

ANNÉE 2021

N° 2021-009

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE

Soutenu devant le jury interrégional

Le 11/03/2021

Par François Vandercruyce

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**EFFETS INDESIRABLES PLEURO-PULMONAIRES DANS LE CADRE DE
L'UTILISATION D'INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRES :
ANALYSE DES CAS DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE ET
DE LA LITTÉRATURE**

Président :

Mme Elise Verron, Maître de conférences des Universités – Toxicologie - Faculté de Pharmacie de Nantes

Directeur de thèse :

Mme Caroline Joyau, Pharmacien Praticien Attaché - Pharmacologie Clinique - CHU Nantes

Membres du jury :

Mme Sylvie Jaccard, Pharmacien Praticien Hospitalier – Gestion des Risques – CHU Nantes

M. Clere Nicolas, Maître de conférences des Universités – Pharmacologie – Faculté de Pharmacie d'Angers

Mme Anne-Laure Chéné, Médecin Praticien Hospitalier – Pneumologie – CHU Nantes

Remerciements

A Madame le Docteur Elise Verron, pour l'honneur que vous me faites de présider à ce jury et le temps accordé à mon travail.

A Madame le Docteur Sylvie Jaccard et Monsieur le Docteur Nicolas Clere, pour votre participation à ce jury et le temps passé à l'évaluation de mon travail.

A Mesdames les Docteurs Caroline Joyau et Anne-Laure Chéné, pour avoir dirigé et co-dirigé mon travail, avoir su me guider avec justesse tout au long de sa réalisation, tous vos conseils et votre bonne humeur.

A toi Julie, pour ton soutien et ton amour, sans condition.

A vous mes amis, pour avoir écouté et parfois subi mes sautes d'humeurs, et toujours su me rassurer au fil des difficultés rencontrées.

A ma famille, pour m'avoir porté et supporté tout au long de mon parcours scolaire et professionnel, de mes premières lectures jusqu'à l'aboutissement de ce mémoire.

A mon père, dont la présence nous aura fait autant rire que son absence nous aura fait pleurer.

A Mme. Alexandra Elbakyan, pour son travail et ses efforts vers une science libre.

Merci à vous.

« La perfection est atteinte, non pas lorsqu'il n'y a plus rien à ajouter, mais lorsqu'il n'y a plus rien à retirer. » - Antoine de Saint-Exupéry

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières	3
Liste des tableaux	6
Liste des figures	7
Liste des documents placés en annexes.....	8
Liste des abréviations	9
Introduction.....	11
I. Pharmacologie des immunothérapies.....	12
A. Mécanismes d'action et propriétés thérapeutiques.....	12
1) Rappel sur l'action anti-cancéreuse du système immunitaire et les phénomènes d'échappement.	12
a) L'action anti-tumorale	12
b) Le mécanisme d'échappement	13
2) Anti PD-1/PDL-1.....	14
3) Anti CTLA4	16
B. Indications	17
II. Etat des connaissances sur les effets indésirables pleuro-pulmonaires liés aux ICI	18
A. Généralités sur les effets indésirables auto-immuns liés aux ICI	18
B. Pneumopathie induite par inhibiteur de point de contrôle immunitaire	20
1) Epidémiologie et grades	20
2) Etiologie et mécanisme	20
3) Diagnostic	21
4) Prise en charge	24
C. Sarcoïdose pulmonaire.....	26
1) Epidémiologie.....	26
2) Etiologie et mécanisme	26
3) Diagnostic	26
4) Prise en charge	27
D. Autres effets indésirables pleuro-pulmonaires.....	28
III. Analyse descriptive des cas de la base nationale de pharmacovigilance et de la littérature ...	28
A. Objectif	28
B. Matériel et méthode	29

1)	Schéma d'étude.....	29
2)	Méthodologie de recherche dans la BNPV.....	30
a)	Requête effectuée.....	30
b)	Critères d'exclusion et critères d'inclusion.....	31
c)	Données analysées.....	32
3)	Méthodologie de recherche dans la littérature.....	33
a)	Requêtes effectuées.....	33
b)	Critères d'exclusion et critères d'inclusion.....	33
c)	Données analysées.....	34
C.	Résultats des cas décrits dans la BNPV.....	34
1)	Patients.....	35
a)	Sexe et âge.....	35
b)	Antécédents et facteurs de risques cardiologiques ou pulmonaires.....	36
c)	Antécédents tabagiques.....	36
2)	Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.....	37
a)	ICI associés à un irAE.....	37
b)	Indication à l'utilisation d'un ICI.....	38
c)	Ligne de traitement pour laquelle a été utilisée l'ICI.....	39
d)	Arrêts et cause d'arrêt de l'ICI suite à un irAE.....	40
3)	Effet indésirable.....	42
a)	Termes MedDRA de l'irAE.....	42
b)	Gravité de l'irAE.....	43
c)	Fièvre et symptômes respiratoires.....	44
d)	Lavage broncho-alvéolaire.....	44
e)	Résultats d'imagerie.....	45
f)	Délai d'apparition.....	46
g)	Nombres de cure d'ICI avant l'apparition de l'effet indésirable.....	47
4)	Prise en charge de l'effet indésirable.....	48
a)	Traitement symptomatique.....	48
b)	Evolution de l'irAE après prise en charge.....	49
c)	Reprise de l'immunothérapie après prise en charge de l'irAE.....	50
D.	Résultats des cas retrouvés dans la littérature.....	51
1)	Patients.....	51
a)	Sexe et âge.....	51

b)	Antécédents et facteurs de risques cardiologique ou pulmonaires.....	52
c)	Antécédents tabagiques.....	52
2)	Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.....	53
a)	ICI associés à un irAE	53
b)	Indication à l'utilisation d'un ICI.....	54
c)	Ligne de traitement pour laquelle a été utilisé l'ICI	55
d)	Arrêts et cause d'arrêt de l'ICI suite à un irAE.....	56
3)	Effet indésirable	58
a)	Description de l'irAE	58
b)	Gravité de l'irAE selon la classification CTCAE.....	58
c)	Délai d'apparition	59
d)	Nombres de cure d'ICI avant l'apparition de l'effet indésirable	60
4)	Prise en charge de l'effet indésirable	60
a)	Traitement symptomatique	60
b)	Evolution de l'irAE après prise en charge.....	61
c)	Reprise de l'immunothérapie après prise en charge	62
IV.	Discussion.....	63
A.	Analyse des résultats.....	63
B.	Limites de l'étude	68
C.	Apports de l'étude.....	69
	Conclusion	70
	Liste des références bibliographiques.....	71

Liste des tableaux

Tableau 1 - Récapitulatif des indications des ICI commercialisés en France à ce jour.....	17
Tableau 2 - Recommandations de prise en charge d'une P-ICI, <i>adapté de Cadranel et al.</i>	25
Tableau 3 - Répartition de l'âge et du sexe au sein des cas déclarés dans la BNPV	35
Tableau 4 - Antécédents et facteurs de risques cardio-pulmonaires au sein des cas déclarés de la BNPV.....	36
Tableau 5 - Antécédents tabagiques au sein des cas déclarés dans la BNPV	36
Tableau 6 - ICI associés aux effets indésirables (n=363)	37
Tableau 7 - Indications à l'utilisation d'un ICI au sein de la BNPV (n=363)	38
Tableau 8 - Ligne de traitement pour laquelle a été utilisée l'ICI	39
Tableau 9 - Arrêt de l'ICI suite à un irAE.....	40
Tableau 10 - Cause de l'arrêt de l'ICI.....	41
Tableau 11 - Répartition des termes codés selon la classification MedDRA (PT)	42
Tableau 12 - Présence de fièvre et/ou de symptômes respiratoires lors du diagnostic de l'irAE (n=399)	44
Tableau 13 - Anomalie du lavage broncho-alvéolaire (n =144)	44
Tableau 14 - Résultats d'imagerie dans la BNPV (n=358)	45
Tableau 15 – Répartition des traitements symptomatiques.....	48
Tableau 16 - Détail des traitements utilisés hors corticothérapie	48
Tableau 17 - Evolution de l'irAE après prise en charge	49
Tableau 18 - Reprise de l'immunothérapie après prise en charge et récurrence d'irAE	50
Tableau 19 - Réapparition d'un irAE après reprise de l'ICI.....	50
Tableau 20 - Répartition de l'âge et du sexe au sein des cas retrouvés dans la littérature.....	51
Tableau 21 - Antécédents cardiaques ou pulmonaires au sein des cas retrouvés dans la littérature (n=82)	52
Tableau 22 - Antécédents tabagiques au sein des cas retrouvés dans la littérature (n=82)	52
Tableau 23 - ICI associé à l'apparition d'un irAE au sein des cas retrouvés dans la littérature	53
Tableau 24 - Indications à l'utilisation d'un ICI au sein des cas retrouvés dans la littérature	54
Tableau 25 - Ligne de traitement pour laquelle a été utilisé l'ICI au sein des cas retrouvés dans la littérature	55
Tableau 26 - Arrêt de l'ICI suite à un irAE au sein des cas retrouvés dans la littérature	56
Tableau 27 - Cause de l'arrêt de l'ICI dans la littérature	57
Tableau 28 - Description de l'irAE décrit au sein des cas retrouvés dans la littérature.....	58
Tableau 29 - Gravité de l'irAE selon la classification CTCAE.....	58
Tableau 30 - Prise en charge de l'irAE par corticothérapie ou autre traitement.....	60
Tableau 31 - Détail des traitements hors corticothérapie	61
Tableau 32 - Evolution de l'irAE après prise en charge	61
Tableau 33 - Reprise de l'ICI après prise en charge et récurrence d'irAE	62
Tableau 34 - Réapparition de l'irAE dans la littérature	62

Liste des figures

Figure 1 - La réponse immunitaire antitumorale, d'après Benzaquen et al.	13
Figure 2 - L'échappement tumoral, d'après Benzaquen et al.	14
Figure 3 - Inhibition de la réponse par PDL-1 d'après Chan et Bass	15
Figure 4 - Spectre des toxicités liées aux ICI, d'après Champiat et al.	19
Figure 5 - Rôle du ligand PD-L2 d'après Passat et al.	21
Figure 6 - Exemple d'opacités en verre dépoli, d'après Canellas et al.	22
Figure 7 - Exemple de condensations alvéolaires, d'après Canellas et al.	22
Figure 8 - Différents "patterns" de P-ICI, d'après Castanon et al.	23
Figure 9 - TDM d'une sarcoïdose pulmonaire	27
Figure 10 - Répartition de l'âge et du sexe au sein des cas déclarés dans la BNPV	35
Figure 11 - Répartition des ICI associés aux effets indésirables (n=363)	37
Figure 12 - Indications à l'utilisation d'un ICI au sein de la BNPV (n=363)	38
Figure 13 - Répartition des lignes de traitement (n=363)	39
Figure 14 - Arrêt de l'ICI (n=363)	40
Figure 15 - Répartition des causes de l'arrêt de l'ICI (n=332)	41
Figure 16 - Répartition de la gravité des EI (n=363)	43
Figure 17 - Résultats d'imagerie (n=358)	45
Figure 18 - Délai d'apparition d'un irAE après le début de l'immunothérapie (n=390)	46
Figure 19 - Délai d'apparition d'un irAE après le début de l'immunothérapie (détail des 18 premiers mois) (n=390)	47
Figure 20 - Nombre de cures avant apparition d'un irAE après le début de l'immunothérapie (n=20)	47
Figure 21 - Reprise de l'ICI après prise en charge	50
Figure 22 - Répartition de l'âge et du sexe au sein de la littérature	51
Figure 23 - Répartition des ICI associés à un irAE dans la littérature	53
Figure 24 - Indication à l'utilisation d'un ICI dans la littérature	54
Figure 25 - Lignes de traitement pour laquelle a été utilisé l'ICI dans la littérature	55
Figure 26 - Arrêt de l'ICI dans la littérature	56
Figure 27 - Cause de l'arrêt de l'ICI dans la littérature	57
Figure 28 - Délai d'apparition d'un irAE dans la littérature	59
Figure 29 - Délai d'apparition d'un irAE dans la littérature (détail des 18 premiers mois)	59
Figure 30 - Nombre de cure avant apparition d'un irAE	60
Figure 31 - Reprise de l'ICI dans la littérature	62

Liste des documents placés en annexes

Annexe 1 : Synopsis d'une étude basée sur une requête dans la BNPV.....	79
Annexe 2 : Flowchart d'exclusion des cas de la BNPV.....	81
Annexe 3 : Flowchart d'exclusion des publications recherchées sur Pubmed.....	82
Annexe 4 : Termes MedDRA utilisés lors des déclarations au sein de la BNPV.....	83
Annexe 5 : Mots-clefs utilisés pour la recherche dans la littérature.....	85

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BNPV : Base nationale de pharmacovigilance

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

CIH : Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellules présentatrices d'antigènes

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CTCAE : Common terminology criteria for adverse events

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4, traduit par « antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique »

EI : Effets indésirables

EMA : European medicines agency

FDA : Food and drug administration

GA : Autre situation médicale grave

GD : Gravité décès

GH: Gravité hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

GI: Gravité invalidité ou incapacité permanente

GM: Gravité mise en jeu du pronostic vital

ICI : Immunity checkpoint inhibitor, traduit par inhibiteur de point de contrôle immunitaire

irAE : Immunity related adverse events, traduit par effet indésirable relatif à l'immunité

LBA : Liquide Broncho-Alvéolaire

MedDRA : Medical dictionary for regulatory activities

MeSH : Medical Subject Headings

NG: Non grave.

NK : Natural killers

P-ICI : Pneumopathies induites par les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

PD-1 : Programmed death-1

PDL-1 : Programmed death ligand-1

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

TDM : Tomodensitométrie

Introduction

Depuis leur mise sur le marché, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) ont révolutionné la prise en charge de nombreux cancers et ont permis d'obtenir une efficacité et une réponse durable, y compris sur des cancers avancés. Ces médicaments font partie du groupe plus large des immunothérapies, utilisant les anticorps comme principe actif et leurs propriétés immunologiques comme autant de mécanisme d'action différents. Cependant, ces mêmes propriétés immunologiques à l'origine de leur efficacité sont également, comme souvent en pharmacologie, à l'origine de nombreux effets indésirables (EI) et le mécanisme d'action particulier de ces ICI entraîne des EI pouvant toucher de très nombreuses cibles au sein de l'organisme. Ces effets indésirables prennent donc des formes diverses, qu'il est important d'identifier comme liés au traitement par immunothérapies car c'est de cette imputabilité que découlera la stratégie de traitement, c'est-à-dire les immunosuppresseurs. (1–3)

C'est dans ce contexte qu'intervient ce travail, réalisé grâce aux données récoltées par la pharmacovigilance française, qui rassemble entre autre les différentes déclarations d'effets indésirables pleuro-pulmonaires rapportés par les professionnels de santé et liés à l'utilisation d'immunothérapies afin de préciser, en « vie réelle », la présentation clinique et radiologiques de ces effets, ainsi que leur prise en charge. Une revue de la littérature réalisée en parallèle permet de compléter ces données.

I. Pharmacologie des immunothérapies

Les immunothérapies disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, au moment de la rédaction de ce travail, sont au nombre de sept. Ces médicaments sont des anticorps monoclonaux visant à favoriser la réponse immunitaire physiologique de l'organisme contre les cellules cancéreuses via le renforcement de la réaction immune contre certains antigènes tumoraux.(1)

A. Mécanismes d'action et propriétés thérapeutiques

Ces molécules inhibent des « points de contrôles immunitaires », qui sont des récepteurs inhibant l'activation de la réponse immunitaire. Elles sont appelées « Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire » ou, en anglais, « Immunity Checkpoint Inhibitors » (ICI). (1)

1) Rappel sur l'action anti-cancéreuse du système immunitaire et les phénomènes d'échappement.

a) L'action anti-tumorale

L'objectif de l'immunothérapie est de renforcer la réponse immunitaire antitumorale naturelle contre certains antigènes du cancer via l'activation de l'immunité innée et adaptative, notamment par l'intermédiaire de la lignée lymphocytaire effectrice des lymphocytes T CD4+ et CD8+. Les cellules de l'immunité innée (cellules Natural Killers, ou NK, macrophages, polynucléaires neutrophiles) agissent rapidement et constituent la première ligne de défense de l'organisme, et elles mobilisent également les cellules de l'immunité adaptative. Les cellules de l'immunité adaptative, lymphocytes B et T, ont la particularité de reconnaître des structures moléculaires qui ne sont présentes que chez les micro-organismes ou dans des cellules ayant subi un « stress », notamment les cellules tumorales. Les cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative exercent une surveillance du processus tumoral, *via* une reconnaissance d'antigènes tumoraux par les lymphocytes T et l'activation des cellules de l'immunité innée, et ces mécanismes sont à la base de l'immunothérapie en tant que

stratégie thérapeutique (Figure 1) Un système de rétrocontrôle négatif limite la prolifération et l'activité de ces cellules. (1)

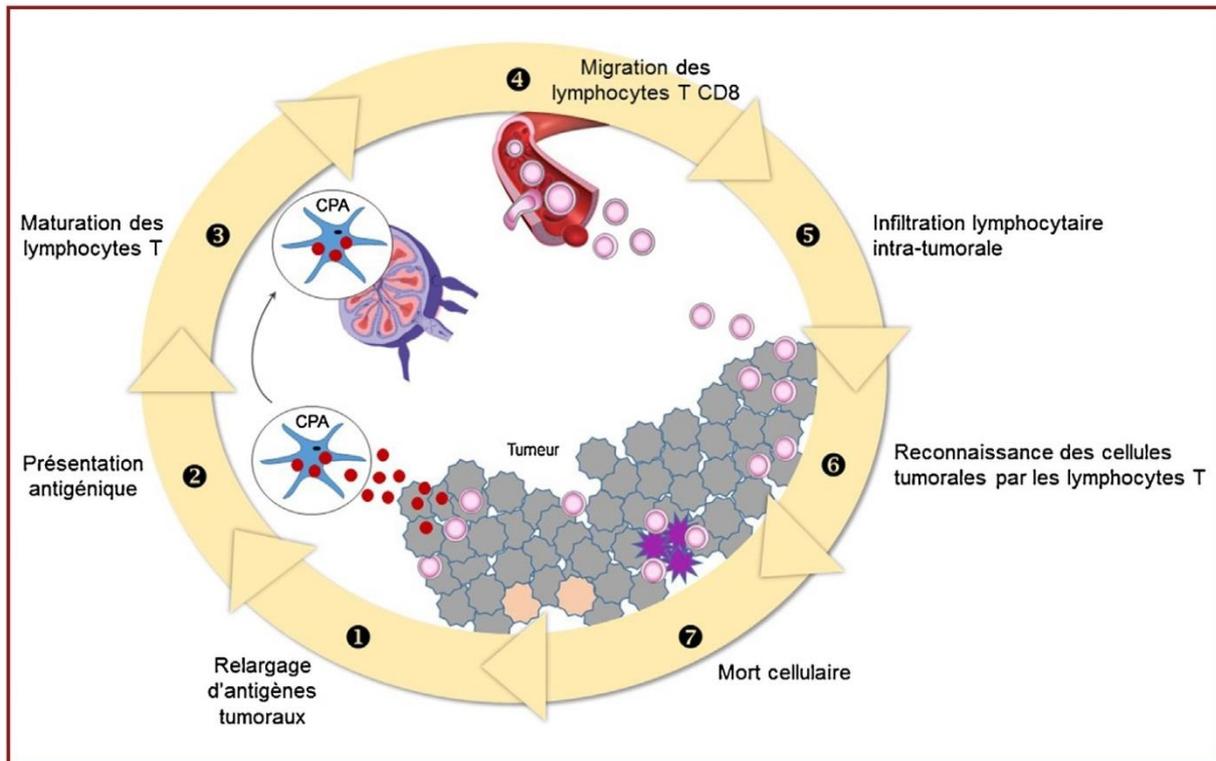


Figure 1 - La réponse immunitaire antitumorale, d'après Benzaquen et al.

b) Le mécanisme d'échappement

Trois phases de la réponse immunitaire antitumorale ont été décrites : élimination—équilibre—échappement (Figure 2). La première phase, l'élimination des cellules tumorales, survient à un stade précoce, avant que la tumeur ne soit détectable cliniquement. La seconde phase, l'instauration d'un équilibre entre le renouvellement des cellules tumorales et leur élimination par le système immunitaire, peut se prolonger pendant plusieurs années de latence, durant lesquelles la tumeur est contrôlée et reste localisée, mais cet équilibre peut être rompu par une évolution génétique des clones cellulaires qui deviennent progressivement résistants à l'action du système immunitaire. La troisième phase est l'échappement des cellules tumorales, qui se multiplient et envahissent les tissus environnants ou disséminent à distance. Il s'installe alors une immunotolérance et un microenvironnement tumoral favorable à la croissance de la tumeur. (1)

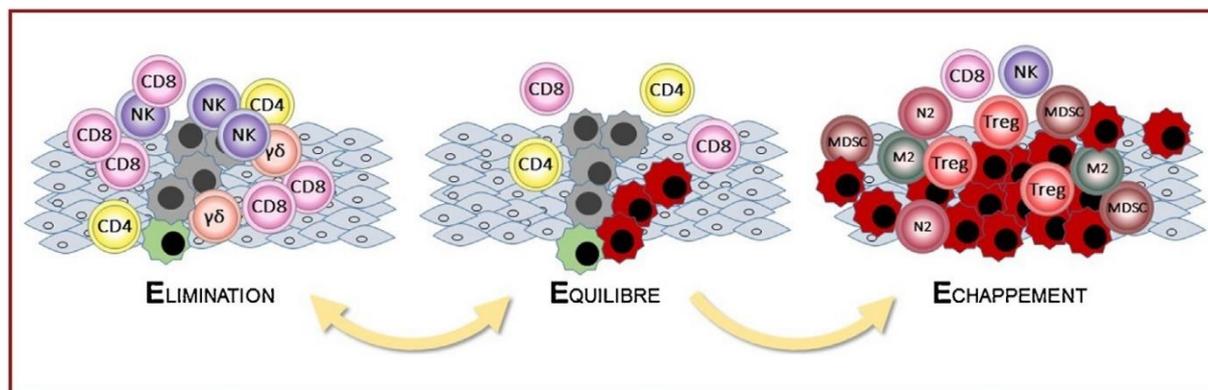


Figure 2 - L'échappement tumoral, d'après Benzaquen et al.

2) Anti PD-1/PDL-1

La protéine transmembranaire appelée Programmed-Death-1 (PD-1) est exprimée par les lymphocytes T, et fait partie des plus importants récepteurs immunorégulateurs par son action inhibitrice sur la réponse immunitaire. Il est exprimé à la surface des lymphocytes T après que ceux-ci aient été activés *via* la reconnaissance par le récepteur T du complexe antigène/Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) exprimé par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Le ligand Programmed Death Ligand-1 (PDL-1) est un ligand de ce récepteur, et il est exprimé physiologiquement par les lymphocytes B, les lymphocytes T, les cellules dendritiques présentatrice d'antigène, les macrophages, les cellules endothéliales et les cellules des îlots pancréatiques.(1,4)

Du fait de leur action inhibitrice, cette voie PD-1/PDL-1 est primordiale dans les mécanismes d'échappements tumoraux et donc dans le développement de pathologies tumorales. Il est important de noter que dans le tissu tumoral, l'expression de ces protéines est variable selon l'origine du tissu. En effet, ce sont les cancers du poumon, de la peau, du côlon, de la vessie, du sein, les cancers épidermoïdes de la tête et du cou, du rein, de l'estomac, et les cancers gliaux qui vont surexprimer PD-1 et PDL-1. Parmi ceux-là, ce sont les mélanomes, les cancers du poumon non à petites cellules (CNPC) et les cancers du rein qui sont concernés en priorité. (1)

Il est admis une forte expression de PDL-1 lorsque celui-ci est présent sur un minimum de 50% des cellules tumorales, seuil choisi lors des essais cliniques ayant permis la commercialisation des immunothérapies anti PDL-1.(5,6)

Ce sont les cellules cancéreuses, en surexprimant le ligand PDL-1, qui vont induire l'échappement immunitaire de la tumeur en se liant au récepteur PD-1 des lymphocytes T, inhibant leur activation selon plusieurs mécanismes : induction de l'apoptose des lymphocytes T activés et inhibition de leur prolifération ; induction de la différenciation des lymphocytes T CD8 en des lymphocytes T régulateurs à l'activité immunosuppressive ; inhibition de la production d'IL-2 par les lymphocytes (une cytokine favorisant la prolifération des lymphocytes T CD8). (1,7) (Figure 3)

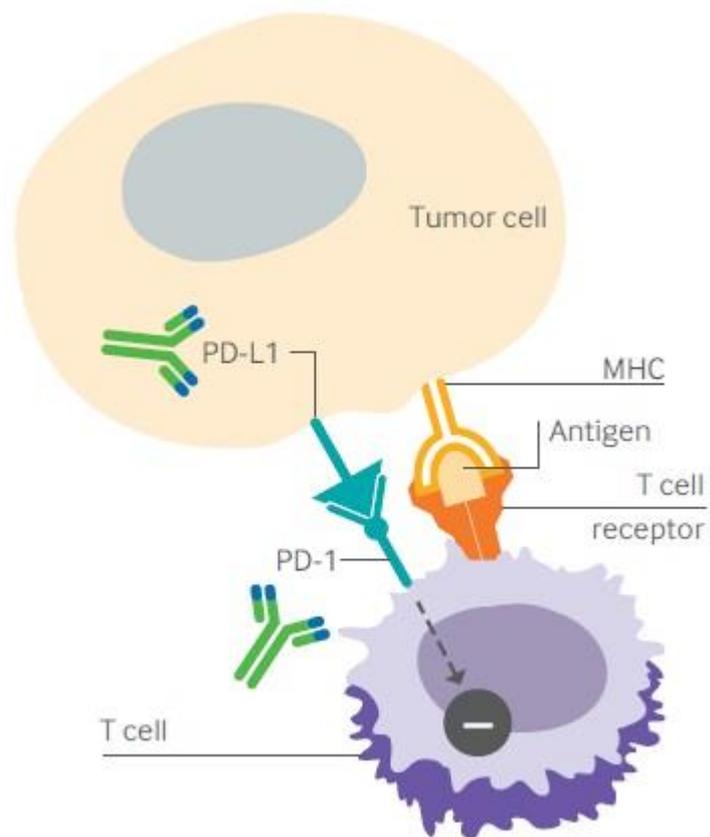


Figure 3 - Inhibition de la réponse par PDL-1 d'après Chan et Bass

C'est donc sur le blocage de cette voie de signalisation, ce « point de contrôle immunitaire », que plusieurs anticorps ont rejoint l'arsenal thérapeutique afin de stimuler la réponse auto-immune endogène anti tumorale (8) :

- Le nivolumab, anticorps monoclonal humain de type IgG 4 ciblant le récepteur PD-1
- Le pembrolizumab, anticorps monoclonal humanisé ciblant le récepteur PD-1
- Le cémiplimab, anticorps monoclonal humain de type IgG 4 ciblant le récepteur PD-1
- L'atézolizumab, anticorps monoclonal humanisé de type IgG 1 ciblant le ligand PDL-1
- Le durvalumab, anticorps monoclonal humain de type IgG1 ciblant le ligand PDL-1
- L'avelumab, anticorps monoclonal humain de type IgG1 ciblant le ligand PDL-1

3) Anti CTLA4

Le récepteur de l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (CTLA-4) est un récepteur membranaire présent à la surface des lymphocytes T CD8 et CD4 dont le ligand, la protéine B7, est exprimé par les CPA. CTLA-4 partage ce ligand avec le récepteur CD28 également présent sur les CPA, à l'origine d'une stimulation immunitaire, mais présente une affinité plus forte pour la protéine B7 que le récepteur CD28. Une fois le complexe B7-CTLA4 formé, celui-ci va inhiber l'activation lymphocytaire lors de la reconnaissance du complexe CMH/antigène. Le blocage de cette voie de signalisation par un anticorps monoclonal se traduit donc par une diminution de l'inhibition de la réponse immunitaire, et par une augmentation de la liaison B7-CD28 entraînant également une activation de la réponse immunitaire supplémentaire. Du fait de sa position plus précoce dans le développement de la réponse immunitaire, une inhibition du CTLA-4 entraîne généralement des effets indésirables avec une incidence et une gravité plus importante que lors d'une inhibition de PD-1 ou PDL-1 (22% contre 11% au sein des effets indésirables de grade III ou IV). Les anti-CTLA-4 inhibent également les lymphocytes T régulateurs. Il n'existe pour le moment qu'un seul anticorps monoclonal anti-CTLA-4 sur le marché : l'ipilimumab.(4,8,9)

B. Indications

Le tableau ci-dessous (Tableau 1) récapitule l'ensemble des indications autorisées par la Food & Drugs Administration (FDA) et la European Medicines Agency (EMA) concernant les inhibiteurs de points de contrôles immunitaires. (7)

Tableau 1 - Récapitulatif des indications des ICI commercialisés en France à ce jour

Molécules	Date d'obtention de la première AMM par l'EMA	Indications de ces différentes molécules dans le monde
Ipilimumab	Juillet 2011	Mélanome, Carcinome à cellules rénales, Cancer colorectal
Pembrolizumab	Juillet 2015	Mélanome, CBNPC, carcinome épidermoïdes de la tête et du cou, Lymphome de Hodgkin, Cancer de la vessie, cancer gastrique, cancer du col de l'utérus, lymphome B, carcinome hépato-cellulaire, carcinome à cellules de Merkel, carcinome à cellules rénales, cancer bronchique à petites cellules, cancer de l'oesophage, cancer de l'endomètre
Nivolumab	Juin 2015	Mélanome, CBNPC, Carcinome à cellules rénales, lymphome de Hodgkin, carcinome épidermoïdes de la tête et du cou, cancer de la vessie, cancer colorectal, carcinome hépatocellulaire, cancer bronchique à petite cellule
Cemiplimab	Juin 2019	Carcinomes épidermoïdes cutanés
Atezolizumab	Septembre 2017	Cancer de la vessie, CBNPC, cancer du sein, cancer bronchique à petites cellules
Avelumab	Septembre 2017	Cancer à cellules de Merkel, cancer de la vessie, cancer à cellules rénales
Durvalumab	Septembre 2018	Cancer de la vessie, CBNPC

AMM : Autorisation de mise sur le marché
EMA : European medicines agency
CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

II. Etat des connaissances sur les effets indésirables pleuro-pulmonaires liés aux ICI

En diminuant l'inhibition des lymphocytes T activés, les ICI sont susceptibles de favoriser une réponse immunitaire visant les cellules des tissus normaux selon leur capacité d'expression d'auto-antigènes. En pratique, ces effets indésirables sont d'intensité et de localisation très variables, et sont communément appelés irAE (effets indésirables reliés à l'immunité). Lorsque l'irAE touche le poumon, il est à distinguer d'une progression de la pathologie cancéreuse ou d'une infection pulmonaire, du fait de la prise en charge différente. (10,11)

A. Généralités sur les effets indésirables auto-immuns liés aux ICI

Le mécanisme de toxicité des anticorps anti-CTLA-4 et anti PD-1/PDL-1 est lié à l'hyperactivation des lymphocytes T, et peut toucher l'ensemble de l'organisme avec une expression clinique très diverse (Figure 4). L'inhibition associée des lymphocytes T régulateurs par les anti-CTLA-4 contribue à conserver cet état d'hyperactivation lymphocytaire. La réponse lymphocytaire effectrice T dirigée contre les antigènes présents à la fois sur les tumeurs et dans les tissus sains ou contre les antigènes non tumoraux est également une composante majeure des effets secondaires induits par les ICI. D'autres mécanismes à ce jour peu étudiés pourraient également jouer un rôle plus spécifique : réactivités croisées avec le microbiote intestinal dans les entérocolites, hypersensibilité dans les hypophysites et rôle de PDL-2 sur la réactivité bronchique dans les pneumopathies interstitielles. Les facteurs de risques pour l'apparition d'irAE sont actuellement à l'étude, et des données suggèrent un IMC supérieur à la normale et une maladie auto-immune sous-jacente en tant que facteur de risque. De plus une corrélation positive entre apparition d'irAE et réponse favorable au traitement semble probable. (4,7,12-14)

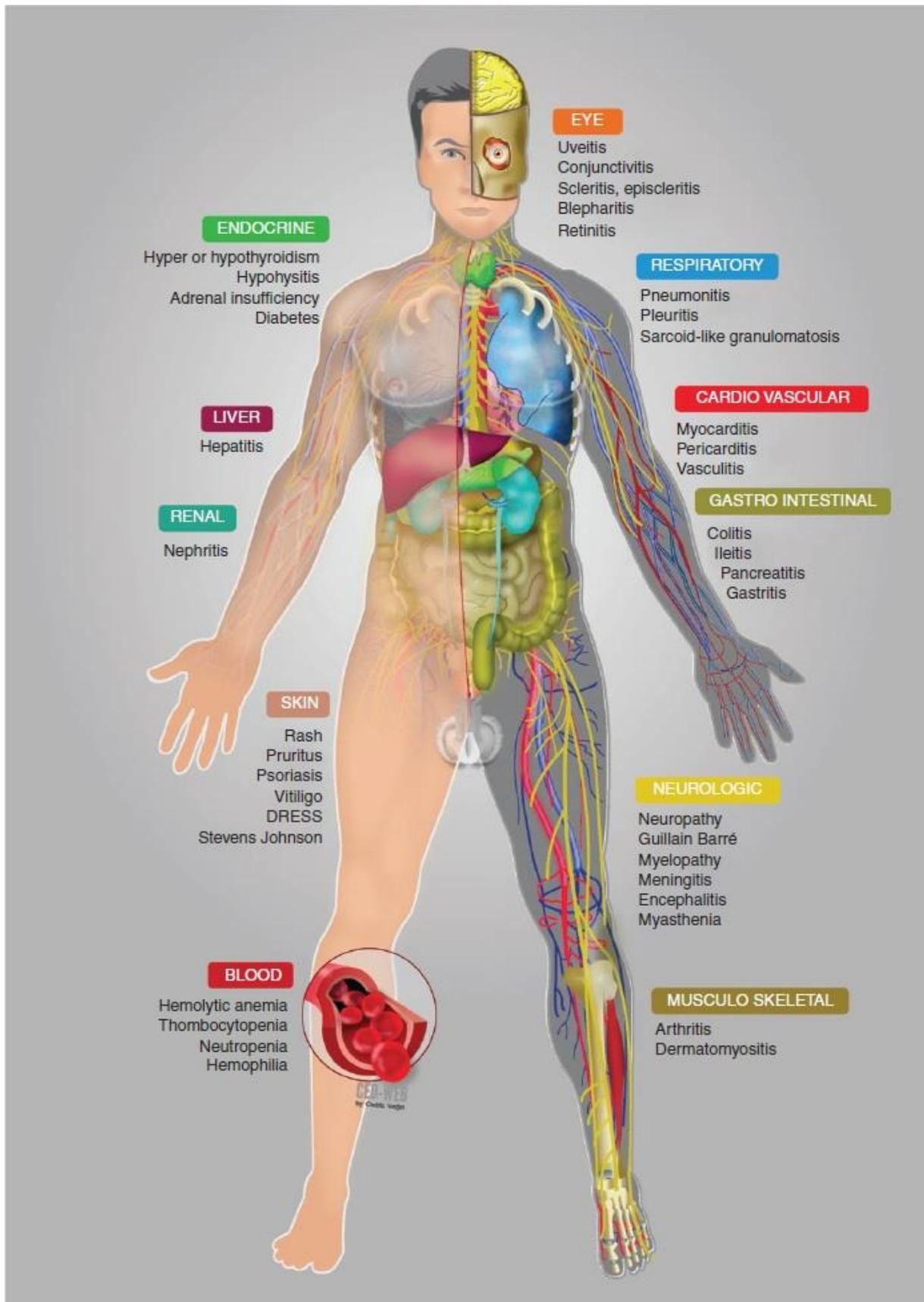


Figure 4 - Spectre des toxicités liées aux ICI, d'après Champiat *et al.*

B. Pneumopathie induite par inhibiteur de point de contrôle immunitaire

La pneumopathie se définit par l'inflammation ciblée ou diffuse du parenchyme pulmonaire (15)

1) Epidémiologie et grades

L'incidence des effets à type de pneumopathie dans les essais de phase III est estimée entre 0,5% et 10% pour tous les grades, et entre 0,5% et 3% pour les grades de toxicité ≥ 3 , avec une incidence plus élevée lors d'association entre ICI et chimiothérapies (1,5 à 6%) et entre nivolumab et ipilimumab (7%). De plus, l'incidence de ces pneumopathies est supérieure chez les patients atteints d'un cancer bronchique (1-6%) que chez les patients atteints d'une autre pathologie (0,1 – 4%). (10–12,16)

Au sein des irAE ayant entraîné le décès du patient, les pneumopathies induites par les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (P-ICI) représentent l'effet avec l'incidence la plus élevée. En effet, environ 35% des décès attribués aux irAE sont liés à une P-ICI, avec un taux de mortalité estimé à 13%. (17,18)

Les délais d'apparitions de ces pneumopathies varient de 5 à 12 semaines, notamment selon le type de cancer traité. Les P-ICI qui surviennent chez les patients traités pour un cancer bronchopulmonaire présentent un délai d'apparition plus court, notamment dû à l'existence de facteurs de risques supplémentaires par rapport aux patients souffrant d'autres types de cancers. (13,19,20)

2) Etiologie et mécanisme

En plus des hypothèses étiologiques déjà présentées, une survenue plus importante de pneumopathies interstitielles à la suite de l'utilisation des traitements par anti-PD-1 (4%) par rapport aux traitements anti PDL-1 (2%) permet d'envisager un rôle spécifique dans la physiopathogénie de cet effet indésirable pour un second ligand pouvant activer le récepteur PD-1 : le ligand PDL-2. En effet, là où PDL-1 peut être exprimé à la fois par les CPA et les cellules tumorales, PDL-2 n'est présent

qu'à la surface des CPA. Un blocage direct du récepteur PD-1 empêcherait donc à la fois la formation du complexe PD-1/PDL-1 mais également celle du complexe PD-1/PDL-2 à l'origine d'une inhibition immunitaire physiologique. (4)

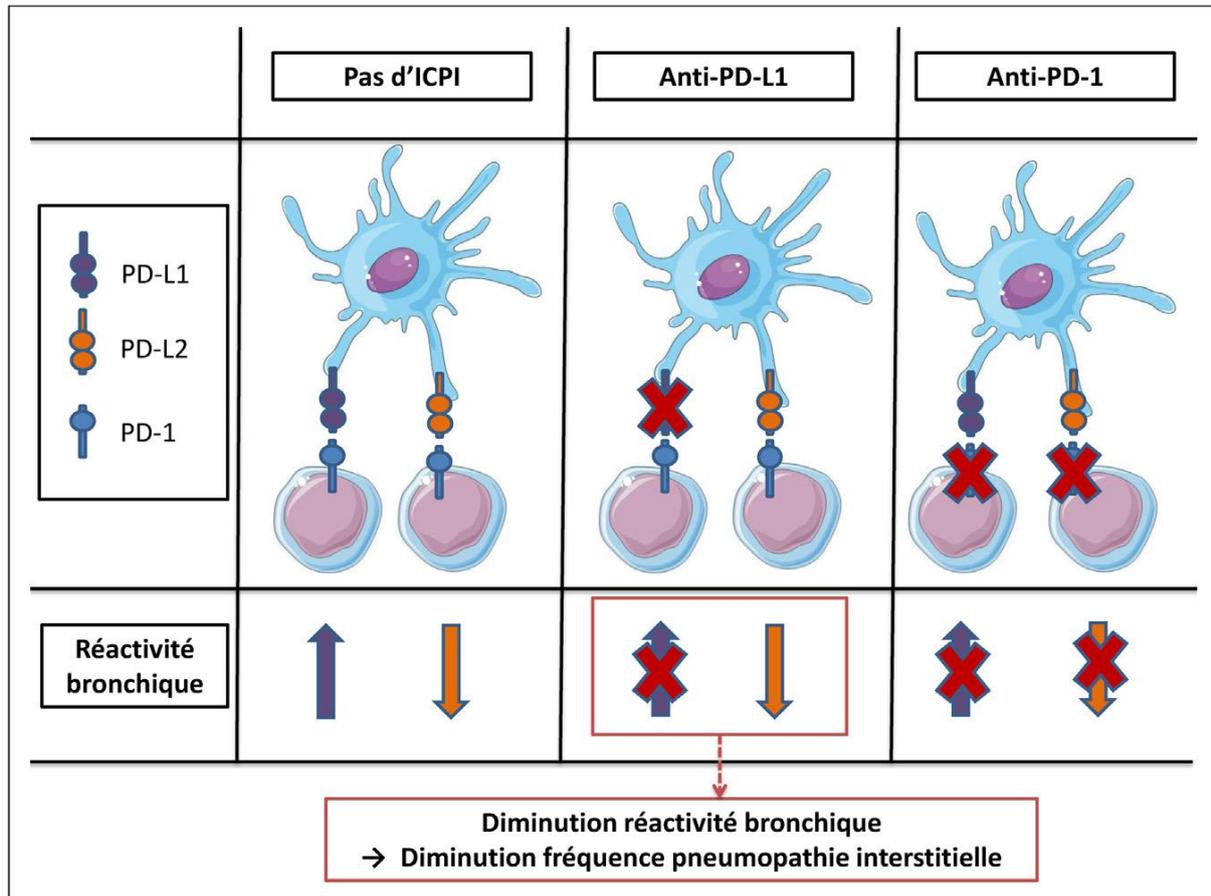


Figure 5 - Rôle du ligand PD-L2 d'après Passat et al.

Les facteurs de risques suivants ont été identifiés pour l'apparition de P-ICI : antécédents de radiothérapies pulmonaires, antécédents de pathologies pulmonaires, antécédents de fibrose préexistante. (7)

3) Diagnostic

Les symptômes principalement décrits sont la dyspnée (dans 40 à 80% des cas selon les études), la toux (23 à 53%) et une douleur thoracique (7%). Une hypoxémie et une détresse respiratoire sont également rapportées dans respectivement 38 et 30% des cas. La fièvre fait partie du tableau clinique dans moins d'un tiers des cas (12 à 33%). (11)

Un scanner par tomodensitométrie (TDM, ou CT-scan en anglais) thoracique a été réalisé dans la majorité des cas, retrouvant des opacités en verre dépoli (66%) (Figure 6), des condensations (56,6%) (Figure 7), des opacités réticulaires (26%), des bronchectasies (10%) et des micro-nodules (4%). L'aspect général majoritairement retrouvé est celui de pneumopathie organisée, le plus souvent diffuse (80%) (10,20), mais les P-ICI peuvent présenter d'autres aspect radiographique notamment celui d'une pneumopathie interstitielle non spécifique ou d'une pneumopathie d'hypersensibilité (Figure 8)(21–23).



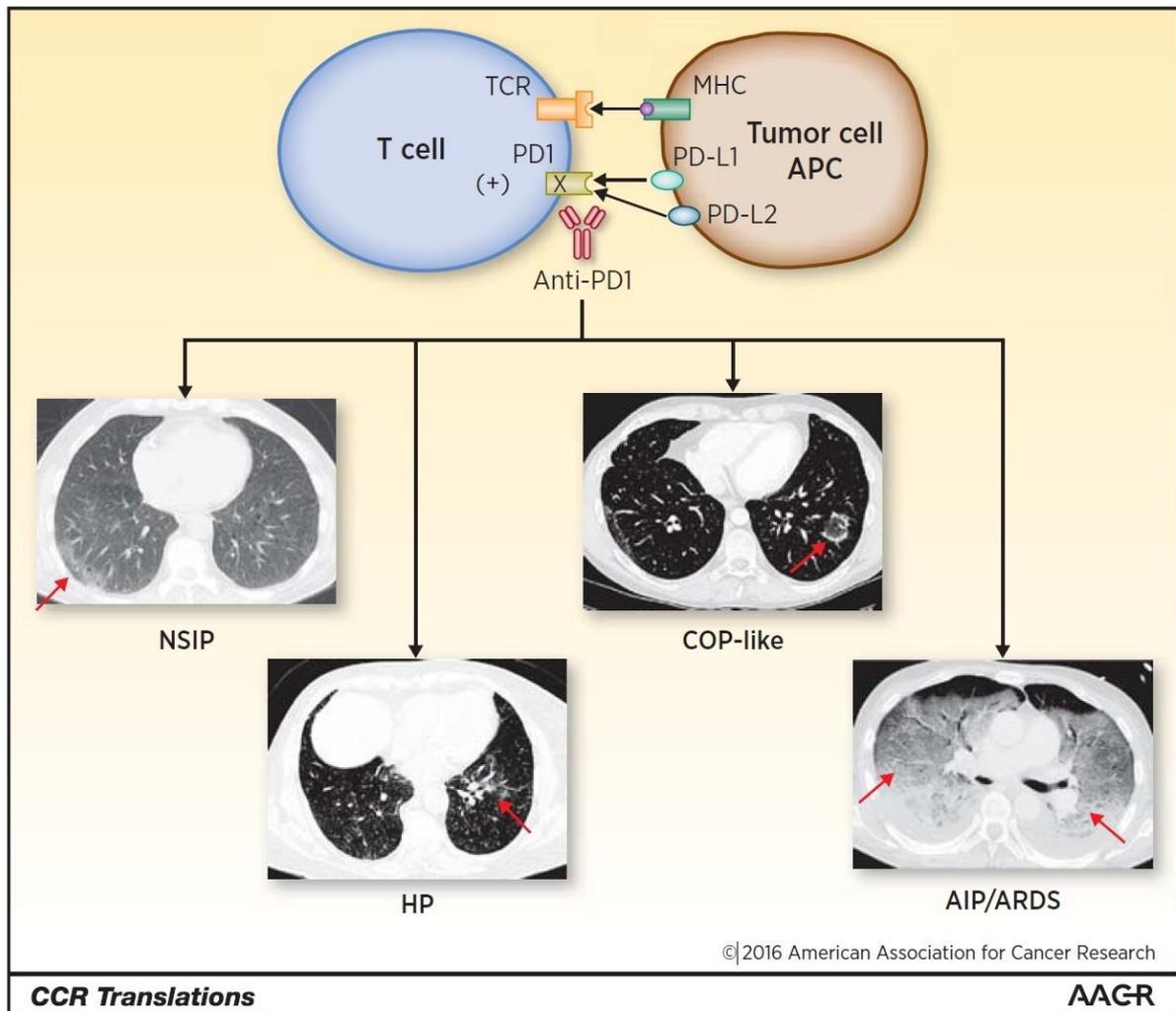
Figure 6 - Exemple d'opacités en verre dépoli, d'après *Canellas et al.*



Figure 7 - Exemple de condensations alvéolaires, d'après *Canellas et al.*

Parmi les données concernant les prélèvements de lavage broncho-alvéolaire (LBA) réalisés chez les patients atteints de P-ICI, celles-ci ont révélées le plus souvent une prédominance d'alvéolite

lymphocytaire avec une présence de lymphocytes estimées entre 32,5 et 82% sans agents pathogène retrouvés. (10)



NSIP : Pneumopathie interstitielle non spécifique ;

COP : Pneumopathie organisée cryptogénique ;

HP : Pneumopathie d'hypersensibilité ;

AIP/ARDS : Pneumopathie interstitielle aiguë/Syndrome de détresse respiratoire aiguë

Figure 8 - Différents "patterns" de P-ICI, d'après Castanon et al.

4) Prise en charge

La prise en charge diffère selon que le patient soit asymptomatique, lors d'une découverte fortuite à un scanner de contrôle, ou symptomatique. L'aspect de pneumopathie organisée retrouvé majoritairement suggère un mécanisme immuno-induit de ces lésions, répondant habituellement à un traitement par corticoïde et/ou à l'arrêt de l'immunothérapie. Plusieurs sociétés savantes ont émis des recommandations concernant cette prise en charge selon la gravité CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) des symptômes (Tableau 2), (11,24–26).

Tableau 2 - Recommandations de prise en charge d'une P-ICI, adapté de Cadranel et al.

Gravité	D'après l'ESMO	D'après l'ASCO	D'après le SITCSITC
Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> - Envisager une pause thérapeutique - Pas de traitement symptomatique - Surveiller symptômes tout les 2-3 jours - Réintroduction possible 	<ul style="list-style-type: none"> - Suspendre ICI - Pas de traitement symptomatique - Surveiller toutes les semaines et prévoir un TDM après 3-4 semaines - Réintroduction si amélioration à l'imagerie 	<ul style="list-style-type: none"> - Envisager une pause thérapeutique - Pas de traitement symptomatique - Autosurveillance tout les 2-3 jours avec examen clinique hebdomadaire et imagerie avant chaque cure - Réintroduction si amélioration à l'imagerie
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> - Suspendre ICI - Prednisone 1mg/kg/j par voie orale et décroissance après 6 semaines - Bronchoscopie et MBA optionnels, suivi des symptômes quotidien et imagerie hebdomadaire, avec test de fonction respiratoire - Réintroduction possible 	<ul style="list-style-type: none"> - Suspendre ICI - Prednisone 1 à 2 mg/kg/j par voie orale et décroissance après 4 à 6 semaines - Bronchoscopie et LBA optionnels, suivi des symptômes tous les trois jours et envisager l'imagerie - Réintroduction si amélioration en grade 1 	<ul style="list-style-type: none"> - Suspendre ICI - Methylprednisolone 1mg/kg/j IVI ou équivalent par voie orale et décroissance après 4 semaines - Bronchoscopie et LBA recommandés, envisager une hospitalisation - Réintroduction si amélioration à l'imagerie
Grade 3-4	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de l'ICI - Antibiothérapie probabiliste et méthylprednisolone IV 2 à 4 mg/kg/j avec décroissance après 8 semaines. Si pas d'amélioration en 48h, ajout d'infliximab ou de mycophénolate - Bronchoscopie et LBA optionnels et hospitalisation - Pas de réintroduction 	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de l'ICI - Antibiothérapie probabiliste et méthylprednisolone IVI 1 à 2 mg/kg/j avec décroissance après 4 à 6 semaines. Si pas d'amélioration après 48h, envisager l'ajout d'infliximab 5mg/kg ou mycophénolate 1g2x/j, ou 5j d'immunoglobuline ou cyclophosphamide - Bronchoscopie et LBA recommandé et hospitalisation - Pas de réintroduction 	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de l'ICI - Méthylprednisolone IV 2mg/kg/j avec décroissance après 8 semaines. Si pas d'amélioration, ajout de l'infliximab, ou mycophénolate, ou immunoglobuline ou cyclophosphamide - Bronchoscopie et LBA recommandé et hospitalisation - Réintroduction uniquement si grade 3 avec disparition des symptômes et amélioration à l'imagerie

ESMO : European Society for Medical Oncology ;

ASCO : American Society of Clinical Oncology ;

SITC : Society for ImmunoTherapy of Cancer

C. Sarcoïdose pulmonaire

La sarcoïdose pulmonaire désigne une granulomatose touchant la sphère pulmonaire, correspondant à la formation anormale d'amas de cellules inflammatoires (27).

1) Epidémiologie

Une atteinte pulmonaire est retrouvée dans 90% des cas de sarcoïdose, avec une prévalence supérieure chez les personnes d'origine africaine liée à des facteurs génétiques et à l'exposition environnementale aux antigènes. L'incidence estimée est de 10 cas pour 100,000 dans la population caucasienne, et de 2 à 7 fois plus dans la population africaine (27,28). La sarcoïdose pulmonaire est plus fréquente avec les associations ipilimumab/nivolumab qu'avec un ICI en monothérapie. La plupart des cas ont été observés chez des patients traités pour un mélanome. Le délai d'apparition retrouvé est estimé à 12 semaines. (10)

2) Etiologie et mécanisme

La formation de ces granulomes présente entre autres une origine auto-immune, et peut se localiser au sein de nombreux composants du système respiratoire (nœuds lymphatiques, voies aériennes, le parenchyme pulmonaire ou encore plus rarement la plèvre). La complication principale de la sarcoïdose pulmonaire est l'apparition d'une fibrose pulmonaire liée à l'inflammation persistante causée par ces granulomes, avec potentiellement une répercussion sur les capacités respiratoires du patient pouvant aller jusqu'au décès. Une surexpression des gènes activant la réponse immunitaire a été retrouvée chez des patients présentant une sarcoïdose pulmonaire avec fibrose comparé à une population de patient avec une fibrose pulmonaire idiopathique (27,28)

3) Diagnostic

Les principaux symptômes sont peu spécifiques : la toux, la dyspnée et l'asthénie, et plus rarement une douleur thoracique, les atteintes pulmonaires pouvant être variées selon la localisation des granulomes. Environ la moitié des sarcoïdoses pulmonaires diagnostiquées sont asymptomatiques lors de la découverte à l'imagerie, le diagnostic étant réalisé à l'aide de la tomодensitométrie (TDM)

thoracique (Figure 9) retrouvant une présentation de sarcoïdose stade I-II avec notamment une lymphoadénopathie hilare et/ou médiastinale ainsi qu'une infiltration du parenchyme pulmonaire. Une atteinte extra-thoracique a été observée chez 52% des patients. (10,27)

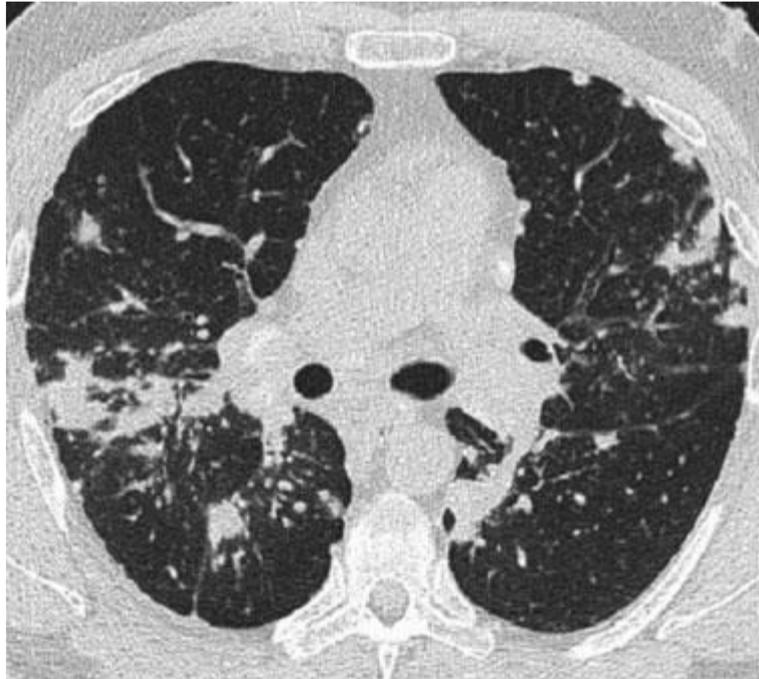


Figure 9 - TDM d'une sarcoïdose pulmonaire

Au total, le diagnostic repose sur un tableau clinique compatible, un aspect d'imagerie spécifique dans plus de 90% des cas retrouvés et la mise en évidence de granulomes à l'histologie. (27).

4) Prise en charge

Du fait d'une évolution clinique très variable, allant de la résolution spontanée jusqu'à l'apparition d'une fibrose pulmonaire, en l'absence d'indicateurs pronostics fiables il est difficile de prévoir l'évolution chez un patient non-traité. En termes de prise en charge, au vu de la toxicité inhérente aux traitements de référence de la sarcoïdose (corticoïdes et autres molécules immunosuppressives), l'abstention thérapeutique et la surveillance sont souvent préférées dans les formes asymptomatiques, peu graves ou sans comorbidité associée. Si la décision est prise d'instaurer un traitement médicamenteux, les corticoïdes sont utilisés en première ligne. D'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés en seconde ligne, notamment le méthotrexate,

l'azathioprine, le léflunomide, et le mycophénolate pour lesquels il existe des données d'utilisation et d'efficacité variables. Enfin, les anticorps anti-TNF-alpha représentent une autre piste de traitement possible, notamment l'infliximab et l'adalimumab pour lesquels des essais cliniques en ont évalué l'efficacité. (10,27,28)

D. Autres effets indésirables pleuro-pulmonaires

Il a également été rapporté que les ICI étaient susceptibles d'être associés à un risque accru de pneumonie infectieuse, septicémies et infections opportunistes et de réactivation de tuberculose latente. Toutefois, cette association reste incertaine, étant donné que l'exposition aux corticostéroïdes ou aux comorbidités peuvent également jouer un rôle. L'apparition d'un épanchement pleural, d'asthme ou l'exacerbation d'une pathologie respiratoire existante ont également été décrit en association aux effets indésirables pulmonaires. (11,29–33)

III. Analyse descriptive des cas de la base nationale de pharmacovigilance et de la littérature

A. Objectif

L'objectif de cette analyse est d'étudier les caractéristiques des atteintes pleuro-pulmonaires liées à l'utilisation des ICI, à l'aide des données enregistrées au sein de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BPNV) et retrouvées au sein de la littérature scientifique.

B. Matériel et méthode

1) Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive des cas notifiés par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) dans la BNPV et des publications scientifiques de patients ayant présenté un effet indésirable pleuro-pulmonaire et traités par un ICI.

La pharmacovigilance est définie par l'ANSM comme « la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré ». Elle repose essentiellement sur le recueil des effets indésirables.

Selon le code de la santé publique (CSP), un effet indésirable est défini par toutes réactions nocives et non voulues liées à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R.5121-150, que ce soit dans le cadre d'une utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'AMM, (y compris le mésusage, l'abus, le surdosage et l'exposition professionnelle) ou résultant des erreurs médicamenteuses. Ce dispositif concerne également les effets indésirables portant sur, l'utilisation de médicaments lors de la grossesse ou de l'allaitement, une interaction médicamenteuse, une perte d'efficacité ou un défaut de qualité.

L'ANSM représente l'autorité compétente sur le plan national en termes de pharmacovigilance. Au niveau régional, les organismes compétents en matière de pharmacovigilance, sont les CRPV. Ils ont pour principales missions de surveiller, d'évaluer, et de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés, ainsi que la promotion du bon usage du médicament. Ils sont au nombre de 31 en France et sont intégrés dans les services de pharmacologie clinique. Ils sont au cœur du système de déclaration puisqu'ils assurent le recueil et la transmission des effets indésirables à l'ANSM, via la BNPV.

2) Méthodologie de recherche dans la BNPV

a) Requête effectuée

Avant de faire une requête dans la BNPV, un synopsis de l'étude a été rédigé et envoyé le 11/12/2019 à tous les CRPV afin de leur demander leur accord pour l'analyse de leurs cas (Annexe 1). La requête a été effectuée par le CRPV de Nantes le 16/01/2020, en croisant les 7 ICI commercialisés en France à ce jour (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, avelumab, atezolizumab, durvalumab, ipilimumab) en substance et le terme MedDRA (Medical dictionary for regulatory activities) suivant : SOC (System Organ Class) « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales »

La classification MedDRA est une terminologie médicale standardisée développée par le CIH (Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain), afin de faciliter au niveau international le partage d'informations réglementaires concernant les produits médicaux à usage humain. Il s'agit du dictionnaire approuvé par le CIH pour la classification des événements indésirables. Son utilisation est actuellement obligatoire en Europe pour les déclarations de pharmacovigilance.

Cette requête a été effectuée pour chacun des ICI, depuis leur date de commercialisation jusqu'au 31/12/2019.

b) Critères d'exclusion et critères d'inclusion

Les critères d'exclusion et d'inclusion ont été déterminés lors de la rédaction du synopsis et affinés en concertation avec un pneumologue clinicien.

Les critères d'inclusion correspondent à tous les cas décrivant une toxicité pulmonaire ou pleurale à la suite de l'utilisation d'un ICI, obtenus à partir de la requête effectuée dans la BNPV.

Les critères d'exclusion correspondent aux situations suivantes :

- Cas ne correspondant pas à une atteinte pleuro-pulmonaire (réactions d'hypersensibilité immédiate, atteintes des voies aériennes supérieures, embolie pulmonaire)
- Diagnostic différentiel possible pouvant expliquer l'apparition d'une atteinte pleuro-pulmonaire (progression tumorale, utilisation d'un ICI en association avec une chimiothérapie anticancéreuse cytotoxique, toux sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion, défaillance multiviscérale)
- Effet indésirable pleuro-pulmonaire lié à une infection
- Cas non exploitable car présentant trop peu de données
- Effet indésirable pleuro-pulmonaire causé par une réaction à l'injection
- Cas déclarés après la date du 31/12/2019
- Effet indésirable pleuro-pulmonaire lié à une toxicité cardiaque
- Cas déclarés par un laboratoire pharmaceutique
- Les doublons dans les cas où il y aurait exposition à deux immunothérapies en association (notamment dans l'association nivolumab/ipilimumab) lors de la présentation de l'effet et qui se recouperait dans les deux requêtes

c) Données analysées

Les fiches denses de la BNPV ont été examinées. Elles regroupent l'ensemble des données recueillies par les CRPV lors de la notification de l'effet indésirable.

Les cas pour lesquels un doute sur l'analyse était présent ont été relus par un pneumologue clinicien.

A partir de ces fiches nous avons colligé les informations suivantes :

- Concernant le patient : les données anthropométriques (sexe, âge), ainsi que les antécédents et/ou facteurs de risques cardiologiques ou respiratoires et les antécédents tabagiques
- Concernant les ICI : le nom de la molécule, la posologie, l'indication et la ligne de traitement, la date de début de traitement, l'arrêt ou non de l'ICI, et la date de fin (si applicable), le motif d'arrêt (si applicable), la date de reprise (si applicable).
- Concernant l'effet indésirable : le terme MedDRA sous lequel a été codé l'effet indésirable par le CRPV ainsi que la date de survenue, le délai d'apparition, la durée de l'effet et son évolution, la présence d'une fièvre et/ou de symptômes respiratoires, l'examen du LBA (lavage Broncho-Alvéolaire) si présent, ainsi que la description de l'imagerie si présente. Concernant celle-ci, deux types de mots-clefs ont été retenus : les signes radiologiques et les « patterns » radiologique. Les signes radiologiques correspondent à un signe spécifique tandis que les « patterns » regroupent un ensemble de signes radiologiques
- Concernant la prise en charge : la mise en place d'une corticothérapie et/ou d'un autre traitement symptomatique, l'évolution suite à ce traitement, la présence ou non d'une réintroduction avec réapparition de l'effet indésirable déclaré ou d'autres effets indésirables et enfin la mise en place ou non d'une autre immunothérapie et selon quelles modalités.
- La cotation de la gravité selon les termes de la pharmacovigilance pour chaque cas. Différents niveaux sont définis pour un effet indésirable grave : Décès (GD), mise en jeu du pronostic vital (GM), hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation (GH), une incapacité ou invalidité permanente (GI), ou toute autre situation jugée comme médicalement grave

(GA). Un effet indésirable grave est défini comme tout effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé (34)

- La gravité selon la classification CTCAE

3) Méthodologie de recherche dans la littérature

a) Requêtes effectuées

La recherche de données dans la littérature a été réalisée au sein de la banque de données PubMed en combinant les termes MeSH (Medical Subject Headings), ou à défaut les termes généralistes, des différents ICI impliqués avec le terme « immune related adverse events », « pneumonia » et « sarcoidosis pulmonary ».

Au total, les combinaisons de mots-clés utilisées pour la recherche peuvent être retrouvées en annexe 5.

b) Critères d'exclusion et critères d'inclusion

Les critères d'inclusion correspondent à tous les case-reports concernant un effet indésirable pleuro-pulmonaire survenu après utilisation d'un ICI publiés jusqu'au 31 décembre 2019 en langue française ou anglaise.

Les critères d'exclusion correspondent aux situations suivantes :

- Publications concernant un effet indésirable pleuro-pulmonaire lié à une infection
- Publications non exploitables car présentant trop peu de données sur l'effet indésirable
- Publications déjà incluses via une précédente requête
- Publications où l'ICI est associé à un autre médicament
- Publications non traduites en anglais ou français

- Publication dont le texte complet n'a pu être obtenu
- Publication ne concernant pas un effet indésirable pleuro-pulmonaire

c) Données analysées

A partir de ces publications nous avons colligé les informations suivantes, pour chaque effet indésirable décrit dans l'article :

- Concernant le patient : les données anthropométriques (sexe, âge), ainsi que les antécédents et/ou facteurs de risques cardiologiques ou respiratoires et les antécédents tabagiques
- Concernant les ICI : le nom de la molécule, la posologie, l'indication et la ligne de traitement, l'arrêt ou non de l'ICI et le motif d'arrêt (si applicable).
- Concernant l'effet indésirable : la description du diagnostic, le délai d'apparition ainsi que le nombre de cures effectuées avant apparition, la durée de l'effet et son évolution.
- Concernant la prise en charge : la mise en place d'une corticothérapie et/ou d'un autre traitement symptomatique, l'évolution suite à ce traitement et la présence ou non d'une réintroduction avec réapparition de l'effet indésirable déclaré.
- La gravité selon la classification CTCAE.

C. Résultats des cas décrits dans la BNPV

Au total, après application des critères d'exclusion, ce sont 363 déclarations rapportées au sein de la BNPV qui ont été conservées, associées à 399 EI. (Annexe 2)

1) Patients

a) Sexe et âge

Parmi les 363 déclarations, 251 concernaient des hommes (69,17%) et 112 des femmes (30,83%). Le sex-ratio est de 2,24. L'âge médian est de 68 ans (extrêmes : 6-92). A noter que l'âge n'est pas renseigné pour 4 patients.

Les caractéristiques d'âge et de sexe sont présentées dans le Tableau 3 et Figure 10.

Tableau 3 - Répartition de l'âge et du sexe au sein des cas déclarés dans la BNPV

Tranches d'âge (en années)	Femmes n=112	%	Hommes n=251	%	Total n=363	%
NR	1	0,28%	2	0,55%	4	0,83%
1-20	2	0,55%	0	-	2	0,55%
21-40	6	1,65%	3	0,83%	12	2,48%
41-60	34	9,37%	52	14,33%	94	23,69%
61-80	62	17,08%	164	45,18%	243	62,26%
81-100	7	1,93%	30	8,26%	44	10,19%

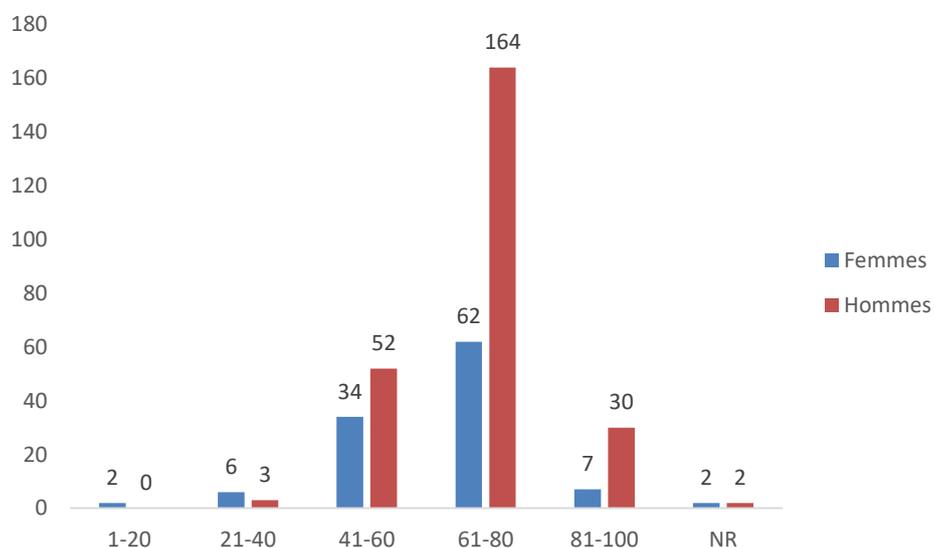


Figure 10 - Répartition de l'âge et du sexe au sein des cas déclarés dans la BNPV

b) Antécédents et facteurs de risques cardiologiques ou pulmonaires

Pour chacun des effets indésirables déclarés, la présence d'un antécédent cardiaque ou pulmonaire, quel qu'il soit, a été recherché (Tableau 4).

Tableau 4 - Antécédents et facteurs de risques cardio-pulmonaires au sein des cas déclarés de la BNPV

Présence d'au moins un antécédent	N	%
Aucun antécédent	13	3.61%
Aucun antécédent renseigné	182	50.14%
Antécédents respiratoires	41	11,30%
Antécédents cardiologiques	87	24,00%
Antécédents respiratoires et cardiologiques	40	11,02%
Total	363	100,00%

c) Antécédents tabagiques

Pour chacune des déclarations, la présence d'antécédents tabagiques a été recherchée (Tableau 5).

Dans la majorité des cas (70%), les antécédents tabagiques n'étaient pas explicitement mentionnés.

Tableau 5 - Antécédents tabagiques au sein des cas déclarés dans la BNPV

Antécédents tabagiques	N	%
Non renseigné	262	72.17%
Non	4	1,10%
Actif	32	8.81%
Sevré	65	17.90%
Total	363	100%

Au total, parmi les cas déclarés, 27% des patients ayant présenté un irAE fumaient ou avaient fumé au moment de son apparition.

2) Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

a) ICI associés à un irAE

Sur les 363 cas déclarés, 8 ont mis en jeu l'utilisation de deux ICI en association et 355 l'utilisation d'un seul ICI, avec un total de 7 molécules ICI analysées pour l'ensemble des EI (Tableau 6, Figure 11).

Tableau 6 - ICI associés aux effets indésirables (n=363)

ICI	N	%
Anti-PD-1	329	90,62%
Pembrolizumab	104	28,65%
Nivolumab	224	61,70%
Cemiplimab	1	0,27%
Anti-PDL-1	26	7,15%
Atezolizumab	7	1,93%
Avelumab	1	0,27%
Durvalumab	18	4,95%
Anti-CTLA4	8	2,20%
Ipilimumab	8	2,20%
Total	363	100,00%

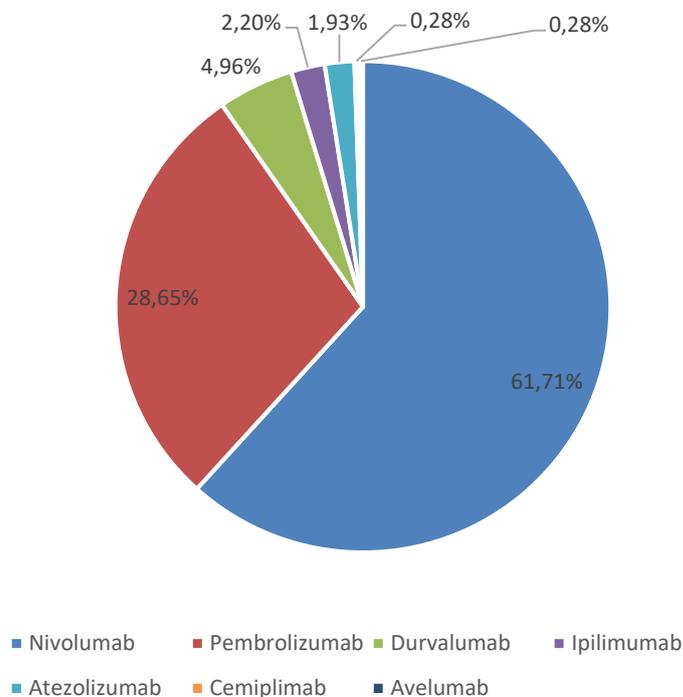


Figure 11 - Répartition des ICI associés aux effets indésirables (n=363)

b) Indication à l'utilisation d'un ICI

Pour 5 (1%) des effets indésirables déclarés, l'indication n'était pas renseignée. Parmi les indications retrouvées, les cancers pulmonaires et les mélanomes représentent la majorité des indications (91%)(Tableau 7, Figure 12).

Tableau 7 - Indications à l'utilisation d'un ICI au sein de la BNPV (n=363)

Indications	N	%
Cancer pulmonaire	221	60,88%
Mélanome	109	30,03%
Cancer rénal	13	3,58%
Non renseigné	5	1,38%
Lymphome	3	0,75%
Cancer de la vessie	2	0,50%
Cancer du colon	2	0,50%
Cancer ORL	2	0,50%
Cancer gastrique	1	0,50%
Cancer du sein	1	0,25%
Cancer hépatocellulaire	1	0,25%
Cancer pancréatique	1	0,25%
Maladie de Merkel	1	0,25%
Sarcome	1	0,25%
Total	363	100,00%

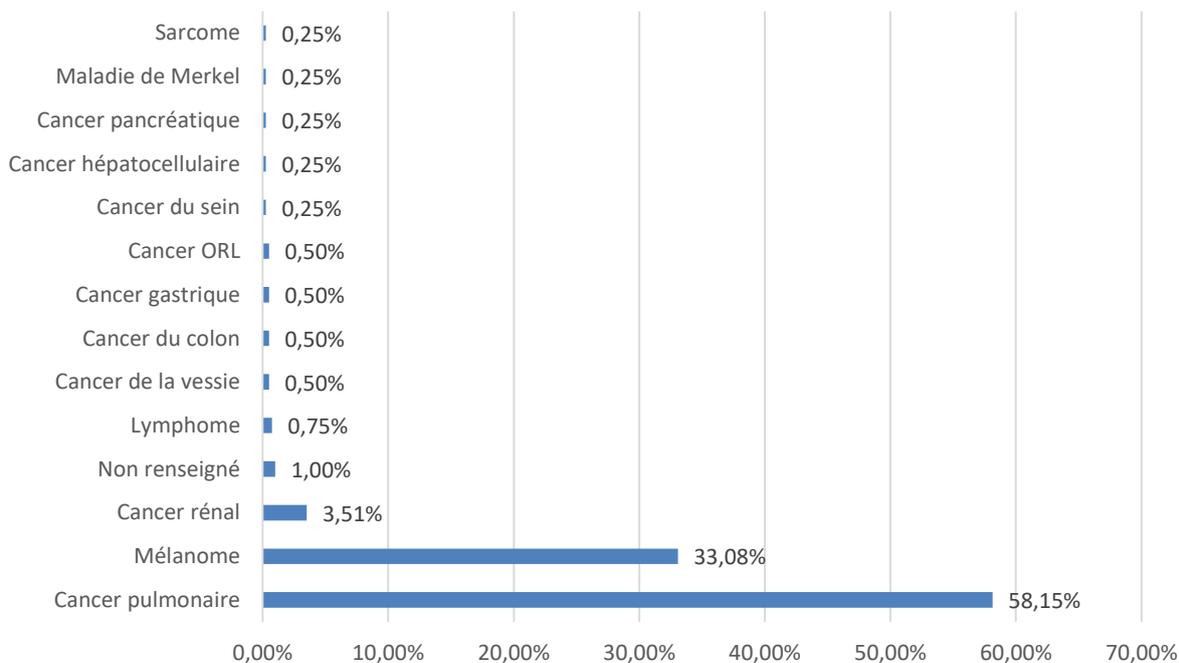


Figure 12 - Indications à l'utilisation d'un ICI au sein de la BNPV (n=363)

c) *Ligne de traitement pour laquelle a été utilisée l'ICI*

Parmi les EI déclarés dans la BNPV, l'ICI est le traitement de première ligne dans 54,64% des cas (Tableau 8, Figure 13).

Tableau 8 - Ligne de traitement pour laquelle a été utilisée l'ICI

Ligne	N	%
Première ligne	218	53,99%
Seconde ligne	128	31,96%
Troisième ligne	32	8,82%
Quatrième ligne ou plus	15	3,58%
Non renseigné	6	1,65%
Total	363	100,00%

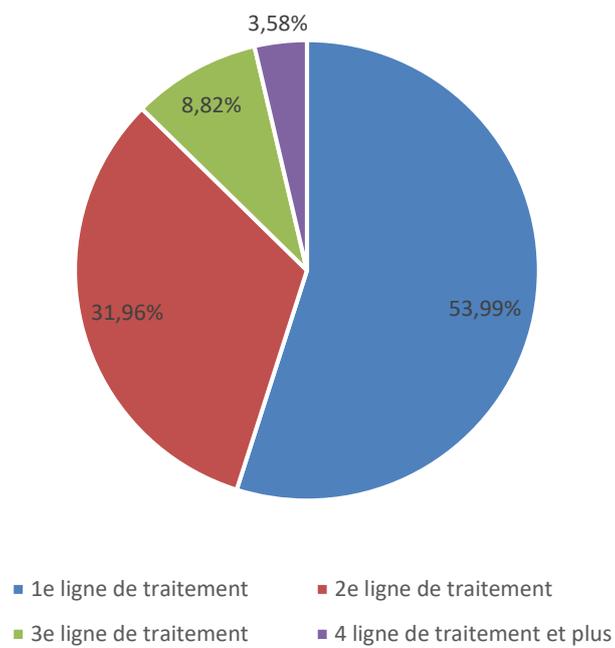


Figure 13 - Répartition des lignes de traitement (n=363)

d) Arrêts et cause d'arrêt de l'ICI suite à un irAE

Dans 92% des EI de la BNPV, l'apparition d'un irAE pleuro-pulmonaire s'est accompagnée d'un arrêt de l'ICI. L'apparition de l'irAE était la cause de l'arrêt dans 77% des cas (Tableau 9 et Tableau 10, Figure 14 et Figure 15).

Tableau 9 - Arrêt de l'ICI suite à un irAE

Arrêt de l'ICI	N	%
Poursuite	30	8,26%
Arrêt de l'ICI	332	91,46%
Non renseigné	1	0,28%
Total	363	100,00%

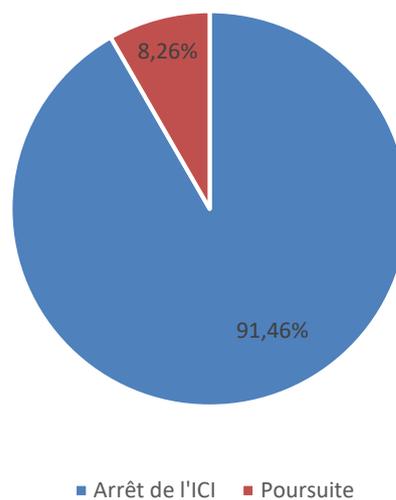


Figure 14 - Arrêt de l'ICI (n=363)

Tableau 10 - Cause de l'arrêt de l'ICI

Cause de l'arrêt	N	%
Effet indésirable hors irAE	14	4,22%
Décès	24	7,23%
Fin programmée du traitement	10	3,01%
irAE	258	77,71%
Progression de la maladie	24	7,23%
Non renseigné	2	0,60%
Total	332	100,00%

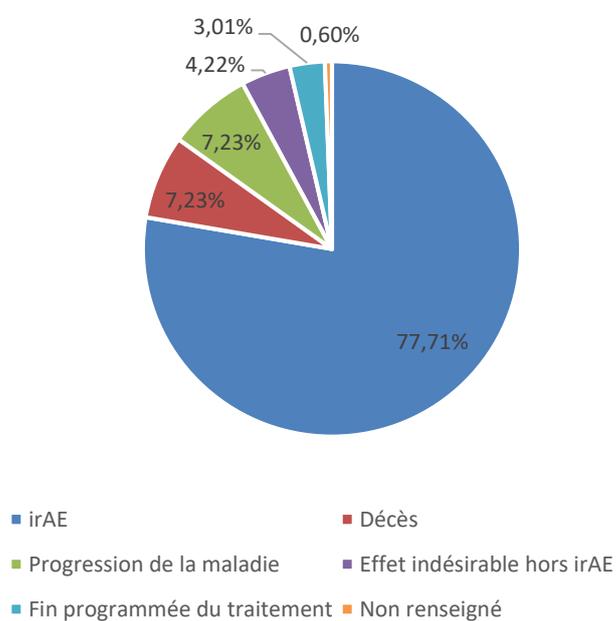


Figure 15 - Répartition des causes de l'arrêt de l'ICI (n=332)

3) Effet indésirable

a) Termes MedDRA de l'irAE

Parmi les 363 déclarations analysées, 399 EI sont rapportés. (Tableau 11)

Les termes LLT (Lowest Level Term) utilisés peuvent être retrouvés en annexe 4.

Tableau 11 - Répartition des termes codés selon la classification MedDRA (PT)

Terme MedDRA (PT) rapporté	N	%
Pneumopathie interstitielle diffuse	184	46,12%
Trouble pulmonaire	69	17,29%
Pneumonie organisée	27	6,77%
Dyspnée	13	3,26%
Pneumopathie d'hypersensibilité	11	2,76%
Epanchement pleural	10	2,51%
Pneumopathie inflammatoire	9	2,26%
Toux	9	2,26%
Détresse respiratoire	8	2,01%
Sarcoïdose pulmonaire	8	2,01%
Fibrose pulmonaire	7	1,75%
Insuffisance respiratoire aiguë	4	1,00%
Bronchospasme	3	0,75%
Dyspnée d'effort	3	0,75%
Hémoptysie	3	0,75%
Insuffisance respiratoire	3	0,75%
Alvéolite	2	0,50%
Asthme	2	0,50%
Hypertension artérielle pulmonaire	2	0,50%
Opacité pulmonaire	2	0,50%
Pleurésie	2	0,50%
Pneumopathie à éosinophiles	2	0,50%
Affection aggravée	1	0,25%
Bronchite éosinophilique	1	0,25%
Crise d'asthme	1	0,25%
Emphysème sous-cutané	1	0,25%
Epaississement pleural	1	0,25%
Granulomatose pulmonaire	1	0,25%
Masse pulmonaire	1	0,25%
Obstruction bronchique	1	0,25%
Pneumonie	1	0,25%
Pneumonie à pneumocystis jirovecii	1	0,25%

Pneumonie interstitielle aiguë	1	0,25%
Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire	1	0,25%
Sarcoïdose	1	0,25%
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	1	0,25%
Toxicité pulmonaire	1	0,25%
Trouble obstructif des voies aériennes	1	0,25%
Total	399	100,00%

b) Gravité de l'irAE

Parmi les 363 déclarations analysées, 341 (93,9%) étaient jugés graves selon les critères de Pharmacovigilance (Figure 16).

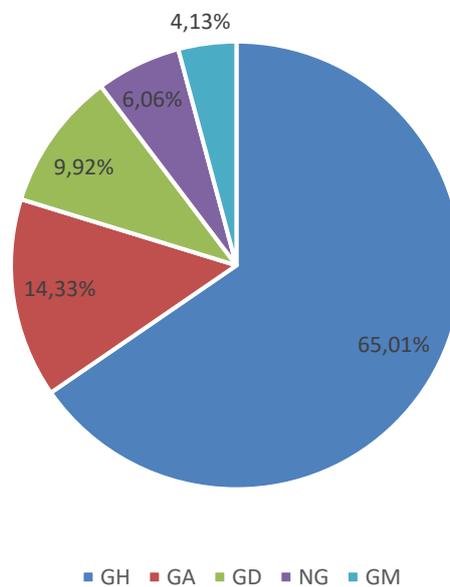


Figure 16 - Répartition de la gravité des EI (n=363)

c) *Fièvre et symptômes respiratoires*

Au sein des 399 effets indésirables déclarés, la présence d'une fièvre ou de symptômes respiratoires durant l'irAE a été recherchée (Tableau 12). Au total, on constate que 75,7% des patients ont présenté des symptômes respiratoires, tandis que 21,3% des patients ont présenté une fièvre. De plus, 18 % des patients ont présenté à la fois des symptômes respiratoires et une fièvre.

Tableau 12 - Présence de fièvre et/ou de symptômes respiratoires lors du diagnostic de l'irAE (n=399)

Symptômes	N	%
Symptômes respiratoires sans fièvre	230	57,64%
Pas de symptôme	84	21,05%
Fièvre et symptômes respiratoires	72	18,05%
Fièvre sans symptôme respiratoire	13	3,26%
Total	399	100,00%

d) *Lavage broncho-alvéolaire*

Au sein des 363 déclarations, le LBA a été étudié dans 144 des cas. Nous avons recherché les anomalies suivantes : Lymphocytose > 20%, présence d'une alvéolite et présence d'une éosinophilie. Les données obtenues sont regroupées au sein du Tableau 13. On constate que dans le cas d'un patient sur quatre, le liquide broncho-alvéolaire présentait une alvéolite ou une lymphocytose >20%.

Tableau 13 - Anomalie du lavage broncho-alvéolaire (n =144)

Type d'anomalie	N	%
Non renseigné	79	44,44%
Alvéolite	38	24,31%
Lymphocytose >20%	37	24,31%
Eosinophilie	5	3,47%
Pas d'anomalie	5	3,47%
Total	144	100%

e) Résultats d'imagerie

Parmi les 363 déclarations analysées, les résultats de l'imagerie étaient présents dans 358 déclarations. L'ensemble des résultats est présenté ci-dessous (Tableau 14, Figure 17). On constate que 30% des effets indésirables déclarés s'accompagnent d'un signe radiologique en verre dépoli et 20% de condensations. Parmi les diagnostics radiologiques, ou « patterns » les plus fréquemment mentionnés, on retrouve pneumopathie et syndrome interstitielle (15 et 11%) ainsi que les pneumopathies organisée (4,5%).

Tableau 14 - Résultats d'imagerie dans la BNPV (n=358)

Mots clefs	N	%
Lésions radiologiques	251	70,11%
Verre dépoli	112	31,28%
Condensations	82	22,91%
Epanchement pleural	39	10,89%
Adénopathies	12	3,35%
Réticulations	5	1,40%
Bronchectasie	1	0,28%
Diagnostic radiologique	116	32,40%
Pneumopathie interstitielle	56	15,64%
Syndrome interstitiel	41	11,45%
Pneumopathie organisée	16	4,47%
"Crazy paving"	3	0,84%

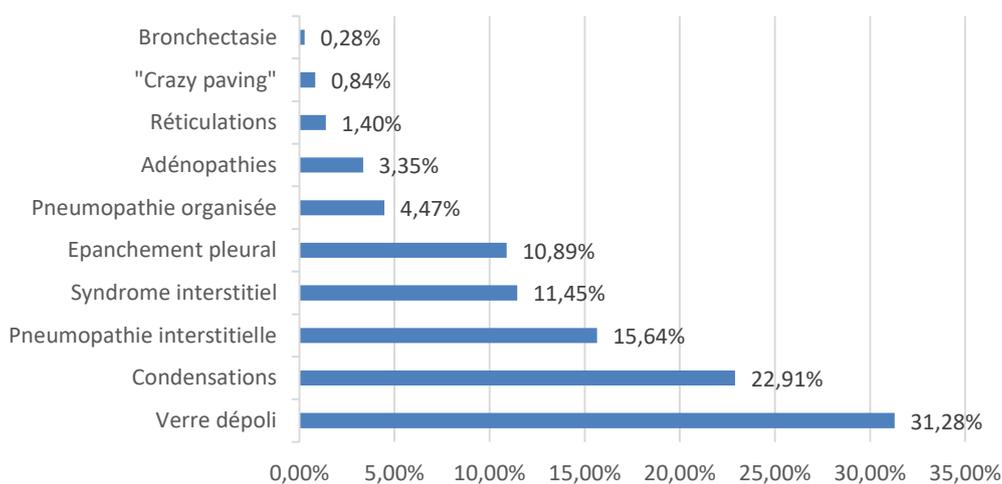


Figure 17 - Résultats d'imagerie (n=358)

f) Délai d'apparition

Le délai d'apparition est renseigné pour 390 EI déclarés. Le délai d'apparition moyen d'un irAE est de 150 jours, avec une médiane de 77 jours (extrêmes : 0-1254).

Quatre-vingt-sept pourcents des cas surviennent dans les 12 premiers mois et 71% des cas dans les 3 premiers mois (Figure 18 et Figure 19).

Il existe également 39 cas présentant un effet indésirable retardé de plus de 30 jours après l'arrêt du traitement, dont 14 concernent le pembrolizumab, 22 concernent le nivolumab, 2 concernent l'ipilimumab et 1 le durvalumab

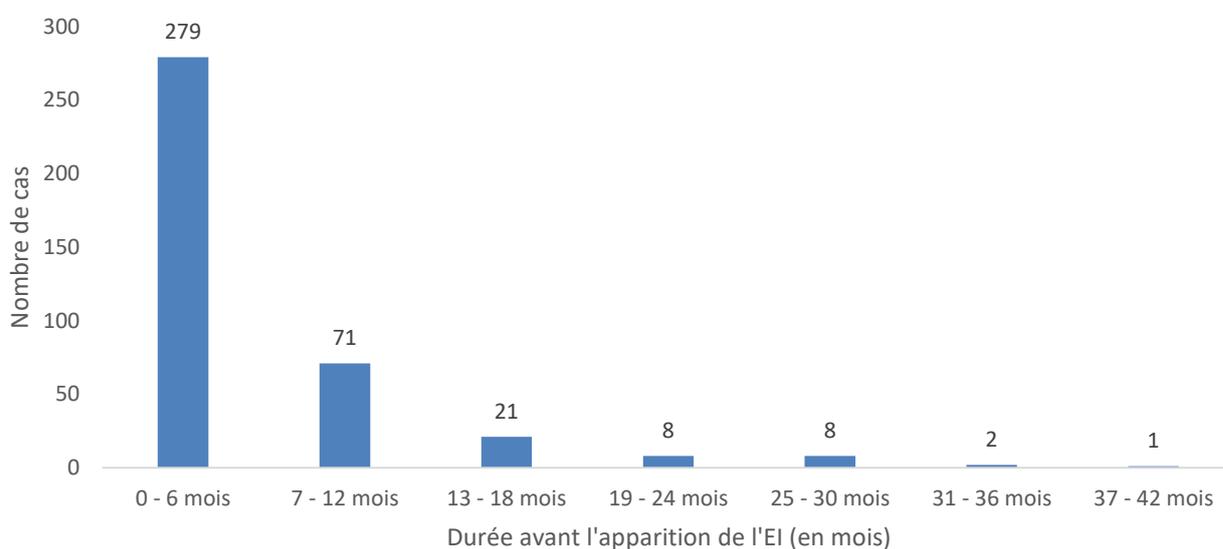


Figure 18 - Délai d'apparition d'un irAE après le début de l'immunothérapie (n=390)

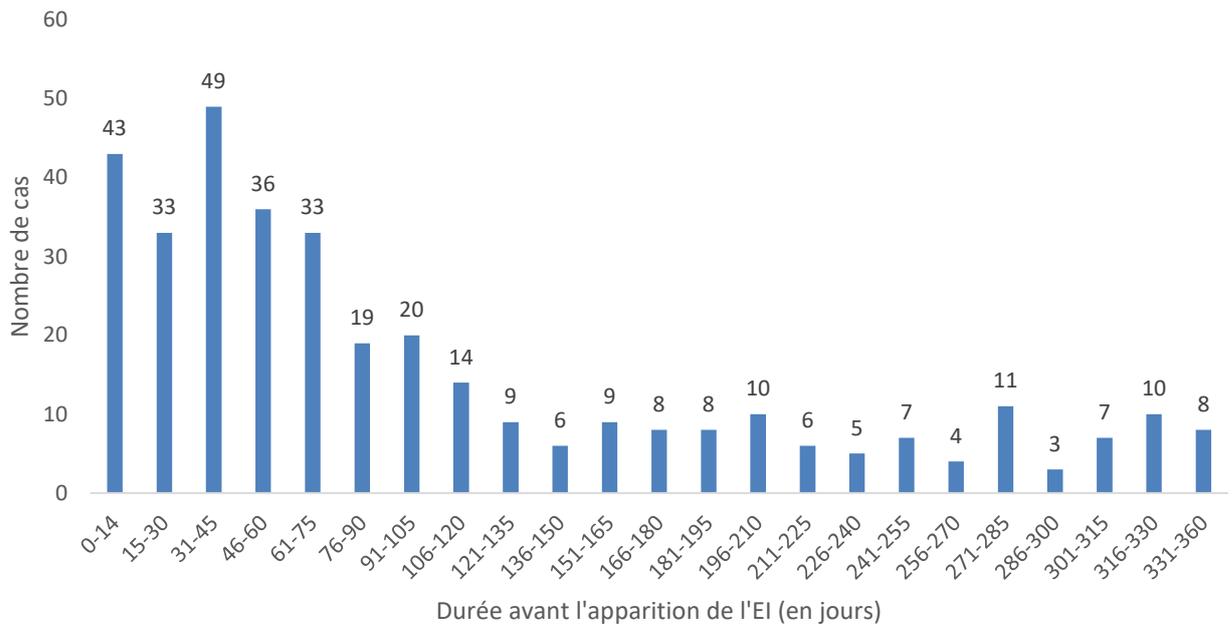


Figure 19 - Délai d'apparition d'un irAE après le début de l'immunothérapie (détail des 18 premiers mois) (n=390)

g) Nombres de cure d'ICI avant l'apparition de l'effet indésirable

De la même façon, le nombre de cure avant apparition de l'irAE est précisé dans 260 des déclarations. Le nombre de cure moyen avant apparition d'irAE est de 7, avec une médiane de 4 (extrêmes : 1-54) (Figure 20)

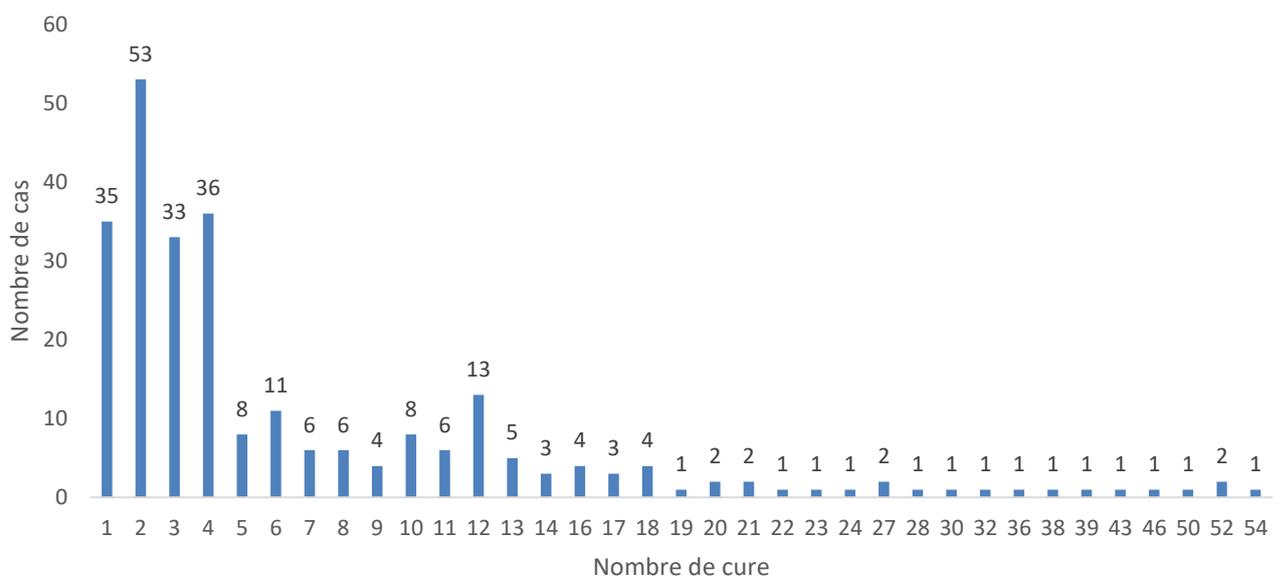


Figure 20 - Nombre de cures avant apparition d'un irAE après le début de l'immunothérapie (n=20)

4) Prise en charge de l'effet indésirable

a) Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique est précisé dans 306 des effets indésirables déclarés. Pour 87 d'entre eux, le traitement était une monothérapie ; tandis que 27 ont eu une résolution spontanée. Les 192 autres mentionnaient au moins 2 traitements (Tableau 15).

Tableau 15 – Répartition des traitements symptomatiques

Traitement symptomatique	N	%
Pas de traitement	27	6,77%
Corticothérapie seule	60	15,04%
Autres traitement seuls	27	6,77%
Corticothérapie et autre traitement	192	48,12%
Non renseigné	93	23,31%
Total	399	100,00%

Parmi les autres traitements employés, on retrouve principalement les antibiotiques (60,5% des cas) et l'oxygénothérapie (33,5%). Un seul des cas étudiés rapporte l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur autre que la corticothérapie : l'infliximab, une immunoglobuline anti-TNF α .

Le détail des autres traitements utilisés se retrouve dans le Tableau 16.

Tableau 16 - Détail des traitements utilisés hors corticothérapie

Détails des autres traitements	N	%
Antibiothérapies	176	60,48
Oxygénothérapie	99	34,02
Non renseigné	68	23,37
Bronchodilatateurs	11	3,78
Furosémide	6	2,06
Antifongique	3	1,03
Ponction pleurale	3	1,03
Tamiflu	2	0,69
Amlodipine	1	0,34
Infliximab	1	0,34

b) Evolution de l'irAE après prise en charge

Après traitement, une évolution favorable est observée dans 61,90% des cas (Tableau 17). Dans le cas des rétablissements avec séquelles, celles-ci étaient une dyspnée dans trois cas, une persistance d'un syndrome interstitiel dans quatre cas, un épanchement pleural résiduel dans un cas et n'étaient pas renseignées dans quatre cas.

Tableau 17 - Evolution de l'irAE après prise en charge

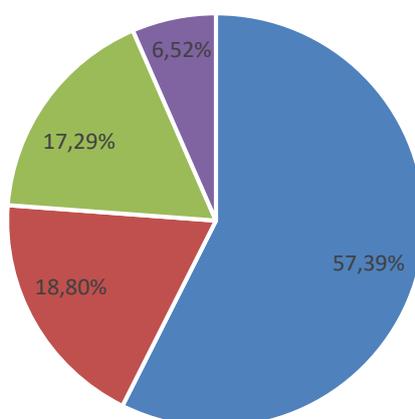
Evolution	N	%
Evolution favorable	247	61,90%
Non rétabli	83	20,80%
Décès	40	10,03%
Inconnu	17	4,26%
Rétabli avec séquelles	12	3,01%
Total	399	100,00%

c) Reprise de l'immunothérapie après prise en charge de l'irAE

Suite à l'arrêt de l'ICI après apparition d'un irAE, une reprise du traitement a été effectuée dans 6,5% des cas déclarés dans la BNPV. Parmi ceux-là, après réadministration, l'irAE n'est pas réapparu dans 40% des cas (Tableau 18 et Tableau 19, Figure 21). Dans 69 cas déclarés (17,3%), la reprise du traitement n'était pas possible car le traitement n'avait pas été interrompu, le patient était décédé ou avait changé de ligne de traitement suite à une progression.

Tableau 18 - Reprise de l'immunothérapie après prise en charge et récurrence d'irAE

Reprise de l'ICI	N	%
Non	229	57,39%
NR	75	18,80%
Pas de reprise possible	69	17,29%
Reprise	26	6,52%
Total	399	100,00%



■ Non ■ Non renseigné ■ Pas de reprise ■ Oui

Figure 21 - Reprise de l'ICI après prise en charge

Tableau 19 - Réapparition d'un irAE après reprise de l'ICI

Réapparition d'un irAE après reprise	N	%
Non	11	42,31%
Non Renseigné	10	38,46%
Oui	5	19,23%
Total	26	100,00%

D. Résultats des cas retrouvés dans la littérature

Au total, 91 effets indésirables ont été retrouvés chez 82 patients dans la littérature, à partir de 63 publications (Annexe 3)(35–96)

1) Patients

a) Sexe et âge

Parmi les 82 patients retrouvés dans la littérature, 54 étaient des hommes (66%) et 28 des femmes (34%). Le sex-ratio est de 1,92. L'âge médian est de 66 ans (extrêmes : 38-83).

Les caractéristiques d'âge et de sexe sont présentées dans le Tableau 20 et la Figure 22.

Tableau 20 - Répartition de l'âge et du sexe au sein des cas retrouvés dans la littérature

Tranches d'âge (en années)	Femmes n=28	%	Hommes n=54	%	Total n=82	%
21-40	1	1,22%	1	1,22%	1	1,22%
41-60	10	12,20%	19	23,17%	29	35,37%
61-80	16	19,51%	32	39,02%	48	58,54%
81-100	1	1,22%	2	2,44%	3	3,66%

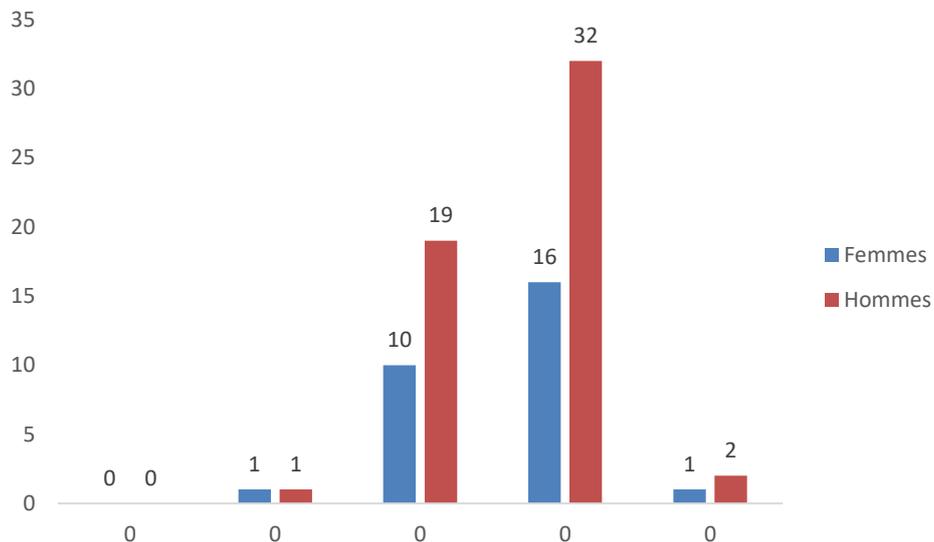


Figure 22 - Répartition de l'âge et du sexe au sein de la littérature

b) Antécédents et facteurs de risques cardiologique ou pulmonaires

Dans 89% des publications retrouvées dans la littérature, il n'était pas mentionné d'antécédents identifiés que ce soit au niveau pulmonaire ou au niveau cardiaque (Tableau 21)

Tableau 21 - Antécédents cardiaques ou pulmonaires au sein des cas retrouvés dans la littérature (n=82)

Présence d'au moins un antécédent	N	%
Aucun antécédent	0	-
Aucun antécédent renseigné	73	89,01%
Antécédents respiratoire	6	7,32%
Antécédents cardiologique	3	3,66%
Antécédents respiratoire et cardiologique	0	-
Total	82	100,00%

c) Antécédents tabagiques

Seules 35% des publications mentionnent la présence ou l'absence d'antécédents tabagiques. (Tableau 22)

Tableau 22 - Antécédents tabagiques au sein des cas retrouvés dans la littérature (n=82)

Antécédents tabagiques	N	%
Non renseigné	52	63,41%
Non	11	13,41%
Actif	6	7,32%
Sevré	13	15,85%
Total	82	100,00%

2) Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

a) ICI associés à un irAE

Sur les 82 patients retrouvés dans la littérature, 6 ont vu l'apparition d'effet indésirable après utilisation de deux ICI en association, 76 après utilisation d'un ICI seul, avec un total de 7 molécules ICI analysées pour l'ensemble des effets indésirables (Tableau 23, Figure 23).

Tableau 23 - ICI associé à l'apparition d'un irAE au sein des cas retrouvé dans la littérature

ICI	N	%
Anti-PD-1	66	80,49%
Pembrolizumab	25	30,49%
Nivolumab	41	50,00%
Cemiplimab	0	-
Anti-PDL-1	7	8,54%
Atezolizumab	4	4,88%
Avelumab	1	1,22%
Durvalumab	2	2,44%
Anti-CTLA4	6	7,32%
Ipilimumab	12	13,19%
Non renseigné	3	3,66%
Total	82	100,00%

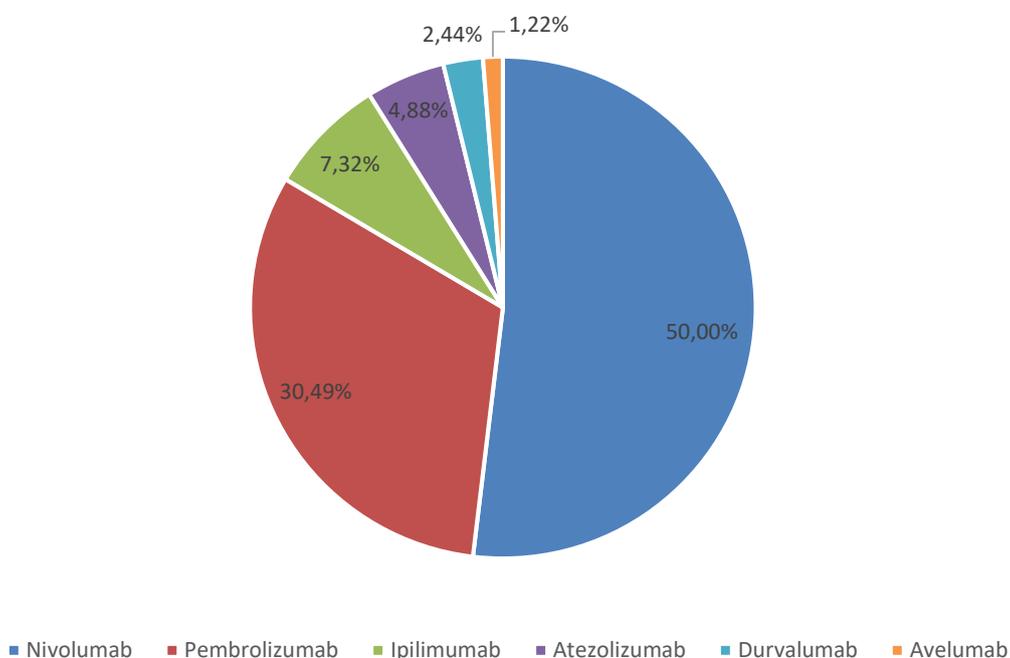


Figure 23 - Répartition des ICI associés à un irAE dans la littérature

Parmi les ICI associés à un irAE, c'est le nivolumab qui est le plus souvent impliqué (50%), suivi du pembrolizumab (30,5%). Ce sont les anti-PD1 qui sont impliqués dans la majorité des publications (80%).

b) Indication à l'utilisation d'un ICI

Pour 3 (3,66%) des molécules utilisées dans les publications analysées, l'indication n'était pas renseignée. Les indications pulmonaires représentent près de 50% de l'utilisation d'un ICI lors de l'apparition d'un irAE pleuro-pulmonaire, suivis par les mélanomes avec 30%. (Tableau 24, Figure 24)

Tableau 24 - Indications à l'utilisation d'un ICI au sein des cas retrouvés dans la littérature

Indications	N	%
Cancer pulmonaire	42	51,22%
Mélanome	25	30,49%
Non renseigné	3	3,66%
Cancer urothélial	2	2,44%
Cancer ORL	2	2,44%
Cancer ovaire	1	1,22%
Cancer neuroendocrine	1	1,22%
Thymome	1	1,22%
Cancer colorectal	1	1,22%
Cancer endomètre	1	1,22%
Cancer intestin	1	1,22%
Cancer rénal	1	1,22%
Glioblastome	1	1,22%
Total	82	100,00%

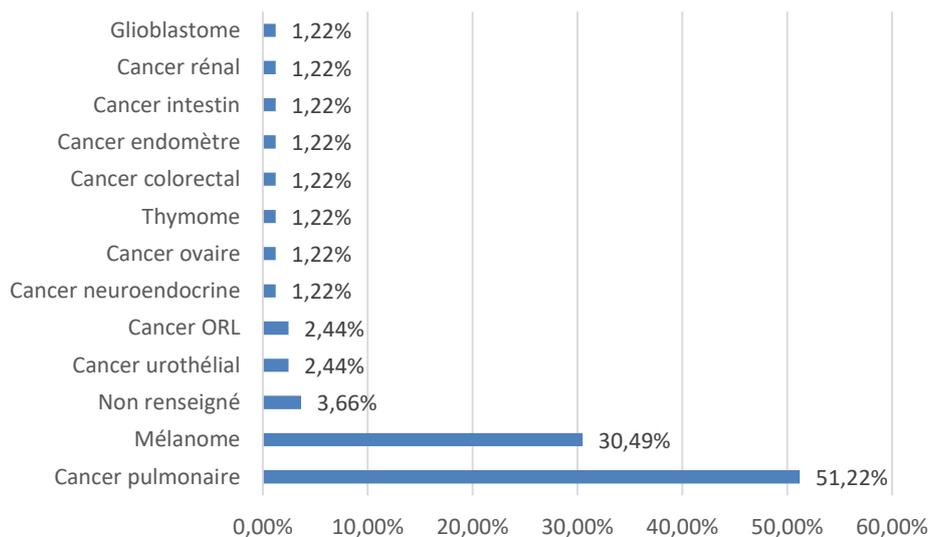


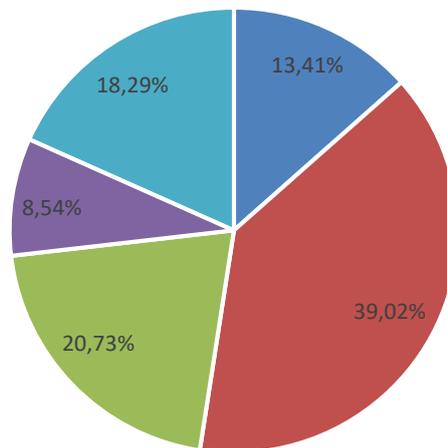
Figure 24 - Indication à l'utilisation d'un ICI dans la littérature

c) Ligne de traitement pour laquelle a été utilisé l'ICI

Au sein de la littérature, les ICI impliqués dans l'apparition d'un irAE sont utilisés après un premier traitement par chimiothérapie dans près de 70% des cas (Tableau 25, Figure 25).

Tableau 25 - Ligne de traitement pour laquelle a été utilisé l'ICI au sein des cas retrouvés dans la littérature

Ligne	N	%
Première ligne	11	13,41%
Seconde ligne	32	39,02%
Troisième ligne	17	20,73%
Quatrième ligne ou plus	7	8,54%
Non Renseigné	156	18,29%
Total	82	100,00%



■ Première ligne ■ Deuxième ligne ■ Troisième ligne ■ Quatrième ligne et plus ■ Non Renseigné

Figure 25 - Lignes de traitement pour laquelle a été utilisé l'ICI dans la littérature

d) Arrêts et cause d'arrêt de l'ICI suite à un irAE

Dans 86% des cas retrouvés dans la littérature, l'apparition d'un irAE pleuro-pulmonaire s'est accompagné d'un arrêt de l'ICI. L'apparition de l'irAE était la cause de l'arrêt dans 90% des cas.

(Tableau 26 et Tableau 27, Figure 26 et Figure 27)

Tableau 26 - Arrêt de l'ICI suite à un irAE au sein des cas retrouvés dans la littérature

Arrêt de l'ICI	N	%
Arrêt de l'ICI	71	86,59%
Non renseigné	9	10,99%
Poursuite	2	2,44%
Total	82	100,00%

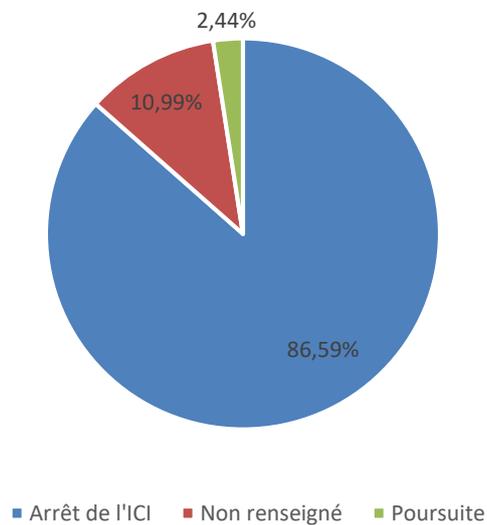


Figure 26 - Arrêt de l'ICI dans la littérature

Tableau 27 - Cause de l'arrêt de l'ICI dans la littérature

Cause de l'arrêt	N	%
irAE	63	88,73%
Décès	5	7,04%
Progression de la maladie	2	2,82%
Autres effet indésirables	1	1,41%
Total	71	100,00%

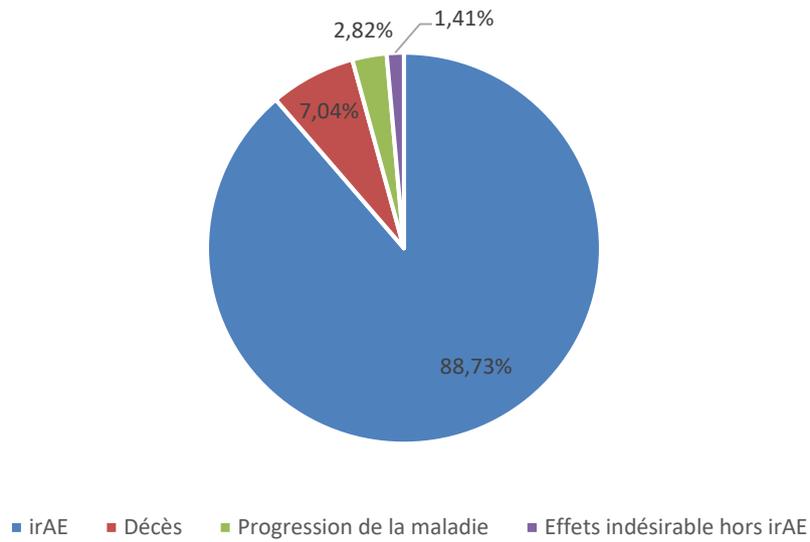


Figure 27 - Cause de l'arrêt de l'ICI dans la littérature

3) Effet indésirable

a) Description de l'irAE

Les différentes pneumopathies regroupent 66% des irAE retrouvés dans les publications. Les autres effets secondaires sont principalement représentés par les atteintes à type de sarcoïdoses (17,5%).

(Tableau 28)

Tableau 28 - Description de l'irAE décrit au sein des cas retrouvés dans la littérature

Description irAE	N	%
Pneumopathie	31	34,07%
Pneumopathie organisée	19	20,88%
Sarcoïdose	16	17,58%
Pneumopathie interstitielle	13	14,29%
Tuberculose	3	3,30%
Non renseigné	2	2,20%
Syndrome détresse respiratoire aigu	2	2,20%
Bronchiolite obstructive	1	1,10%
Exacerbation d'une pneumopathie préexistante	1	1,10%
Fibrose pulmonaire	1	1,10%
Hémoptysie	1	1,10%
Pneumopathie atypique	1	1,10%
Total	91	100,00%

b) Gravité de l'irAE selon la classification CTCAE

Seules 33% des effets indésirables retrouvés mentionnent la gravité CTCAE de l'irAE. On constate néanmoins une prédominance de gravité 3 et plus (23% des publications). (Tableau 29)

Tableau 29 - Gravité de l'irAE selon la classification CTCAE

Gravité CTCAE	N	%
1	1	1,10%
2	7	8,79%
3	18	19,78%
4	2	2,20%
5	1	1,10%
NR	61	67,03%
Total	91	100,00%

c) Délai d'apparition

Dans 51 des effets indésirables retrouvés dans la littérature, le délai d'apparition est précisé. Le délai d'apparition moyen d'un irAE est de 140 jours, avec une médiane de 90 jours (extrêmes : 3-700).

On constate également qu'une majorité des irAE apparaissent dans les 3 premiers mois après le début de l'immunothérapie (60%) (Figure 28 et Figure 29)

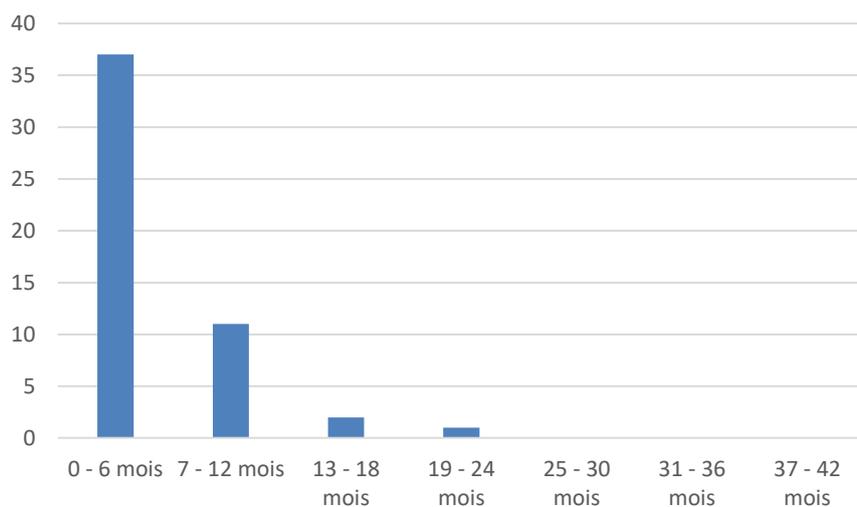


Figure 28 - Délai d'apparition d'un irAE dans la littérature

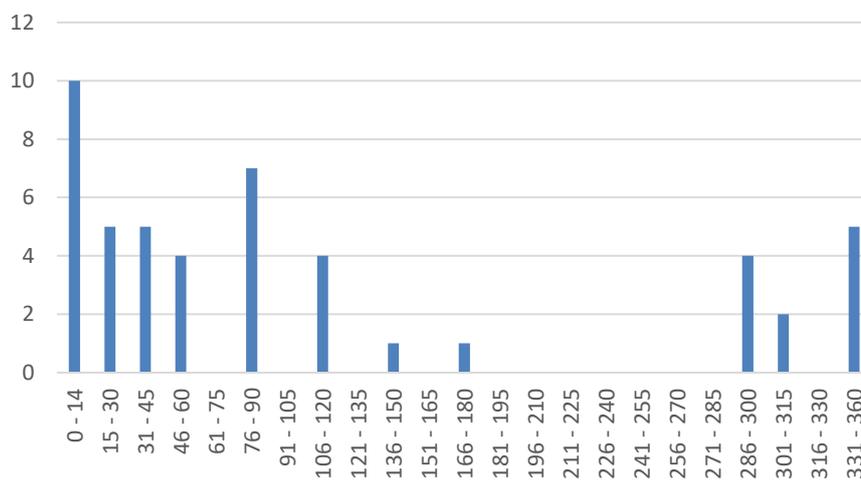


Figure 29 - Délai d'apparition d'un irAE dans la littérature (détail des 18 premiers mois)

d) Nombres de cure d'ICI avant l'apparition de l'effet indésirable

De la même façon, le nombre de cure avant apparition de l'irAE est précisé dans 58 des cas retrouvés dans la littérature. Le nombre de cure moyen avant apparition d'irAE est de 4,4 avec une médiane de 3 (extrêmes : 1 – 22). (Figure 30)

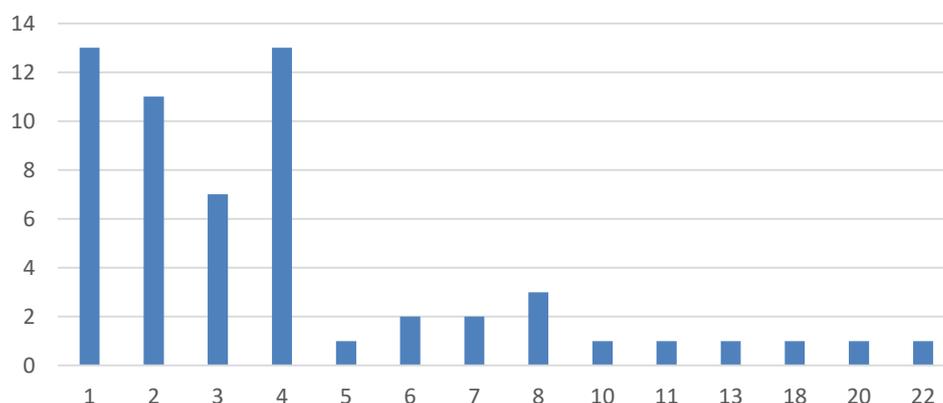


Figure 30 - Nombre de cure avant apparition d'un irAE

4) Prise en charge de l'effet indésirable

a) Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique est précisé dans 85 des effets indésirables déclarés. Pour 37 d'entre eux, le traitement était une monothérapie ; tandis que 6 ont eu une résolution spontanée. Les 42 autres mentionnaient au moins 2 traitements (Tableau 30).

Tableau 30 - Prise en charge de l'irAE par corticothérapie ou autre traitement

Traitement	N	%
Pas de traitement	6	6,59%
Corticothérapie seule	33	36,26%
Autres traitement seuls	4	4,40%
Corticothérapie et autre traitement	42	46,15%
NR	6	6,59%
Total	91	100,00%

Parmi les autres traitements employés, on retrouve principalement les antibiotiques (67% des cas). Un traitement immunosuppresseur autre que la corticothérapie a également été utilisé dans 20% des cas.

Le détail des autres traitements utilisés se retrouve dans le Tableau 31

Tableau 31 - Détail des traitements hors corticothérapie

Détails des autres traitements	N	%
Antibiotique	36	67,92%
Infliximab	5	9,43%
Cyclophosphamide	3	5,66%
Antituberculeux	2	3,77%
Oxygénothérapie	2	3,77%
Mycophénolate	1	1,89%
Nindétanib	1	1,89%
Oseltamivir	1	1,89%
Tocilizumab	1	1,89%
Sivelestat	1	1,89%

b) Evolution de l'irAE après prise en charge

Après traitement, la majorité des irAE présentent une évolution favorable (65%), c'est-à-dire une disparition complète des symptômes ou une nette amélioration. (Tableau 32)

Tableau 32 - Evolution de l'irAE après prise en charge

Evolution	N	%
Evolution favorable	60	65,93%
Non renseigné	13	14,29%
Décès	12	13,19%
Non rétabli	6	6,59%
Total	91	100,00%

c) Reprise de l'immunothérapie après prise en charge

Seules 37% des publications présentent une reprise de l'ICI suite à l'apparition et la prise en charge d'un irAE. Parmi celles-ci, après réadministration, l'irAE réapparaît dans un cas sur deux (Tableau 33 et Tableau 34, Figure 31). Dans 15 cas déclarés (16,48%), la reprise du traitement n'était pas possible car le traitement n'avait pas été interrompu, le patient était décédé ou avait changé de ligne de traitement suite à une progression.

Tableau 33 - Reprise de l'ICI après prise en charge et récurrence d'irAE

Reprise de l'ICI	N	%
Non renseigné	43	47,25%
Non	24	26,37%
Pas de reprise possible	15	16,48%
Oui	9	9,89%
Total	91	100,00%

Reprise de l'ICI après prise en charge

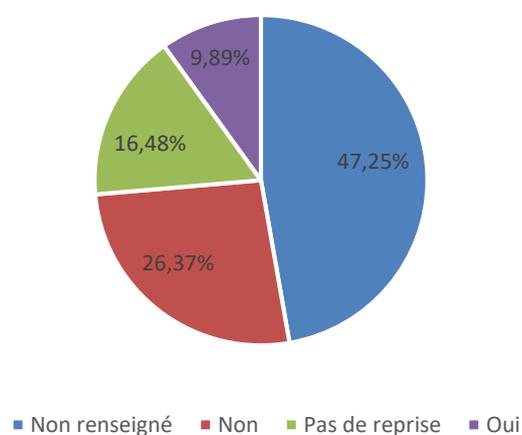


Figure 31 - Reprise de l'ICI dans la littérature

Tableau 34 - Réapparition de l'irAE dans la littérature

Réapparition d'un irAE après reprise	N	%
Oui	5	55,56%
Non	3	33,33%
Non renseigné	1	11,11%
Total	9	100,00%

IV. Discussion

A. Analyse des résultats

Au total, l'ensemble de ce travail a permis de recueillir des données de pratique courante sur 445 déclarations d'effets indésirables, BNPV et littérature confondues. Ces effets indésirables concernent en majorité des hommes (68,7%), âgés de plus de 60 ans (70,2%). Ces données sont à rapprocher des données d'épidémiologie plus globale des cancers, notamment le cancer du poumon et le mélanome cutané qui représentent à eux deux 90% des cas étudiés dans ce travail, et dont l'épidémiologie se rapproche des tendances observées ici. En effet, en 2018, les données de Santé Publique France indiquent 61000 nouveaux cas de cancers du poumon et de mélanome, comprenant 39000 nouveaux cas de chez l'homme (63 %) et 22000 nouveaux cas chez la femme (37%) avec un âge médian au diagnostic de 66 ans tout sexe confondu. On constate donc que, en ce qui concerne l'épidémiologie, les données obtenues dans ce travail semblent s'expliquer par l'épidémiologie de la pathologie sous-jacente. (97–99)

Concernant les antécédents des patients concernés, à la fois cardiaques, pulmonaires et tabagiques, les données recueillies ne permettent pas d'obtenir de résultats significatifs sur l'influence de ces antécédents sur le risque d'apparition ou la gravité des effets pulmonaires déclarés. En effet, la présence ou l'absence d'antécédent n'est mentionnée que dans moins de la moitié des cas.

Au sujet des molécules utilisées, les données issues des déclarations de pharmacovigilance entraînent logiquement un biais en défaveur des molécules dont la date de commercialisation est la plus ancienne (voir Tableau 1). En effet, la pharmacovigilance englobe uniquement les déclarations post-commercialisation. Nous retrouvons en premier lieu des déclarations concernant le nivolumab impliqué dans plus de la moitié des EI, suivi du pembrolizumab avec près d'un tiers des déclarations. De la même façon, ces deux molécules bénéficient d'indications bien plus étendues que les autres molécules étudiées (voir Tableau 1), notamment dans le cancer pulmonaire. Dans plus de la moitié

des cas étudiés (57%), l'ICI est utilisé dans le traitement d'un cancer pulmonaire. Cette tendance semble pouvoir s'expliquer selon deux phénomènes : une fréquence plus importante des cancers pulmonaires (3^e cancer en France en 2018) et la place de l'immunothérapie dans la stratégie thérapeutique, utilisée en première et deuxième ligne dans les cancers bronchiques non à petites cellules.

Douze déclarations concernent l'utilisation de deux ICI en association : le nivolumab associé à l'ipilimumab. Parmi celles-ci, 8 concernaient une utilisation en première ligne dans le mélanome, 2 dans le mélanome mais respectivement sur une 2^e ligne et une 6^e ligne de traitement, enfin 2 utilisations en première ligne dans un cancer pulmonaire et un cancer gastrique. Dans l'ensemble, le tableau clinique est décrit dans la littérature comme étant plus sévère dans le cas de ces deux ICI en association par rapport à un ICI utilisé seul (100), mais les résultats retrouvés dans cette étude ne permettent pas de conclure sur une différence de sévérité dans le tableau clinique des EI concernés. Toutefois, dans l'ensemble des cas déclarés avec 2 ICI, le traitement a été arrêté sans reprise par la suite. Il est intéressant de noter que dans 2 cas sur 12, un traitement par nivolumab seul a été repris après prise en charge de l'irAE initial sans qu'un nouvel irAE n'ait été déclaré par la suite.

Le délai médian de survenue de 77 jours retrouvé dans cette étude correspond aux délais retrouvés dans la littérature, généralement compris entre 35 et 12 semaines après le début du traitement. (13,19,20) Cette chronologie incite à rester vigilant quant à l'apparition de symptômes cliniques évocateurs d'une pneumopathie immuno-induite, dès le premier mois de traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire et jusqu'à 3 mois après l'introduction. Toutefois, bien que l'incidence des différentes pneumopathies diminue avec le temps, plus de 40 cas ont été rapportés après un an de traitement, et 39 cas ont été déclarés entre 30 jours et un an après la fin de traitement, ce qui incite à poursuivre cette surveillance pendant toute la durée du traitement et même après l'arrêt de l'ICI. Lorsque l'on regarde le délai médian en fonction de l'indication dans les données de la BNPV, on constate que le délai médian d'apparition d'un irAE est de 70 jours lorsque le

patient est atteint d'un cancer pulmonaire (227 cas), et de 81 jours lorsqu'il est atteint d'un mélanome (129 cas), on peut supposer que la pathologie sous-jacente influe sur la précocité d'apparition de l'effet indésirable. On retrouve dans la littérature plusieurs hypothèses à ce sujet : les facteurs de risques de cancer pulmonaires pourraient être également des facteurs de risques de pneumopathie immuno-induite (par exemple, l'exposition au tabac), et la présence de tissu tumoral dans le poumon pourraient limiter sa résistance aux autres types d'atteintes (20,23).

Les EI décrits dans les données de pharmacovigilance correspondent majoritairement aux effets les plus fréquemment décrits dans la littérature : pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie organisée, pneumopathie d'hypersensibilité, et ces effets sont de fait décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chacun des 7 ICI. Cependant, des effets indésirables inattendus sont retrouvés parmi les 399 effets indésirables étudiés dans la BNPV.

Parmi les EI notables, 8 déclarations de sarcoïdose pulmonaire ont été retrouvées. Il est intéressant de noter que la majorité (5 cas) de ces sarcoïdoses sont apparues chez des patients traités par mélanome, ce qui va dans le sens des données de la littérature (10,101). Ces sarcoïdoses étaient asymptomatiques dans 6 cas sur 8, et aucun patient n'a reçu de traitement symptomatique. Ces EI sont apparus lors de l'utilisation du nivolumab (3 cas) et du pembrolizumab (4 cas), dont le RCP décrit la sarcoïdose comme EI possible, mais également pour l'atezolizumab (1 cas) pour lequel la sarcoïdose ne fait pas partie des EI décrit au RCP.

Ensuite, 10 déclarations mentionnent l'apparition d'un épanchement pleural : 5 sous pembrolizumab et 5 sous nivolumab. Mais l'imputabilité de ces effets indésirables au traitement semble être douteuse dans 6 cas sur 10 car pouvant être liée à la maladie sous-jacente (cancer pulmonaire), ou à une manifestation d'un autre effet indésirable dans 1 cas sur 10. Au total, seulement 3 cas décrivent un épanchement pleural en tant qu'atteinte isolée. A noter que les épanchements pleuraux sont des effets connus rapportés dans le RCP pour le nivolumab, mais ce n'est pas le cas pour les autres ICI à ce jour.

Enfin, on retrouve plusieurs cas de troubles obstructifs bronchiques comprenant 8 cas (3 bronchospasmes, 3 asthmes, 2 troubles obstructifs bronchiques non spécifiés) associés avec le nivolumab (6 cas) et le pembrolizumab (2 cas). Ces troubles obstructifs bronchiques ne font pas partie des effets indésirables décrits dans le RCP de ces deux molécules, bien qu'il existe des cas rapportés dans la littérature d'apparition de ce type d'effets indésirables, que ce soit avec le nivolumab (32) ou le pembrolizumab (102). Au sein de ces 8 irAE, 7 ont été considérés graves dont 1 décès. Le traitement a été interrompu dans 6 cas sur 8 du fait de l'apparition de l'irAE, avec par la suite une résolution spontanée dans 3 cas et une évolution favorable après traitement symptomatique dans 3 cas. Le traitement symptomatique a consisté en une corticothérapie, accompagnée si besoin d'une oxygénothérapie et de bronchodilatateurs. Il est également intéressant de noter que dans 2 cas de bronchospasme et 1 cas de trouble obstructif non identifié, le patient présentait des antécédents de BPCO et l'origine de cet irAE pourrait être la décompensation de cette pathologie déjà connue. Parmi les autres hypothèses envisagées, des modèles murins prédisent un lien entre le blocage du point de contrôle immunitaire PD-1 et l'apparition de phénomène d'hyperréactivité bronchique via la modulation de la production par les lymphocytes T de différentes cytokines (interleukine-4, interféron-alpha, notamment).(103,104)

Des résultats d'imagerie sont présents dans 98% des déclarations de la BNPV, c'est généralement à partir de ces résultats que le diagnostic s'oriente vers une origine immunologique de l'effet indésirable. Les éléments les plus fréquemment retrouvés sont, on retrouve les opacités en verre dépoli (30% des cas) et les condensations (22%), classiquement observées dans les pneumopathies interstitielles. Les opacités en verre dépoli correspondent à une zone de densité augmentée visible au scanner mais n'effaçant pas les structures bronchovasculaires sous-jacentes. Une condensation désigne, au contraire, une augmentation de la densité qui va effacer les vaisseaux et les parois bronchiques. Leur apparition peut signifier un épaississement du tissu interstitiel lié à une inflammation. L'apparition de telles lésions est donc tout à fait compatible avec le développement

d'un irAE pulmonaire. Ces résultats vont dans le sens des données de la littérature, ces deux manifestations radiologiques étant celles les plus fréquemment retrouvées également. (22,105,106)

En termes de prise en charge, ces effets indésirables immunologiques sont traités tout d'abord par un arrêt de l'ICI incriminé, dans 93,2% des cas graves et 70% des cas non graves, puis par un traitement immunosuppresseur avec en première ligne les corticoïdes, dans 74,9% des cas graves et 58,3% des cas non graves. C'est la survenue de l'irAE qui a été la première cause d'arrêt du traitement par ICI dans cette étude (80% des arrêts), entraînant ainsi, en plus du risque intrinsèque à l'irAE, une potentielle perte de chance pour le patient dans le traitement de sa pathologie oncologique. L'évolution de ces irAE pulmonaire est favorable dans 147 (61,9%) des effets indésirables étudiés, dont 32,5% après traitement par corticothérapie. Cependant, dans environ 13% des cas, l'apparition de l'irAE a conduit au décès du patient, ce qui souligne la sévérité de ces atteintes pulmonaires. Un autre traitement (associé ou non à la corticothérapie) a été utilisé dans 57,3% des cas graves et 29,1% des cas non graves. Cet autre traitement comprenait dans 83% des cas une antibiothérapie. Ce traitement antibiotique est souvent mis en place de façon probabiliste lors de l'apparition de symptômes pulmonaires typiques d'une pneumopathie, le diagnostic d'irAE étant souvent envisagé après élimination d'une pathologie infectieuse. Les antibiotiques sont également utilisés après traitement par corticoïde à cause du risque infectieux lié à l'immunosuppression. A noter qu'il existe des données concernant une réponse anti-tumorale et des taux de survie plus faible lorsque l'ICI est introduit chez un patient présentant déjà un traitement immunosuppresseur, ce qui pourrait pousser à la prudence lors de l'instauration dans cette population.(107)

Malgré la mention dans le RCP du nivolumab et du pembrolizumab de l'utilisation possible d'autres immunosuppresseurs systémiques dans la prise en charge des effets indésirables, on constate que dans les données issues de la pharmacovigilance, il n'y a pas d'utilisation de ces thérapeutiques. On retrouve toutefois des données issues de la littérature sur l'utilisation de divers immunosuppresseurs (notamment le tocilizumab, l'infliximab ou le mycophénolate mofétil). (108,109)

B. Limites de l'étude

Cette étude est basée sur la publication et la notification spontanée des cas d'irAE. Les deux systèmes d'information ne permettent pas d'obtenir un recueil exhaustif des déclarations des cas d'irAE.

Concernant la notification des cas de pharmacovigilance, il est estimé que moins de 10 % des effets indésirables graves sont déclarés. Cette sous notification des effets indésirables par les professionnels de santé et maintenant par les patients serait associée, entre autres, à une méconnaissance du système de pharmacovigilance. Plusieurs études françaises ont ainsi montré que les recueils systématiques permettaient d'obtenir 13 à 50 fois plus de cas que lorsque la déclaration était spontanée. (110)

Pour les cas de la littérature, le nombre de publications ne représente pas le nombre de cas d'irAE réellement diagnostiqués. D'une part parce que la rédaction d'un article et sa soumission est chronophage et laborieuse, d'autre part parce que seuls les cas originaux sont sélectionnés par les revues scientifiques. En effet celles-ci ont pour but de communiquer sur des nouveautés scientifiques auprès des professionnels. Elles ne réalisent pas une base de données.

La méconnaissance des irAE et la difficulté de leur diagnostic est aussi une limite dans l'établissement d'un lien entre le médicament et l'effet indésirable. Et lorsque cet effet indésirable est connu, en raison de l'absence de constatations subjectives et objectives dans les phases initiales de la maladie, le diagnostic précoce de ces pathologies pleuro-pulmonaires dépend essentiellement de la capacité du médecin à maintenir un indice de suspicion élevé. Ainsi la connaissance de cet effet indésirable avec les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire est une limite.

L'hétérogénéité de la présentation des cas, aussi bien dans la littérature que dans la BNPV, rend plus difficile l'interprétation des données. De plus, le manque de certaines informations tels que les

antécédents, la posologie des traitements, l'évolution après traitement ou encore les informations liées au diagnostic de la pathologie sous-jacente ne permet pas de réaliser leur analyse.

La méthodologie rétrospective de cette étude apporte des biais et des informations parfois incomplètes, cependant la relative rareté de l'effet indésirable ne permet pas la mise en place d'analyses prospectives.

C. Apports de l'étude

Le principal intérêt de ce travail est de reposer sur des données reflétant le quotidien de la clinique, sur une population non sélectionnée, et ce sur toute la durée de vie du médicament depuis sa commercialisation. Cette série de patient tirée des données de la pharmacovigilance est, à ma connaissance, celle regroupant le plus grand nombre de données de pharmacovigilance sur le sujet de ces effets indésirables pulmonaires et pleuraux liés à l'utilisation d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, et permet l'apport des données sur des paramètres que l'on retrouve rarement dans la littérature. Les bonnes pratiques de Pharmacovigilance de 2018 définissent l'existence d'un signal de pharmacovigilance comme la présence de toute information mentionnant un risque, quelle qu'en soit la source, dont le caractère nouveau ou inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif nécessite une investigation, et il semble que plusieurs éléments mis en valeur dans ce travail puissent répondre à cette définition.

Les cas rapportés d'irAE peu fréquents et absent du RCP des molécules incriminées, tels que la sarcoïdose pulmonaire apparue chez un patient traité par atezolizumab, ou les différents cas de troubles bronchiques obstructifs chez des patients traités par nivolumab ou pembrolizumab, semblent répondre à cette définition.

De la même façon, le paradoxe entre la bonne réponse au traitement par corticoïde chez de nombreux patients et le taux de mortalité élevé des pneumopathies immuno-induites peut suggérer l'existence de pneumopathies résistantes aux corticoïdes pour lesquelles l'utilisation d'autres

traitements supprimeurs, dont l'utilisation en France n'a pas été mise en évidence dans cette étude, pourrait avoir sa place.

Conclusion

La réalisation de ce travail a permis d'obtenir et d'analyser de nombreuses données sur une très large série de patient, mais de fait, en raison d'un mode de recueil des données non homogénéisé, ces résultats nécessiteraient par la suite d'être confirmé dans des études prospectives. Il en ressort toutefois que les pneumopathies induites par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire restent un effet indésirable grave, d'apparition plutôt précoce et dont le traitement quasi-exclusif, en France, est la corticothérapie à haute-dose. Au vu de la gravité de ces irAE pulmonaires, qui se classent parmi les effets indésirables liés à l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôles les plus mortels, il est important de garder à l'esprit leur temporalité particulière. Pouvant apparaître dès la première cure, ils sont à surveiller pendant toute la durée du traitement et jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt de celui-ci, et la principale difficulté réside dans la non-spécificité des premiers signes cliniques, qui peuvent se confondre avec des signes d'aggravation de la maladie oncologique, notamment dans le cas des cancers pulmonaires.

Après l'analyse des 536 déclarations de la Base Nationale de Pharmacovigilance, et de la littérature, il est ainsi nécessaire de souligner l'importance, pour tous les professionnels de santé impliqué dans l'immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, de maintenir une attention sans faille sur l'augmentation certaine des cas d'effets indésirable pleuro-pulmonaire liée à un élargissement toujours plus important du périmètre d'utilisation de ces thérapies en oncologie.

Liste des références bibliographiques

1. Benzaquen J, Marquette C-H, Glaichenhaus N, Leroy S, Hofman P, Ilié M. Rationnel biologique de l'immunothérapie des cancers. *Rev Mal Respir*. févr 2018;35(2):206-22.
2. Lena H, Ricordel C. Les complications de l'immunothérapie. *Rev Mal Respir Actual*. sept 2017;9(2):325-31.
3. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *MISE AU POINT*. 2018;6.
4. Passat T, Touchefeu Y, Gervois N, Jarry A, Bossard C, Bennouna J. Mécanismes physiopathologiques des effets secondaires des immunothérapies par anticorps anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1 dans le traitement du cancer. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2018;105(11):1033-41.
5. Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*. nov 2014;515(7528):563-7.
6. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz 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.
7. Chan KK, Bass AR. Autoimmune complications of immunotherapy: pathophysiology and management. *BMJ*. 6 avr 2020;m736.
8. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
9. Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood*. 4 janv 2018;131(1):58-67.
10. Canellas A, Matton L, Fallet V, Cadranel J. Toxicités pulmonaires des immunothérapies : évaluer et traiter. *Rev Mal Respir Actual*. oct 2019;11(4):S491-501.
11. Cadranel J, Canellas A, Matton L, Darrason M, Parrot A, Naccache J-M, et al. Pulmonary complications of immune checkpoint inhibitors in patients with nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev*. 30 sept 2019;28(153):190058.
12. Owen DH, Wei L, Bertino EM, Edd T, Villalona-Calero MA, He K, et al. Incidence, Risk Factors, and Effect on Survival of Immune-related Adverse Events in Patients With Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. nov 2018;19(6):e893-900.
13. Cho JY, Kim J, Lee JS, Kim YJ, Kim SH, Lee YJ, et al. Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. nov 2018;125:150-6.
14. Eun Y, Kim IY, Sun J-M, Lee J, Cha H-S, Koh E-M, et al. Risk factors for immune-related adverse events associated with anti-PD-1 pembrolizumab. *Sci Rep*. déc 2019;9(1):14039.

15. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti–Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol.* 1 mars 2017;35(7):709-17.
16. Su Q, Zhu EC, Wu J, Li T, Hou Y, Wang D, et al. Risk of Pneumonitis and Pneumonia Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 4 févr 2019;10:108.
17. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 1 déc 2018;4(12):1721.
18. Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of pneumonitis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* juin 2016;10(3):183-93.
19. Suresh K, Voong KR, Shankar B, Forde PM, Ettinger DS, Marrone KA, et al. Pneumonitis in Non–Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy: Incidence and Risk Factors. *J Thorac Oncol.* déc 2018;13(12):1930-9.
20. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, Meyer N, Gounaut V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J.* août 2017;50(2):1700050.
21. Baraibar I, Melero I, Ponz-Sarvisé M, Castanon E. Safety and Tolerability of Immune Checkpoint Inhibitors (PD-1 and PD-L1) in Cancer. *Drug Saf.* févr 2019;42(2):281-94.
22. Castanon E. Anti-PD1-Induced Pneumonitis: Capturing the Hidden Enemy. *Clin Cancer Res.* 15 déc 2016;22(24):5956-8.
23. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor–Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 1 déc 2016;2(12):1607-16.
24. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 1 juill 2017;28(suppl_4):iv119-42.
25. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juin 2018;36(17):1714-68.
26. on behalf of the Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group, Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* déc 2017;5(1):95.
27. Bonifazi M, Gasparini S, Alfieri V, Renzoni E. Pulmonary Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* août 2017;38(04):437-49.
28. Culver DA, Judson MA. New advances in the management of pulmonary sarcoidosis. *BMJ.* 22 oct 2019;l5553.

29. Shaheen S, Mirshahidi H, Nagaraj G, Hsueh C-T. Conservative management of nivolumab-induced pericardial effusion: a case report and review of literature. *Exp Hematol Oncol.* déc 2018;7(1):11.
30. Kolla BC, Patel MR. Recurrent pleural effusions and cardiac tamponade as possible manifestations of pseudoprogression associated with nivolumab therapy– a report of two cases. *J Immunother Cancer.* déc 2016;4(1):80.
31. Ding L, Zhu Y, Chen C. Rapid and partial remission of primary lesion but complicated by secondary fibrosis after treatment with nivolumab in a lung squamous carcinoma. *Ther Adv Respir Dis.* :4.
32. Maeno K, Fukuda S, Oguri T, Niimi A. Nivolumab-induced asthma in a patient with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 01 2017;28(11):2891.
33. Suzuki Y, Inui N, Karayama M, Imokawa S, Yamada T, Yokomura K, et al. Effect of PD-1 inhibitor on exhaled nitric oxide and pulmonary function in non-small cell lung cancer patients with and without COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* août 2019;Volume 14:1867-77.
34. Bonnes Pratiques de PharmacoVigilance - ANSM Février 2018 [Internet]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bff205140ebd3492d6915e72460dba92.pdf
35. Fragkou P, Souli M, Theochari M, Kontopoulou C, Loukides S, Koumarianou A. A Case of Organizing Pneumonia (OP) Associated with Pembrolizumab. *Drug Target Insights.* :4.
36. Beatty FE, Bingham LK, Gonzalez MA. A flitting pneumonia in a patient with advanced melanoma. *Br J Hosp Med.* 2 oct 2019;80(10):614-5.
37. He W, Zhang X, Li W, Kong C, Wang Y, Zhu L, et al. Activated pulmonary tuberculosis in a patient with melanoma during PD-1 inhibition: a case report. *OncoTargets Ther.* oct 2018;Volume 11:7423-7.
38. Akella P, Loganathan S, Jindal V, Akhtar J, Lal A. Anti PD-1 immunotherapy related interstitial lung disease presenting as respiratory failure - A review with case series. *Respir Med Case Rep.* 2019;26:17-22.
39. Eckert A, Schoeffler A, Dalle S, Phan A, Kiakouama L, Thomas L. Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody Induced Sarcoidosis in a Metastatic Melanoma Patient. *Dermatology.* 2009;218(1):69-70.
40. Nishino M, Chambers ES, Chong CR, Ramaiya NH, Gray SW, Marcoux JP, et al. Anti-PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Immunol Res.* 1 avr 2016;4(4):289-93.
41. Fiset PO, Shapera S, Butler MO, Tsao M-S. Anti-PD-1-associated organizing pneumonia in a responding melanoma patient. *Ann Oncol.* août 2016;27(8):1649-50.
42. Fujita K. Anti-PD1 Antibody Treatment and the Development of Acute Pulmonary Tuberculosis. :3.
43. Voskens C, Cavallaro A, Erdmann M, Dippel O, Kaempgen E, Schuler G, et al. Anti-Cytotoxic T-Cell Lymphocyte Antigen-4–Induced Regression of Spinal Cord Metastases in Association With Renal Failure, Atypical Pneumonia, Vision Loss, and Hearing Loss. *J Clin Oncol.* 20 nov 2012;30(33):e356-7.

44. Nishino M, Sholl LM, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Anti-PD-1–Related Pneumonitis during Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med*. 16 juill 2015;373(3):288-90.
45. Mitchell MA, Hogan K, Amjadi K. Atezolizumab-induced sarcoid-like granulomatous reaction in a patient with urothelial cell carcinoma. *Immunotherapy*. oct 2018;10(14):1189-92.
46. Reynolds KL, Sullivan RJ, Fintelmann FJ, Mansour MK, England J. Case 9-2020: A 64-Year-Old Man with Shortness of Breath, Cough, and Hypoxemia. Cabot RC, Rosenberg ES, Pierce VM, Dudzinski DM, Baggett MV, Sgroi DC, et al., éditeurs. *N Engl J Med*. 19 mars 2020;382(12):1150-9.
47. Tada K, Kurihara Y, Myojo T, Kojima F, Ishikawa Y, Yoshiyasu N, et al. Case report of nivolumab-related pneumonitis. *Immunotherapy*. mars 2017;9(4):313-8.
48. Reule RB. Cutaneous and pulmonary sarcoidosis-like reaction associated with ipilimumab. 2013;2.
49. Johnson C, Jazaeri AA. Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor–related Toxicities in Ovarian Cancer: A Series of Case Vignettes. *Clin Ther*. mars 2018;40(3):389-94.
50. Grosse A, Grosse C. Diagnostic yield of broncho-alveolar lavage for pembrolizumab induced sarcoid-like reaction of the lung. *Cytopathology*. nov 2019;30(6):686-7.
51. Sanderson E, Wimalaswaran H, Senko C, White S, McDonald CF. Durvalumab induced sarcoid-like pulmonary lymphadenopathy. *Respirol Case Rep [Internet]*. avr 2020 [cité 11 sept 2020];8(3). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/rcr2.542>
52. Lainez S, Tissot C, Cottier M, Vergnon J-M. EBUS-TBNA Can Distinguish Sarcoid-Like Side Effect of Nivolumab Treatment from Tumor Progression in Non-Small Cell Lung Cancer. *Respiration*. 2017;94(6):518-21.
53. Vu A, Vassallo R, Ryu JH. Exacerbation of Previously Undiagnosed Bird Fancier’s Lung by Pembrolizumab Therapy. *Chest*. avr 2019;155(4):e79-82.
54. Faviez G, Bousquet E, Rabeau A, Rouquette I, Collot S, Goumarre C, et al. Granulomatose sarcoïdósique survenant sous inhibiteurs de point de contrôle immunitaire. *Rev Mal Respir*. nov 2018;35(9):963-7.
55. Hiraki T, Hatanaka M, Arimura A, Kawahira H, Kirishima M, Kitazono I, et al. Granulomatous/sarcoid-like reactions in the setting of programmed cell death-1 inhibition: a potential mimic of disease recurrence. *J Cutan Pathol*. févr 2020;47(2):154-60.
56. Koyama N, Iwase O, Nakashima E, Kishida K, Kondo T, Watanabe Y, et al. High incidence and early onset of nivolumab-induced pneumonitis: four case reports and literature review. *BMC Pulm Med*. déc 2018;18(1):23.
57. Li R, Lee G, El-Sherief A. Immunotherapy causing pneumonitis in a patient with non-small cell lung cancer (NSCLC). *BMJ Case Rep*. mars 2019;12(3):e226044.
58. Mitropoulou G, Daccord C, Sauty A, Pasche A, Egger B, Aedo Lopez V, et al. Immunotherapy-Induced Airway Disease: A New Pattern of Lung Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *Respiration*. 2020;99(2):181-6.

59. Helber HA, Hada AL, Pio RB, Moraes PHZ de, Gomes DBD. Immunotherapy-induced pneumonitis: cases report. *Einstein São Paulo* [Internet]. 21 juin 2018 [cité 20 août 2020];16(2). Disponible sur: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082018000200503&lng=en&tlng=en
60. Lomax AJ, McGuire HM, McNeil C, Choi CJ, Hersey P, Karikios D, et al. Immunotherapy-induced sarcoidosis in patients with melanoma treated with PD-1 checkpoint inhibitors: Case series and immunophenotypic analysis. *Int J Rheum Dis*. sept 2017;20(9):1277-85.
61. Naqash AR, Yang LV, Sanderlin EJ, Atwell DC, Walker PR. Interleukin-6 as one of the potential mediators of immune-related adverse events in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint blockade: evidence from a case report. *Acta Oncol*. 4 mai 2018;57(5):705-8.
62. Raad RA, Kannan R, Madden K, Pavlick A. Ipilimumab-Induced Organizing Pneumonia on 18F-FDG PET/CT in a Patient With Malignant Melanoma. :2.
63. Yamakawa H, Oba T, Ohta H, Tsukahara Y, Kida G, Tsumiyama E, et al. Nintedanib allows retreatment with atezolizumab of combined non-small cell lung cancer/idiopathic pulmonary fibrosis after atezolizumab-induced pneumonitis: a case report. *BMC Pulm Med*. déc 2019;19(1):156.
64. Zhang M, Schembri G. Nivolumab-Induced Development of Pulmonary Sarcoidosis in Renal Cell Carcinoma: *Clin Nucl Med*. sept 2017;42(9):728-9.
65. Gounant V, Brosseau S, Naltet C, Opsomer M-A, Antoine M, Danel C, et al. Nivolumab-induced organizing pneumonitis in a patient with lung sarcomatoid carcinoma. *Lung Cancer*. sept 2016;99:162-5.
66. Gorospe L, Ayala-Carbonero AM, Olmedo-García ME, Gómez-Rueda A, Palka M, Mezquita L, et al. Nivolumab-induced pneumonitis complicated by cyst formation. *Lung Cancer*. août 2018;122:258-9.
67. Razzouk-Cadet M, Picard A, Grangeon-Chapon C, Lacour J-P, Montaudié H. Nivolumab-Induced Pneumonitis in Patient With Metastatic Melanoma Showing Complete Remission on 18F-FDG PET/CT: *Clin Nucl Med*. oct 2019;44(10):806-7.
68. Sakaguchi M, Maebayashi T, Aizawa T, Ishibashi N, Okada M. Organizing pneumonia after thoracic radiotherapy followed by anti-PD-1 antibody treatment for patients with lung cancer: Three case reports. *Thorac Cancer*. 23 mai 2019;1759-7714.13102.
69. Kuint R. Organizing pneumonia following treatment with pembrolizumab for metastatic malignant melanoma - A case report. *Respir Med Case Rep*. 2017;3.
70. Nakashima K, Naito T, Omori S, Yoshikawa S, Endo M, Kiyohara Y, et al. Organizing Pneumonia Induced by Nivolumab in a Patient with Metastatic Melanoma. *J Thorac Oncol*. mars 2016;11(3):432-3.
71. Nguyen M, Islam MR, Lim SW, Sahu A, Tamjid B. Pembrolizumab Induced Ocular Hypotony With Near Complete Vision Loss, Interstitial Pulmonary Fibrosis and Arthritis. *Front Oncol*. 23 sept 2019;9:944.

72. Blanchard A, Bouchard N. Pembrolizumab-induced obstructive bronchiolitis in a patient with stage IV non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* [Internet]. 29 août 2019 [cité 12 sept 2020];26(4). Disponible sur: <https://current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/4859>
73. Pneumonitis From Anti-PD-1/ PD-L1 Therapy [Internet]. Cancer Network. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cancernetwork.com/view/pneumonitis-antipd-1-pd-l1-therapy>
74. Lu C-S, Liu J-H. Pneumonitis in cancer patients receiving anti-PD-1 and radiotherapies: Three case reports. *Medicine (Baltimore)*. janv 2017;96(1):e5747.
75. Manapov F, Roengvoraphoj O, Dantes M, Marschner S, Li M, Eze C. Pneumonitis in Irradiated Lungs After Nivolumab: A Brief Communication and Review of the Literature. *J Immunother*. 2017;00(00):4.
76. Schoenfeld JD, Nishino M, Severgnini M, Manos M, Mak RH, Hodi FS. Pneumonitis resulting from radiation and immune checkpoint blockade illustrates characteristic clinical, radiologic and circulating biomarker features. *J Immunother Cancer*. déc 2019;7(1):112.
77. Pradère P, Boutros C, Scoazec JY, Dorfmueller P, Leroy-Ladurie F, Boulate D, et al. Pulmonary nodules and immunotherapy: disease progression or toxicity of anti-PD1/anti-PDL1 checkpoint inhibitors? *Eur J Cancer*. avr 2018;93:144-6.
78. Berthod G, Lazor R, Letovanec I, Romano E, Noirez L, Mazza Stalder J, et al. Pulmonary Sarcoid-Like Granulomatosis Induced by Ipilimumab. *J Clin Oncol*. 10 juin 2012;30(17):e156-9.
79. Montaudié H, Pradelli J, Passeron T, Lacour J-P, Leroy S. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by nivolumab. *Br J Dermatol*. avr 2017;176(4):1060-3.
80. Cousin S, Toulmonde M, Kind M, Cazeau A-L, Bechade D, Coindre J-M, et al. Pulmonary sarcoidosis induced by the anti-PD1 monoclonal antibody pembrolizumab. *Ann Oncol*. juin 2016;27(6):1178-9.
81. Shea M, Rangachari D, Hallowell RW, Hollie NI, Costa DB, VanderLaan PA. Radiologic and autopsy findings in a case of fatal immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis. *Cancer Treat Res Commun*. 2018;15:17-20.
82. Sawai Y, Katsuya Y, Shinozaki-Ushiku A, Iwasaki A, Fukayama M, Watanabe K, et al. Rapid temporal improvement of pembrolizumab-induced. :4.
83. de Jong C, Peters BJM, Schramel FMNH. Recurrent Episodes of Nivolumab-Induced Pneumonitis after Nivolumab Discontinuation and the Time Course of Carcinoembryonic Antigen Levels: A Case of a 58-Year-Old Woman with Non-Small Cell Lung Cancer. *Chemotherapy*. 2018;63(5):272-7.
84. Hsu P-C, Li S-H, Yang C-T. Recurrent Pneumonitis Induced by Atezolizumab (Anti-Programmed Death Ligand 1) in NSCLC Patients Who Previously Experienced Anti-Programmed Death 1 Immunotherapy-Related Pneumonitis. *J Thorac Oncol*. nov 2018;13(11):e227-30.
85. Response and Development of Immune-Related Adverse Events in an 83-Year-Old Man With Metastatic Urothelial Cancer [Internet]. Cancer Network. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cancernetwork.com/view/response-and-development-immune-related-adverse-events-83-year-old-man-metastatic-urothelial-cancer>

86. Balestra R, Benzaquen S, Wang J. Sarcoidosis-like Granulomatous Lung Reaction Associated with Anti-Programmed Death Receptor-1 Ligand Therapy. 2017;14(2):4.
87. Liang X, Guan Y, Zhang B, Liang J, Wang B, Li Y, et al. Severe Immune-Related Pneumonitis With PD-1 Inhibitor After Progression on Previous PD-L1 Inhibitor in Small Cell Lung Cancer: A Case Report and Review of the Literature. *Front Oncol.* 18 déc 2019;9:1437.
88. Li H, Ma W, Yoneda KY, Moore EH, Zhang Y, Pu LLQ, et al. Severe nivolumab-induced pneumonitis preceding durable clinical remission in a patient with refractory, metastatic lung squamous cell cancer: a case report. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol.* déc 2017;10(1):64.
89. Liao J-P, Nie L-G, Que C-L, Mu X-D. Severe Pneumonitis after Nivolumab Treatment Accompanied by Acute Pulmonary Embolism in a Patient with Lung Adenocarcinoma: *Chin Med J (Engl).* nov 2017;130(22):2755-6.
90. Watanabe S, Kimura H, Takato H, Waseda Y, Hara J, Sone T, et al. Severe pneumonitis after nivolumab treatment in a patient with melanoma. *Allergol Int.* oct 2016;65(4):487-9.
91. Petri CR, Patell R, Batalini F, Rangachari D, Hallowell RW. Severe pulmonary toxicity from immune checkpoint inhibitor treated successfully with intravenous immunoglobulin: Case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep.* 2019;27:100834.
92. Sasaki Y, Koga Y, Kasahara N, Hachisu Y, Murata K, Tsurumaki H, et al. Small Cell Lung Cancer with Sarcoidosis in Spontaneous Remission: A Case Report. *J Nippon Med Sch.* 15 oct 2018;85(5):291-6.
93. Oda K, Kato K, Nakamura M, Jotatsu T, Noguchi S, Kawanami T, et al. Surface marker profiles on lung lymphocytes may predict the mechanism of immune-mediated pneumonitis triggered by tumor-infiltrating lymphocytes in lung cancer patients treated with pembrolizumab. *Lung Cancer.* avr 2018;118:171-2.
94. Paolini L, Poli C, Blanchard S, Urban T, Croué A, Rousselet M-C, et al. Thoracic and cutaneous sarcoid-like reaction associated with anti-PD-1 therapy: longitudinal monitoring of PD-1 and PD-L1 expression after stopping treatment. *J Immunother Cancer.* déc 2018;6(1):52.
95. Ortega Sanchez G, Jahn K, Savic S, Zippelius A, Läubli H. Treatment of mycophenolate-resistant immune-related organizing pneumonia with infliximab. *J Immunother Cancer.* déc 2018;6(1):85.
96. van Eeden R, Rapoport BL, Smit T, Anderson R. Tuberculosis Infection in a Patient Treated With Nivolumab for Non-small Cell Lung Cancer: Case Report and Literature Review. *Front Oncol.* 24 juill 2019;9:659.
97. Delafosse P, Defossez G, Molinié F, D'Almeida T, Lecoffre C, Lafay L. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Poumon. :12.
98. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. [Internet]. Santé Publique France; 2019 p. 20. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/>
99. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Autres cancers - Mélanome - Maladie - Epidémiologie [Internet]. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur:

<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-types-de-cancers/melanome/maladie/epidemiologie.html/>

100. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2 juill 2015;373(1):23-34.
101. Beutler B, Cohen P. Sarcoidosis in Melanoma Patients: Case Report and Literature Review. *Cancers.* 15 juin 2015;7(2):1005-21.
102. Ogawa T, Miyata J, Maehara J, Inoue T, Betsuyaku T. Fatal Airway Inflammation Induced by Pembrolizumab in a Patient With NSCLC. *J Thorac Oncol.* janv 2019;14(1):e9-10.
103. Akbari O, Stock P, Singh AK, Lombardi V, Lee W-L, Freeman GJ, et al. PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperreactivity in opposing directions. *Mucosal Immunol.* janv 2010;3(1):81-91.
104. McAlees JW, Lajoie S, Dienger K, Sproles AA, Richgels PK, Yang Y, et al. Differential control of CD4⁺ T-cell subsets by the PD-1/PD-L1 axis in a mouse model of allergic asthma: Cellular immune response. *Eur J Immunol.* avr 2015;45(4):1019-29.
105. Félix L, Lantuejoul S, Jankowski A, Ferretti G. Opacités pulmonaires localisées partiellement ou totalement en verre dépoli. *J Radiol.* nov 2009;90(11):1869-92.
106. Delouche A, Reymond E, Huet N, Arbib F, Camara B, Lantuejoul S, et al. Diagnostic étiologique d'une condensation pulmonaire chronique : apport de l'imagerie. *Feuill Radiol.* juin 2016;56(3):151-79.
107. Tison A, Quéré G, Misery L, Funck-Brentano E, Danlos F, Routier E, et al. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Nationwide, Multicenter Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* déc 2019;71(12):2100-11.
108. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA Oncol.* 1 oct 2016;2(10):1346.
109. Kostine M, Marabelle A, Schaeferbeke T, Kfoury M. Les limites des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et la gestion de leur toxicité. *médecine/sciences.* déc 2019;35(12):949-56.
110. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf.* 2006;12.

Annexes

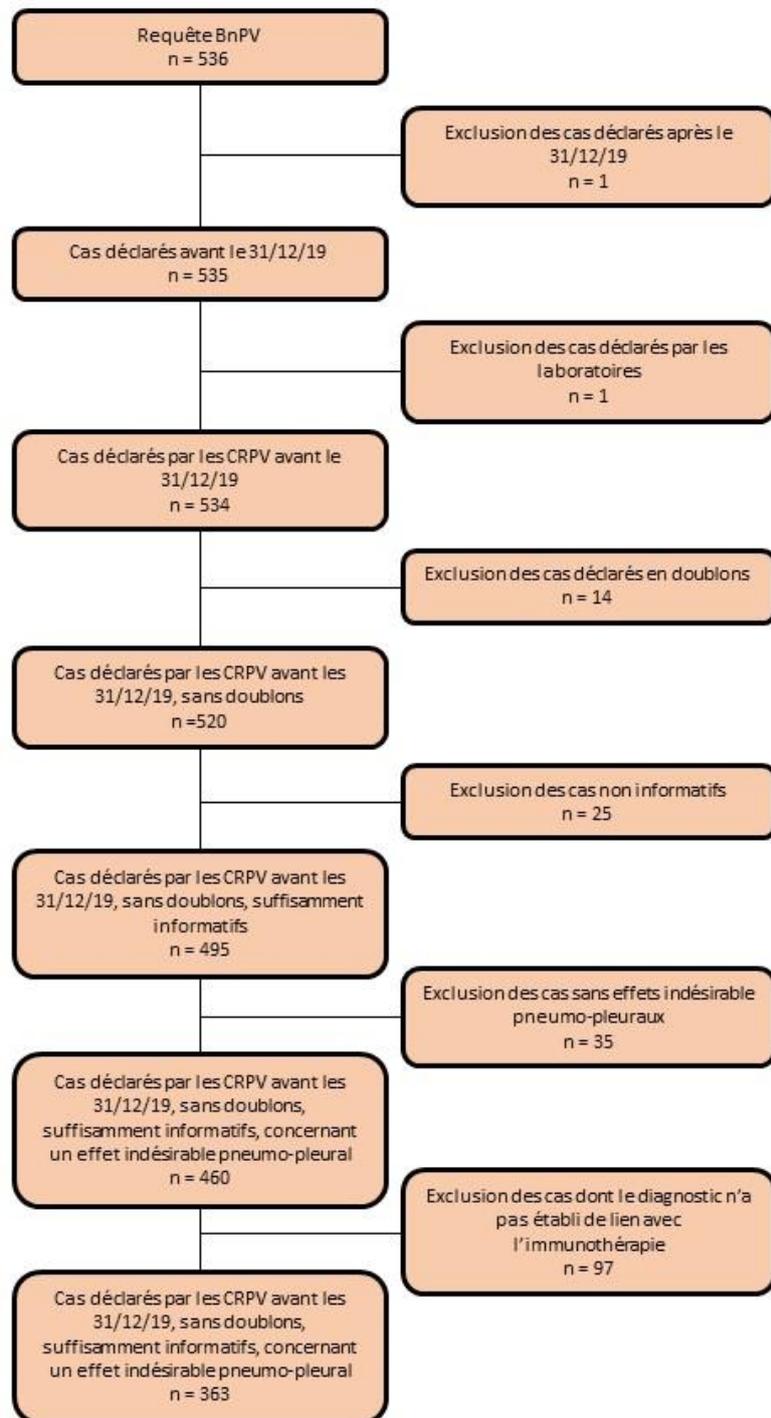
Annexe 1 : Synopsis d'une étude basée sur une requête dans la BNPV

Date : 06/01/2020

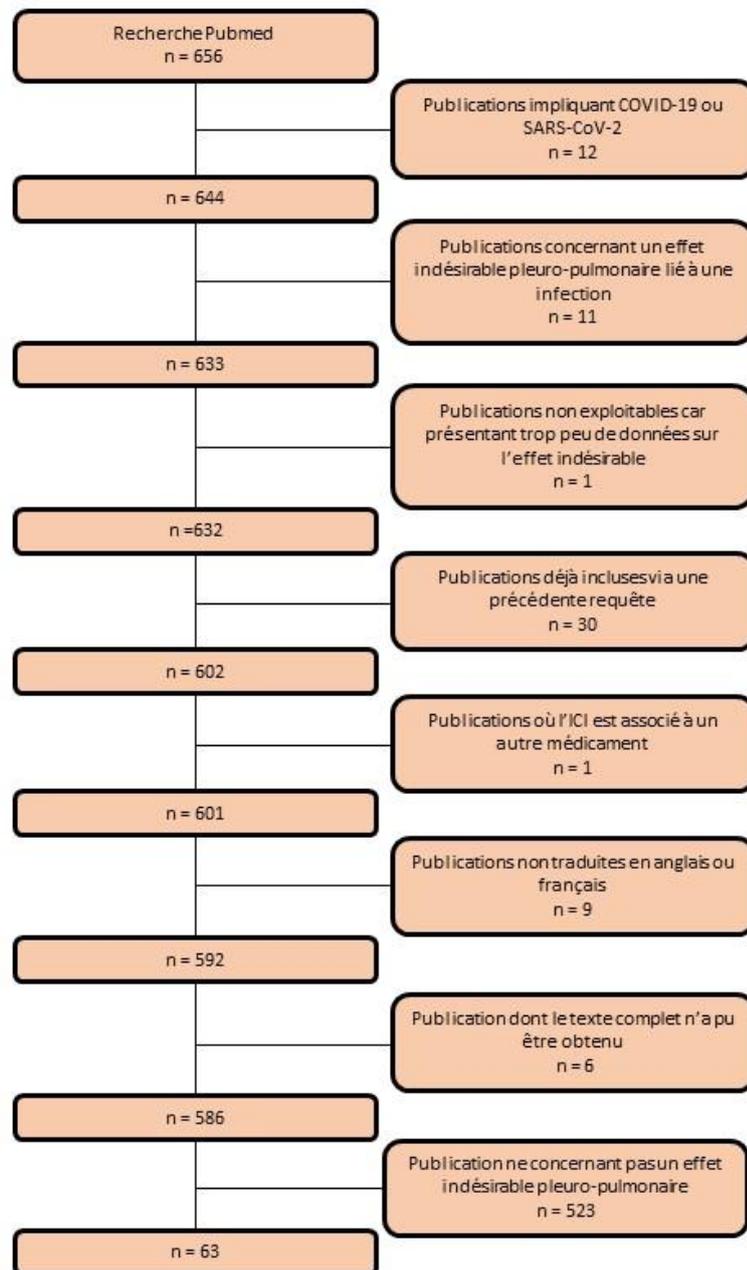
TITRE	Inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité et toxicité pulmonaire et pleurale
CRPV CONCERNE	CRPV de Nantes
BUT DU TRAVAIL	Mieux percevoir et analyser le risque pleuro-pulmonaire lié à la prise d'inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité (IPCI) dans le cadre d'un mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière et des collectivités, publication
RESPONSABLE DE L'ETUDE	Dr VEYRAC, Dr JOYAU (CRPV Nantes) Dr CHENE (pneumologue)
PERSONNES IMPLIQUEES	François VANDERCRUYCE (Interne en Pharmacie) dans le cadre d'une thèse de D.E.S Pharmacovigilants en charge du suivi national : Dr Franck ROUBY (CRPV Marseille), Dr Marion SASSIER (CRPV Caen), Dr Marion ALLOUCHERY (CRPV Poitiers)
DATE DE LA REQUETE	Janvier 2020
TYPE(S) D'EFFET INDESIRABLE	SOC « affections respiratoires, thoraciques et médiastinales »
MÉDICAMENTS, CLASSE(S) THÉRAPEUTIQUE(S) CIBLÉS(S)	IPCI : Anti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab), anti PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab), Anti CTLA-4 (ipilimumab)
JUSTIFICATION / CONTEXTE	L'usage des immunothérapies continue d'augmenter avec l'ajout de nouvelles indications et l'augmentation du nombre de prescriptions. Depuis 2018, plusieurs publications se sont focalisées sur le versant pneumologique des effets indésirables de ces thérapies. Le CRPV de Nantes fait partie du réseau ImmunoTox du CHU de Nantes (réseau constitué de spécialistes d'organes pour optimiser la prise en charge des patients présentant des effets secondaires de type auto-immuns). Dans ce contexte, nous souhaiterions faire une synthèse de tous les cas à notre disposition pour mieux connaître les caractéristiques cliniques des effets des IPCI au niveau pleuro-pulmonaire en vie réelle.
DESIGN / METHODOLOGIE / SCHEMA DE L'ETUDE	Analyse descriptive des cas suite à la prise d'IPCI enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et dans VigiBase® ainsi que des cas de la

	littérature.
OBJECTIF PRINCIPAL	Evaluer le risque de survenue de toxicité pulmonaire et pleurale avec les IPCI (selon la molécule utilisée, l'indication et les doses)
OBJECTIFS SECONDAIRES	Analyse descriptive des cas de toxicité pulmonaire et pleurale
CHAMPS INVESTIGUES	<p>Patient : genre, âge, antécédents.</p> <p>Effet indésirable : libellé, gravité, date de survenue, évolution.</p> <p>Médicaments : imputabilité OMS (suspect/concomitant/interaction), dose, fréquence, délai, déchallenge, score chronologique, sémiologique, imputabilité intrinsèque, imputabilité bibliographique, indication.</p> <p>Narratif.</p>
PERIODE INVESTIGUEE	Depuis la création de la Base à janvier 2020
CRITERES D'INCLUSION DES CAS	Présence d'un effet indésirable pulmonaire et/ou pleural chez un patient traité par un IPCI.
CRITERES DE NON-INCLUSION DES CAS	Effet indésirable pulmonaire en lien avec une hypersensibilité médicamenteuse
RETOMBEES ATTENDUES	<p>Informier et sensibiliser les prescripteurs</p> <p>Améliorer la prise en charge de ces toxicités</p> <p>Thèse de D.E.S., publication (les CRPV ayant le plus de déclarations et ceux en charge des suivis nationaux en cours seront associés, ainsi que le réseau des CRPV)</p>

Annexe 2 : Flowchart d'exclusion des cas de la BNPV



Annexe 3 : Flowchart d'exclusion des publications recherchées sur Pubmed



Annexe 4 : Termes MEDdra (LLT) utilisés lors des déclarations au sein de la BNPV

PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE	134
PNEUMOPATHIE	67
PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE	42
PNEUMOPATHIE ORGANISEE CRYPTOGENIQUE	17
DYSPNEE	13
PNEUMONIE ORGANISEE	9
PNEUMOPATHIE INFLAMMATOIRE	9
DETRESSE RESPIRATOIRE	8
EPANCHEMENT PLEURAL	8
SARCOIDOSE PULMONAIRE	8
TOUX	8
FIBROSE PULMONAIRE	7
PNEUMOPATHIE ALLERGIQUE	6
PNEUMONIE INTERSTITIELLE	5
BRONCHOSPASME	3
DEFAILLANCE RESPIRATOIRE	3
HEMOPTYSIE	3
PNEUMONIE INTERSTITIELLE DIFFUSE	3
ALVEOLITE LYMPHOCYTAIRE	2
ASTHME	2
DECOMPENSATION RESPIRATOIRE AIGUE	2
DYSPNEE A L'EFFORT	2
HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE	2
INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGUE	2
PLEURESIE	2
PNEUMOPATHIE A EOSINOPHILES	2
PNEUMOPATHIE D'HYPERSENSIBILITE	2
PNEUMOPATHIE DUE A UNE HYPERSENSIBILITE	2
AFFECTION PULMONAIRE	1
AGGRAVATION D'UN TROUBLE EXISTANT	1
BRONCHIOLITE OBLITERANTE AVEC PNEUMONIE ORGANISEE	1
BRONCHITE EOSINOPHILIQUE	1
CRISE ASTHME	1
DECOMPENSATION AIGUE D'UNE BRONCHITE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE	1
DYSPNEE D'EFFORT	1
EMPHYSEME SOUS CUTANE	1
EPANCHEMENT PLEURAL BILATERAL	1
EPANCHEMENT PLEURAL RECIDIVANT	1
GRANULOMATOSE PULMONAIRE	1
NODULES PULMONAIRES	1
OBSTRUCTION BRONCHIQUE	1
OPACITE D'ASPECT VERRE DEPOLI SUR LA RADIOGRAPHIE THORACIQUE	1
OPACITES INTERSTITIELLE PULMONAIRE	1

PACHYPLEURITE	1
PNEUMOCYSTOSE	1
PNEUMONIE	1
PNEUMONIE INTERSTITIELLE AIGUE	1
PNEUMOPATHIE	1
PNEUMOPATHIE D'HYPERSENSIBILITE	1
PNEUMOPATHIE INFLAMMATOIRE A MEDIATION IMMUNITAIRE	1
SARCOIDOSE	1
SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE	1
TOUX PERSISTANTE	1
TOXICITE PULMONAIRE	1

Annexe 5 : Mots-clefs utilisés pour la recherche dans la littérature

- nivolumab[MeSH Terms] + immune related adverse events[All Fields]
- nivolumab[MeSH Terms] + pneumonia[MeSH Terms]
- nivolumab[MeSH Terms] + sarcoidosis, pulmonary[MeSH Terms]
- pembrolizumab[All Fields] + immune related adverse events[All Fields]
- pembrolizumab[All Fields] + pneumonia[MeSH Terms]
- pembrolizumab[All Fields] + sarcoidosis, pulmonary[MeSH Terms]
- ipilimumab[MeSH Terms] + immune related adverse events[All Fields]
- ipilimumab[MeSH Terms] + pneumonia[MeSH Terms]
- ipilimumab[MeSH Terms] + sarcoidosis, pulmonary[MeSH Terms]
- avelumab[All Fields] + immune related adverse events[All Fields]
- avelumab[All Fields] + pneumonia[MeSH Terms]
- avelumab[All Fields] + sarcoidosis, pulmonary[MeSH Terms]
- atezolizumab[All Fields] + immune related adverse events[All Fields]
- atezolizumab[All Fields] + pneumonia[MeSH Terms]
- atezolizumab[All Fields] + sarcoidosis, pulmonary[MeSH Terms]
- durvalumab[All Fields] + immune related adverse events[All Fields]
- durvalumab[All Fields] + pneumonia[MeSH Terms]
- durvalumab[All Fields] + sarcoidosis, pulmonary[MeSH Terms]
- cemiplimab[All Fields] + immune related adverse events[All Fields]
- cemiplimab[All Fields] + pneumonia[MeSH Terms]
- cemiplimab[All Fields] + sarcoidosis, pulmonary[MeSH Terms]
- immune checkpoint inhibitors[All Fields] + immune related adverse events[All Fields]
- immune checkpoint inhibitors[All Fields] + pneumonia[MeSH Terms]
- immune checkpoint inhibitors[All Fields] + sarcoidosis, pulmonary[MeSH Terms]

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

Vandercruyce François

Effets indésirables pleuro-pulmonaires dans le cadre de l'utilisation d'inhibiteurs de point de contrôles immunitaires : Analyse des cas de la base nationale de pharmacovigilance et de la littérature.

Résumé de la thèse :

A l'aide de cas issus de la pharmacovigilance nationale (BNPV) et de la littérature, ce travail présente des données de vie réelle sur les effets indésirables pleuro-pulmonaires liés à l'immunité, aussi appelés irAE, apparus suite à l'utilisation d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, aussi appelés ICI. Les résultats obtenus ont permis d'enrichir les données existantes sur l'épidémiologie des patients concernés, l'utilisation des ICI, le type d'irAE rencontrés et leur différente prise en charge. Ce travail a également permis de mettre en évidence de potentiels signaux de pharmacovigilance.

Mots-clefs :

**PHARMACOVIGILANCE
IMMUNE-RELATED ADVERSE EFFECTS
IMMUNITY CHECKPOINT INHIBITORS
PULMONAIRES**

Jury :

Président : Mme Elise Verron, Maître de conférence universitaire

Membres du jury :

**Mme. Caroline Joyau, Praticien Attaché
Mme. Sylvie Jaccard, Praticien Hospitalier
M. Clere Nicolas, Maitre de conférence universitaire
Mme. Anne-Laure Chéné, Praticien Hospitalier**

Adresse de l'auteur :

**14, Boulevard Benoni Goullin
44200, Nantes**