zubiri L, Perlman K, Wu CY, Lim T, Grealish K, et al. Late-Onset ImmuneRelated Adverse Events After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *JAMA Netw Open*. 27 mars 2025;8(3):e252668.
81. Elghawy O, Barsouk A, Sussman JH, Bleiberg BA, Reed-Guy L, D'Avella C, et al. Late Immune-Related Adverse Events After At Least Two Years of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: Incidence and Association With Survival in Patients With Advanced NSCLC. *JTO Clin Res Rep*. 1 sept 2025;6(9).

VIII. ANNEXES

Annexe 1 : Equations de recherche.

Base de données	Équation complète	Résultats
PubMed – 2011-2024	((("immunotoxicit*" [Title/Abstract] OR "toxicit*" [Title/Abstract] OR "immune-related adverse event*" [Title/Abstract] OR "pharmacovigilance" [Title/Abstract]) AND ("nivolumab" [Title/Abstract] OR "pembrolizumab" [Title/Abstract] OR "atezolizumab" [Title/Abstract] OR "durvalumab" [Title/Abstract] OR "ipilimumab" [Title/Abstract] OR "tremelimumab" [Title/Abstract] OR "cemiplimab" [Title/Abstract] OR "amivantamab" [Title/Abstract] OR "immune checkpoint inhibitor*" [Title/Abstract] OR "programmed cell death protein 1 inhibitor*" [Title/Abstract] OR "PD-1 inhibitor*" [Title/Abstract] OR "programmed death-ligand 1 inhibitor*" [Title/Abstract] OR "PD-L1 inhibitor*" [Title/Abstract] OR "monoclonal antibod*" [Title/Abstract] OR "immunotherap*" [Title/Abstract] OR "biotherap*" [Title/Abstract] OR "biological therap*" [Title/Abstract] OR "targeted therap*" [Title/Abstract] OR "clinical immunolog*" [Title/Abstract] OR "immun* checkpoint* antibod*" [Title/Abstract] OR "anti-PD-1" [Title/Abstract] OR "anti-PDL1" [Title/Abstract] OR "anti-PD-L1" [Title/Abstract]) AND ("lung* cancer*" [Title/Abstract] OR "non-small cell lung* cancer*" [Title/Abstract] OR "NSCLC" [Title/Abstract] OR "small cell* lung* carcinom*" [Title/Abstract] OR "SCLC" [Title/Abstract] OR "lung* neoplasm*" [Title/Abstract] OR "pulmonary carcinom*" [Title/Abstract] OR "mesothelioma, malignant*" [Title/Abstract] OR "mesotheliom*" [Title/Abstract] OR "neoplasm*" [Title/Abstract] OR "pleural* neoplasm*" [Title/Abstract] OR "anti-programmed cell death protein 1" [Title/Abstract] OR "anti-programmed death-ligand 1" [Title/Abstract] OR "programmed cell death protein 1" [Title/Abstract] OR "PD-1" [Title/Abstract] OR "PD-L1" [Title/Abstract] OR "cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4" [Title/Abstract]) AND ("aged*" [Title/Abstract] OR "elderl*" [Title/Abstract] OR "geriatric*" [Title/Abstract] OR "frail elderl*" [Title/Abstract] OR "geriatric oncolog*" [Title/Abstract] OR "geriatric assessment*" [Title/Abstract] OR "immunosenescence*" [Title/Abstract] OR "age factor*" [Title/Abstract] OR "risk* factor*" [Title/Abstract] OR "malnutrition*" [Title/Abstract] OR "polypharmac*" [Title/Abstract] OR "multimorbidit*" [Title/Abstract] OR "cognition disorder*" [Title/Abstract] OR "elderl* patient*" [Title/Abstract]) AND ("2011" [Date - Publication] : "2024" [Date - Publication]))	667

Embase – 2011-2024	('immunotoxicit*':ab,ti OR 'toxicit*':ti,ab OR 'immune-related adverse* event*':ti,ab OR 'pharmacovigilanc*':ti,ab) AND ('nivolumab':ti,ab OR 'pembrolizumab':ti,ab OR 'atezolizumab':ti,ab OR 'durvalumab':ti,ab OR 'ipilimumab':ti,ab OR 'tremelimumab':ti,ab OR 'cemiplimab':ti,ab OR 'amivantamab':ti,ab OR 'immune* checkpoint* inhibitor*':ti,ab OR 'programmed cell death protein 1 inhibitor*':ti,ab OR 'pd-1 inhibitor*':ti,ab OR 'programmed death-ligand 1 inhibitor*':ti,ab OR 'pd-l1 inhibitor*':ti,ab OR 'monoclonal* antibod*':ti,ab OR 'immunotherap*':ti,ab OR 'biotherap*':ti,ab OR 'biological therap*':ti,ab OR 'targeted therap*':ti,ab OR 'clinical* immunolog*':ti,ab OR 'immune* checkpoint* antibod*':ti,ab OR 'anti-pd-1':ti,ab OR 'anti-pdl1':ti,ab OR 'anti-pd-l1':ti,ab) AND ('lung* cancer*':ti,ab OR 'non-small cell lung* cancer*':ti,ab OR 'nsc lc':ti,ab OR 'small cell* lung* carcinom*':ti,ab OR 'scl c':ti,ab OR 'lung* neoplasm*':ti,ab OR 'pulmonary carcinom*':ti,ab OR 'mesotheliom*':ti,ab OR 'pleura* mesotheliom*':ti,ab OR 'neoplasm*':ti,ab OR 'antiprogrammed cell death protein 1':ti,ab OR 'anti-programmed death-ligand 1':ti,ab OR 'programmed cell death protein 1':ti,ab OR 'pd-1':ti,ab OR 'pd-l1':ti,ab OR 'cytotoxic t-lymphocyte-associated protein 4':ti,ab) AND ('aged':ti,ab OR 'elderl*':ti,ab OR 'geriatric*':ti,ab OR 'frail* elderl*':ti,ab OR 'geriatric* oncolog*':ti,ab OR 'geriatric* assessment*':ti,ab OR 'immunosenescence*':ti,ab OR 'age factor*':ti,ab OR 'risk* factor*':ti,ab OR 'malnutrition*':ti,ab OR 'polypharmac*':ti,ab OR 'multimorbidity*':ti,ab OR 'cognition disorder*':ti,ab OR 'elderl* patient*':ti,ab) AND [2011-2024]/py AND ([english]/lim OR [french]/lim)	1 492
--------------------	--	-------

Web of Science – 2011-2024	TS=("immunotoxicit*" OR "toxicit*" OR "immune-related adverse event*" OR "pharmacovigilance") AND TS=("nivolumab" OR "pembrolizumab" OR "atezolizumab" OR "durvalumab" OR "ipilimumab" OR "tremelimumab" OR "cemiplimab" OR "amivantamab" OR "immune checkpoint inhibitor*" OR "programmed cell death protein 1 inhibitor*" OR "PD-1 inhibitor*" OR "programmed death-ligand 1 inhibitor*" OR "PD-L1 inhibitor*" OR "monoclonal antibod*" OR "immunotherap*" OR "biotherap*" OR "biological therap*" OR "targeted therap*" OR "clinical immunolog*" OR "immune checkpoint antibod*" OR "anti-PD-1" OR "anti-PDL1" OR "anti-PD-L1") AND TS=("lung* cancer*" OR "non-small cell lung* cancer*" OR "NSCLC" OR "small cell lung* carcinom*" OR "SCLC" OR "lung* neoplasm*" OR "pulmonary carcinom*" OR "neoplasm*" OR "malignant pleural mesothelioma" OR "mesothelioma" OR "malignant mesothelioma" OR "pleural mesothelioma" OR "antiprogrammed cell death protein 1" OR "anti-programmed death-ligand 1" OR "programmed cell death protein 1" OR "PD-1" OR "PD-L1" OR "cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4") AND TS=("aged*" OR "elderl*" OR "geriatric*" OR "frail elderl*" OR "geriatric oncolog*" OR "geriatric assessment*" OR "immunosenescen*" OR "age factor*" OR "risk factor*" OR "malnutrition*" OR "polypharmac*" OR "multimorbidit*" OR "cognition disorder*" OR "elderl* patient*") AND PY=(2011-2024)	877
-------------------------------	---	-----

Annexe 2 : Grille d'évaluation de la qualité des articles proposée par la HAS.

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Annexe 3 : Checklist PRISMA.

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	X
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	X
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	X
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	X
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	X
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	X
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	X
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	X
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	X
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	X
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	

Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	X
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the	
Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	X
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	X
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	

Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
Results of syntheses	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	X
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	X
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	X
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	X
OTHER INFORMATION			
Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	X
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	X
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	X

Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	X
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

Annexe 4 : Score Geriatric 8 (G8).

Items	Réponses possibles (items)	
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins, ces 3 derniers mois, par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition	0 -	anorexie sévère
	1 -	anorexie modérée
	2 -	pas d'anorexie
Perte récente de poids (< 3 mois)	0 -	perte de poids > 3 kg
	1 -	ne sait pas
	2 -	perte de poids
Motricité	0 -	du lit au fauteuil
	1 -	autonome à l'intérieur
	2 -	sort du domicile
Problèmes neuropsychologiques	0 -	Démence ou dépression sévère
	1 -	Démence ou dépression modérée
	2 -	Pas de problème psychologique
Indice de masse corporelle (IMC)	0 -	IMC < 18,5
	1 -	18,5 ≤ IMC < 21
	2 -	21 ≤ IMC < 23
	3 -	IMC ≥ 23
Prend plus de 3 médicaments	0 -	Oui
	1 -	Non
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	0 -	moins bonne
	0,5 -	ne sait pas
	1 -	aussi bonne
	2 -	meilleure
Age	0 -	> 85 ans
	1 -	80 – 85
	2 -	< 80 ans
TOTAL	0 - 17	

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : DEGARDIN

Prénom : Arthur

Titre de la thèse : Immunotoxicité des biothérapies indiquées dans le cancer du poumon chez le sujet âgé : une revue systématique de la littérature.

Mots-clés : Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI), personne âgée

Résumé : Le cancer du poumon demeure la première cause de mortalité par cancer et touche une population de plus en plus âgée. L'arrivée des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) a transformé son pronostic, mais leur utilisation chez le sujet âgé reste délicate en raison de la fragilité, des comorbidités et de la polymédication, qui influencent la tolérance comme l'efficacité. Cette revue systématique, menée selon la méthodologie PRISMA à partir de PubMed, Embase et Web of Science, a permis d'identifier et d'analyser 16 études sélectionnées. Cette revue systématique analyse les données disponibles sur les toxicités immunoinduites (irAEs) dans cette population fragile. Les atteintes pulmonaires apparaissent plus fréquentes et plus sévères chez les ≥ 75 ans. Les complications cardiaques et neurologiques restent rares, mais graves et favorisées par les antécédents cardiovasculaires, neurologiques ou les associations d'ICI. Les toxicités digestives et hépatiques montrent des profils contrastés : certaines études soulignent une incidence accrue ou des conséquences plus lourdes chez les sujets âgés, tandis que d'autres rapportent des taux plus faibles ou protecteurs. Les atteintes endocriniennes semblent globalement indépendantes de l'âge. Les toxicités hématologiques et rénales, bien que moins fréquentes, sont amplifiées par l'âge avancé, la polymédication et la fragilité. Enfin, les manifestations cutanées constituent l'un des domaines où un sur-risque significatif chez les personnes âgées est clairement établi. L'enjeu est d'optimiser l'usage des immunothérapies chez les patients âgés en alliant efficacité, sécurité et qualité de vie. Enfin, le développement de biomarqueurs et d'études prospectives spécifiques aux sujets âgés apparaît comme une priorité pour optimiser l'usage des immunothérapies dans cette population fragile.

Membres du jury :

Président : Monsieur Le Professeur Nicolas SIMON, Pharmacien – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier ; Faculté de Pharmacie, Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Docteur Damien LANNOY, Pharmacien – Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier ; Faculté de Pharmacie, Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseur(s) : Madame le Docteur Anne TOULEMONDE, Pharmacien – Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Monsieur le Docteur Bruno FRIMAT, Pharmacien – Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier ; Faculté de Pharmacie, Université de Lille, Centre Hospitalier de Lens