



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n° 16

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue à huit clos le 25 février 2021 par

Mme DJAKER Pauline

Née le 14 février 1996

A Sainte Foy-Lès-Lyon

Détection et analyse des évènements indésirables graves sous immunothérapie : exemples de deux essais cliniques

JURY

Présidente du jury : Mme BOULIEU Roselyne, PU-PH

Directrice de thèse : Mme EL HACHEMI Anaïs, Responsable pharmacovigilance

Autre membre du jury : Mme SUN Juliette, Évaluatrice en pharmacovigilance

Mme NGUON Marina, Responsable vigilance des essais cliniques

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président de l'Université	Frédéric FLEURY
• Présidence du Conseil Académique	Hamda BEN HADID
• Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
• Vice-Président de la Commission Recherche	Jean François MORNEX
• Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en biologie humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique)	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département composante Informatique	Directrice Mme Rosaria FERRIGNO
Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP)	Directeur : M. Marc BUFFAT
Département composante Mécanique UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)

Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE** Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)

- **SANTE PUBLIQUE**

Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

Madame Delphine HOEGY (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (PR)

Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE** Monsieur Marc LEBORGNE (PR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)

Monsieur François HALLE (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)

Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)

Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)

Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Camille LEONCE (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (PR)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Michel TOD (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

• **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

• **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)
Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

• **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur David GONCALVES (AHU)

• **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBAULT (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

Remerciements

A **Madame Roselyne BOULIEU**, qui m'a fait l'honneur de présider mon jury et qui m'a guidé dans ce travail.

A **Madame Anaïs EL HACHEMI**, je te remercie pour ce sujet de thèse qui m'a passionné. Merci pour ton accompagnement tout le long de ce travail, ta disponibilité, ton aide. J'ai aimé ces nombreux mois passés au Lysarc où j'ai beaucoup appris grâce à toi.

A **Madame Juliette SUN**, notamment pour avoir accepté de faire partie de mon jury, mais aussi pour tes encouragements, tes conseils et pour tous ces bons moments passés au Lysarc.

A **Madame Marina NGUON**, d'avoir accepté de faire partie de ce jury avec enthousiasme.

A **toute l'équipe de pharmacovigilance du Lysarc**, pour leur gentillesse et leurs conseils tout le long de ce stage. Merci au Dr Florence BROUSSAIS d'avoir donné de son temps pour me guider dans ce travail.

A **mes parents et à mon frère**, pour m'avoir soutenu du début à la fin, d'avoir cru en moi. Merci d'avoir tout fait pour rendre mes études plus faciles, notamment tous ces tupperwares que vous m'avez préparés en PACES ! Sans vos encouragements, je n'en serais pas là aujourd'hui.

A **ma mamie**. J'aurais aimé pouvoir te montrer cette thèse, on y était presque... Mais je sais que de toute façon tu étais fière de tes petits-enfants.

A **Raphaël, ma moitié**. Toi qui fus ma plus belle rencontre. A deux on a passé pas mal d'épreuves et c'est notre force ! Je n'aurais jamais terminé ma deuxième PACES ni cette thèse si tu ne m'avais pas encouragé ! Merci pour l'amour que tu me portes au quotidien.

A **mes amis de pharma**. A ma plus belle rencontre de pharma : Coco : tu as toujours été présente dans les bons et mauvais moments. A Maurane, Estelle et Mar mes supers copines avec qui j'ai vécu de superbes moments à Madagascar. A ma petite Pam, mon Vic', et mes copains d'indus' : Antoine et Tristan. Enfin à Lydie : on a fait un sacré duo de stagiaires au Lysarc !

A l'escouade. Ma bande de copains d'enfance. J'aurais aimé passer plus de temps avec vous durant toutes ces années... Et plus particulièrement à Tanguy, on a tellement rigolé durant ces PACES et notre p2 pharma !

A mes amies. Léonie (ou devrais-je dire future Dr Delorme), merci d'être toi, tes futurs patients auront de la chance. A mes amies avec qui j'ai vécu tant de folies et de vacances festives : Mama, Paupau et Flo. Merci pour votre soutien dans les moments de tristesse et de stress ! Mais aussi à Oriane ma collègue de sport, Vincent mon ami de PACES et tous les autres...

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX	12
I. INTRODUCTION	15
II. CONTEXTE	16
1. MÉCANISME D'ACTION DES IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS (ICI) : ANTI PD-1 ET ANTI- PDL1.....	16
2. ÉVÈNEMENT INDESIRABLE LIÉ AU SYSTÈME IMMUNITAIRE OU IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT (irAE)	18
a) Mécanismes d'action potentiels des ICI.....	18
b) Variabilité des irAEs et facteurs de risques	19
3. BIOMARQUEURS PREDICTIFS DE LA REPONSE AUX INHIBITEURS DE POINTS DE CONTROLE IMMUNITAIRES.....	22
III. METHODES	25
1. PRESENTATION DES ESSAIS CLINIQUES NIVINIHO ET GATA.....	25
a) Essai clinique NIVINIHO.....	25
b) Essai clinique GATA	27
2. IMPUTABILITE DES CAS D'EIG PAR LA METHODE BEGAUD ET MISE EN EVIDENCE DES CAS DYSIMMUNITAIRES	29
3. TEST STATISTIQUE	35
IV. RESULTATS	35
1. COLLECTE DES DONNEES ET IMPUTABILITE DES CAS	35
a) Imputabilité des cas dysimmunitaires de NIVINIHO	37
b) Imputabilité des cas dysimmunitaires de GATA.....	52
2. PRESENTATION PAR ORGANES TOUCHES	60
a) NIVINIHO.....	61
b) GATA.....	63
3. PRESENTATION DES EI PAR DELAIS ET PAR GRADES	64
a) NIVINIHO.....	64
b) GATA.....	65
4. ANALYSE DE CAS	66
5. RESULTATS DU TEST STATISTIQUE	67
V. DISCUSSION	70
VI. CONCLUSIONS GENERALES	74
VII. BIBLIOGRAPHIE	77
VIII. ANNEXES	82

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôles immunitaires (7).....	17
Figure 2 : Biomarqueurs prédictifs de réponse aux ICI lors de la réaction immunitaire antitumorale (29)	24
Figure 3 : design de l'étude clinique de phase II : NIVINIHO	26
Figure 4 : design de l'étude clinique de phase II : GATA.....	28
Figure 5 : Évaluation de l'imputabilité selon la méthode BEGAUD	31
Figure 6 : Organigramme de sélection des cas d'EIG dysimmunitaires de l'étude NIVINIHO	36
Figure 7 : Organigramme de sélection des cas d'effets indésirables graves dysimmunitaires de l'étude GATA	37
Figure 8 : Nombre d'effets indésirables reportés dans NIVINIHO en fonction des systèmes touchés	61
Figure 9 : Graphique du nombre d'EI par systèmes et en fonction du grade, dans l'étude NIVINIHO	62
Figure 10 : Nombre d'effets indésirables reportés dans GATA en fonction des systèmes touchés	63
Figure 11 : Graphique du nombre d'EI par systèmes et en fonction du grade, dans l'étude GATA	64

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères définissant l'imputabilité chronologique d'un médicament	31
Tableau 2 : Evaluation du score d'imputabilité chronologique en fonction des 3 critères chronologiques.....	33
Tableau 3 : Critères définissant l'imputabilité sémiologique d'un médicament.....	33
Tableau 4 : Définition du score d'imputabilité sémiologique en fonction des 4 critères	34
Tableau 5 : Calcul du score d'imputabilité (I) en fonction du score sémiologique (S) et du score chronologique (C).....	34
Tableau 6 : classification de l'imputabilité des cas dans NIVINIHO	37
Tableau 7 : caractéristiques des cas d'imputabilités très vraisemblables.....	38
Tableau 8 : caractéristiques des cas d'imputabilités vraisemblables	39
Tableau 9 : caractéristiques des cas d'imputabilités plausibles	45
Tableau 10 : tableau récapitulatif des taux d'enzymes hépatiques du patient du SAE 008 de l'étude NIVINIHO par dates.....	46
Tableau 11 : caractéristiques des cas d'imputabilités douteuses	51
Tableau 12 : classification de l'imputabilité des cas dans GATA	53
Tableau 14 : caractéristiques des cas d'imputabilités vraisemblables dans GATA	53
Tableau 15 : caractéristiques des cas d'imputabilités plausibles dans GATA.....	54
Tableau 16 : valeurs de lipases du patient du SAE 030 de GATA.....	56
Tableau 17 : caractéristiques des cas d'imputabilités douteuses dans GATA.....	57
Tableau 18 : valeurs de l'hémoglobine et des globules rouges de la patiente du SAE 049 dans GATA.....	59
Tableau 19 : délai de survenue des effets indésirables dysimmunitaires par rapport au grade dans l'étude NIVINIHO.....	65
Tableau 20 : délai de survenue des effets indésirables dysimmunitaires par rapport au grade dans l'étude GATA	66
Tableau 21 : analyse des cas de myocardites dans NIVINIHO et GATA.....	67

GLOSSAIRE

ACTH	Adrénocorticotrophine	EBV	Epstein-Barr virus
ADNc	Acide désoxyribonucléique complémentaire	ECBC	Examen cyto bactériologique des crachats
AEG	Altération de l'état général	ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
AESI	Événement indésirable d'intérêt particulier	ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ALAT	Alanine aminotransferase	ECG	Électrocardiogramme
AMM	Autorisation de mise sur le marché	EEG	Électroencéphalogramme
ASAT	Aspartate aminotransferase	EIG	Evènements indésirables graves
BCL	B-cell lymphoma	FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire
BMJ	British medical journal	FUP	Période de follow-up
BNP	Peptide cérébral natriurétique	FSH	Hormone folliculostimulante
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive	GGT	Gamma-glutamyltransferase
CAR T	Chimeric Antigen Receptor T-cells	GR	Globules rouges
CHOP	Cyclophosphamide, Hydroxyadriamycine, Vincristine, Prednisone	Hb	Hémoglobine
CMV	Cytomégalovirus	HHV6	Virus de l'herpès humain de type 6
CPK	Créatine kinase	HSV	Virus de l'herpès simplex
CRP	Protéine C-réactive	ICI	Inhibiteurs de points de contrôles immunitaires
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	IgG	Immunoglobulines G
CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4	IGR	Institut Gustave Roussy
CT-scan	Computed tomography scanner	iNHL	Indolent non-Hodgkin's lymphoma
DIRE	Delayed immune-related events	irAE	Immune-related adverse event
eCRF	Electronic case report form	IRM	Imagerie par résonance magnétique
		LH	Hormone lutéinisante
		NFS	Numération de la formule sanguine

LBA	Liquide bronchoalvéolaire	SSP	Survie sans progression
OAP	Œdème aigu du poumon	TCR	T-cell receptor
PAL	Phosphatase alcaline	TMB	Tumor mutational burden
PCR	Réaction en chaîne par polymérase	TNF α	Facteur de nécrose tumorale α
PD-1	Programmed cell death-1	TPO	Thyroperoxydase
PD-L1	Programmed cell death- ligand 1	TRO	Taux de réponse objective
PET-scan	Tomographie par émission de positron	TSH	Thyréostimuline
SAE	Serious adverse event	VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
SARS-COV2	Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère	VN	Valeurs normales
SG	Survie globale	VRS	Virus syncytial respiratoire
		VZV	Virus de la Varicelle Zona

I. Introduction

Les lymphomes sont des tumeurs malignes du système lymphatique. Il s'agit d'une prolifération incontrôlée de lymphocytes anormaux dans les organes lymphoïdes (ganglions lymphatiques, thymus, moelle osseuse...) mais aussi dans les endroits extra-ganglionnaires tels que la peau, les poumons, le cerveau ... Les lymphocytes touchés par cette prolifération permettent de distinguer 2 groupes de lymphomes : les lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens. Les lymphomes non-hodgkiniens sont divisés en 2 sous-types : type B et les lymphomes de type T.

En France, les lymphomes se situent au 6^{ème} rang des cancers (1) en termes d'incidence. Pendant plusieurs décennies, les lymphomes furent traités par chimiothérapie conventionnelle avec des molécules cytotoxiques. En 1998, un nouveau produit apparaît sur le marché : le Rituximab. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique qui se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 (protéine exprimée à la surface des lymphocytes B), exprimé dans plus de 95% des lymphomes B non-hodgkiniens (2). Ce traitement qui cible spécifiquement l'antigène, apparaît comme révolutionnaire (3). Il devient en association avec le CHOP (chimiothérapie cytotoxique composée de cyclophosphamide, hydroxyadriamycine, vincristine et prednisone) le nouveau standard de traitement dans les lymphomes B non-hodgkiniens (4). Les traitements de première intention du lymphome hodgkinien restent la chimiothérapie cytotoxique car il n'y a pas (ou très peu) d'expression de CD20 et ces molécules cytotoxiques fonctionnent très bien. Malgré une très bonne efficacité du R-CHOP (rituximab couplé à la chimiothérapie CHOP) pour le lymphome non-hodgkinien, et des molécules cytotoxiques pour le lymphome hodgkinien, certains lymphomes sont réfractaires à ces traitements. Depuis plusieurs années, de nombreuses molécules de plus en plus ciblées sont testées dans le traitement des lymphomes : il s'agit par exemple des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI) qui agissent sur les lymphocytes T, et plus récemment les CAR T-cells dont le but est de modifier les lymphocytes T du malade pour mieux reconnaître et attaquer les cellules cancéreuses.

Les immunothérapies (les ICI) permettent une réactivation et une stimulation du système immunitaire du patient afin qu'il puisse lutter contre la tumeur. Contrairement à la chimiothérapie conventionnelle, elles ne tuent pas les cellules saines. Les essais cliniques

NIVINIHO et GATA, conduits par le Lysarc (the Lymphoma Academic Research Organisation) testent ces inhibiteurs de point de contrôle immunitaire chez des patients atteints de lymphomes B (hodgkiniens ou non) et évaluent leur taux de réponse. Mais l'utilisation de ces nouvelles thérapies induit un nouveau type d'effets indésirables : les effets indésirables dysimmunitaires. La détection et l'analyse de ces effets indésirables est primordiale pour garder une balance bénéfice-risque favorable pour le patient.

Dans la première partie de ce travail, nous présenterons le mécanisme d'action des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, les effets indésirables potentiels que les ICI entraînent ainsi que les essais cliniques GATA et NIVINIHO qui les utilisent. Nous nous intéresserons à la méthode d'imputabilité des cas d'événements indésirables graves et à la détection complexe des effets indésirables dysimmunitaires.

La deuxième partie sera consacrée à l'analyse et à la discussion des cas d'effets indésirables dysimmunitaires apparus dans ces deux essais cliniques, en comparaison avec les données de la littérature scientifique.

II. Contexte

1. Mécanisme d'action des immune checkpoint inhibitors (ICI) : anti PD-1 et anti- PDL1

Lors de l'activation d'un lymphocyte T grâce à son récepteur TCR (T-cell receptor), de nombreuses molécules de co-activation et de co-inhibition présentes à la surface du lymphocyte T rentrent en jeu. Les molécules de co-activation permettent une activation complète du lymphocyte T afin qu'il puisse lutter contre la menace présente dans le corps humain (c'est le cas du récepteur CD28). Leur rôle est prépondérant au début de la réaction immunitaire. A l'inverse, les molécules co-inhibitrices permettent de mettre fin à l'activation du lymphocyte T, après qu'il ait joué son rôle. Ces deux types de molécules sont indispensables au bon déroulement de la réaction

immunitaire. La protéine PD-1 (programmed cell death 1) et la protéine CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) sont deux exemples de récepteurs transmembranaires faisant partie des molécules de co-inhibition du lymphocyte T. Le récepteur protéique PD-1 fut découvert et décrit pour la première fois en 1992 (5). Pour permettre l'inhibition du lymphocyte, ce récepteur doit être activé par un ligand, nommé PD-L1 (programmed cell death-ligand 1). Ce ligand est retrouvé sur les cellules présentatrices d'antigènes et se lie au récepteur PD-1 lors de la fin de la réaction immunitaire, afin de freiner l'activité du lymphocyte T et éviter des mécanismes d'auto-immunité. En effet, il a été démontré que des souris déficientes en PD-1 ou PD-L1 étaient sujettes à des maladies auto-immunes alors que cette souche ne développait pas spontanément ce type de maladies (6). Ceci a permis de mettre en évidence l'effet inhibiteur de la voie de signalisation PD-1.

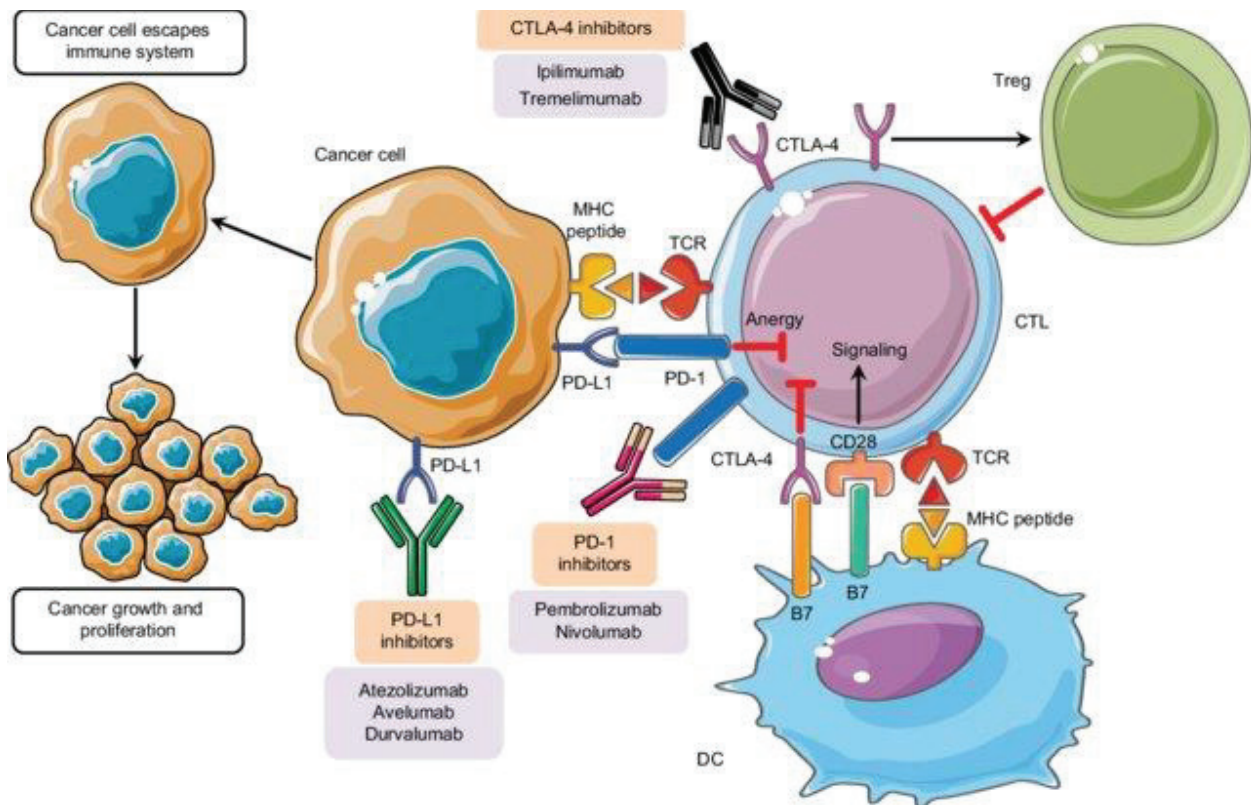


Figure 1 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôles immunitaires (7)

Cependant, de nombreux cancers ont réussi à échapper à ces mécanismes d'immunité. Il a été démontré que les cellules tumorales pouvaient exprimer PD-L1 et ainsi « shunter » le système immunitaire de l'hôte afin de proliférer sans être détruites (7).

C'est pourquoi les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) ont vu le jour. Les ICI sont des anticorps monoclonaux qui bloquent le récepteur PD-1 présent sur le lymphocyte T (anti PD-1), ou le ligand PD-L1 présent au niveau des cellules cancéreuses (anti PD-L1). Grâce à ces thérapies, la voie de signalisation est inhibée et le lymphocyte T est de nouveau capable de lutter contre les cellules cancéreuses.

Dans l'essai clinique NIVINIHO, un anti PD-1 est testé : le nivolumab. Commercialisé en Europe en 2015 dans le traitement du mélanome avancé, il a désormais l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un certain nombre de cancers : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules, Carcinome à Cellules Rénales, Lymphome de Hogkin classique... Dans le cas de GATA, c'est un anti PD-L1 qui est testé : l'atezolizumab. Il a reçu l'AMM en 2017 et est indiqué dans un certain nombre de cancers, mais n'a pas d'indication dans les lymphomes.

2. Événement indésirable lié au système immunitaire ou immune-related adverse event (irAE)

a) Mécanismes d'action potentiels des ICI

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ont l'avantage de ne pas engendrer d'activité cytotoxique sur les cellules. Cependant, de par leur activité modulatrice sur le système immunitaire, les ICI perturbent l'homéostasie et la tolérance du soi. Ils induisent fréquemment des événements indésirables liés au système immunitaire ou immune-related adverse event (irAE). Les mécanismes de ces irAEs ne sont, pour l'instant, pas connus, mais deux hypothèses sont avancées (8). Le premier mécanisme serait un mécanisme « on target ». Lors de la réactivation lymphocytaire T par les ICI, les lymphocytes T induiraient une réaction contre les

antigènes (Ag) associés à la tumeur mais aussi contre certains Ag de tumeur présents sur les tissus normaux. L'effet est dit « on target » puisqu'il cible bien les bons Ag.

L'autre mécanisme en question est le mécanisme « off target ». Les ICI permettraient une inhibition des lymphocytes T régulateurs (lymphocytes Treg) qui jouent un rôle dans la prévention de l'hyperactivation des lymphocytes T effecteurs et dans l'activation des lymphocytes T auto-réactifs, ce qui entraînerait 2 types d'effets :

- L'inhibition des lymphocytes Treg favoriserait l'auto-immunité par une levée d'inhibition des lymphocytes auto-réactifs.
- L'hyperactivation de certains lymphocytes T effecteurs entraînerait une lyse de cellules saines et tumorales et donc un relargage d'auto-Ag, ce qui ferait émerger de nouveaux auto-anticorps.

Les irAEs pourraient aussi être le résultat d'une activation, par les ICI, de lymphocytes Th1 et Th17 qui sécrèteraient de nombreuses molécules (cytokines, interleukines, interféron gamma) pro-inflammatoires, ce qui augmenterait l'activation des lymphocytes T cytotoxiques qui provoqueraient des lésions des tissus sains.

Enfin, il semblerait que le microbiote puisse, lui aussi, avoir un effet sur le développement d'effets indésirables dysimmunitaires. Par exemple, une étude a mise en évidence une corrélation entre la présence de bacteroidetes dans les selles de patients traités par immunothérapie et une diminution de l'incidence des cas de colites (9).

b) Variabilité des irAEs et facteurs de risques

Les irAEs peuvent toucher tous les organes et systèmes. L'inhibition de la voie PD-1 entraînerait (tous grades confondus) en grande proportion des effets indésirables cutanés, mais aussi gastro-intestinaux (colites), pulmonaires (pneumonites), hépatiques (hépatites) et endocriniens (hypothyroïdies, hypophysites). D'autres systèmes ou organes sont touchés (en plus faible proportion) comme le pancréas, le cœur, les reins... Selon une revue systématique et une méta-analyse publiée dans le BMJ (British Medical Journal) sur treize essais cliniques englobant plus de

six mille patients, l'incidence des cas de fatigue et de diarrhées dans les bras anti PD-1/anti PD-L1 est élevée mais similaire aux bras contrôles (10). Cette étude met aussi en exergue un manque de report des cas d'irAEs musculo-squelettiques (arthralgie, douleurs musculo-squelettiques et dans le dos, myalgies ...), plus nombreux qu'il n'y paraît. Ces événements dysimmunitaires peuvent apparaître rapidement (quelques minutes après le début de la perfusion) mais ils peuvent aussi apparaître plusieurs mois après l'arrêt du traitement et induire des maladies auto-immunes. Couey et al. (11) ont effectué une revue systématique de la littérature des cas d'irAEs retardés qu'ils ont nommé DIRE (delayed immune-related events). Ces DIRE ont été diagnostiqués entre 3 et 28 mois après l'arrêt de l'immunothérapie, avec un temps médian de 6 mois après l'arrêt du traitement. Ces événements retardés peuvent être, en partie, expliqués par une étude de phase I menée par Brahmer et al. (12) qui a montré que même lorsque les taux sériques d'anticorps anti PD-1 devenaient indétectables, des concentrations suffisantes persistaient pour maintenir l'occupation des récepteurs PD-1 plusieurs mois après la dernière administration d'anti PD-1. Par exemple, une administration d'anti PD-1 à J0 entraîne une occupation des récepteurs PD-1 pendant plus de 200 jours, alors que la demi-vie sérique de l'anti PD-1 est seulement de 12 à 20 jours. C'est pourquoi le suivi des patients est très important lors de l'utilisation d'ICI, de par cette occupation prolongée des récepteurs PD-1 et donc un risque retardé d'événements dysimmunitaires.

Enfin, les durées des irAEs sont très variables et s'étendent de quelques heures à plusieurs mois et peuvent nécessiter un arrêt de l'ICI, l'utilisation de corticostéroïdes ou d'immunosuppresseurs plus puissants en cas de cortico-résistance, tels que les anti-TNF α (facteur de nécrose tumorale α), l'azathioprine ou encore le mycophénolate mofétil. Malgré l'utilisation fréquente de corticoïdes, ces derniers n'auraient pas d'effet sur la réponse au traitement, ni sur la survie globale (13) (14), sauf si les corticoïdes sont utilisés à forte dose (plus de 10mg/jour) lors de la période d'initiation aux ICI (avant le blocage de la voie PD-1) (15) (16). C'est pourquoi l'utilisation de corticoïdes doit être évitée durant le début de l'immunothérapie, car ils pourraient empêcher la cascade immunitaire, c'est-à-dire empêcher une réaction immunitaire efficace.

Étant donné la complexité des mécanismes impliqués dans les effets indésirables dysimmunitaires, de nombreuses études sont menées afin d'estimer les facteurs de risques

potentiels d'irAEs. Selon Owen et al. l'incidence des irAEs ne serait pas influencée par l'âge du patient, ni par son score ECOG (17). Le score ECOG, défini par l'Eastern Cooperative Oncology Group, permet d'évaluer l'état de santé général du patient, ainsi que son aptitude à effectuer les activités du quotidien. De plus, une méta-analyse a démontré que l'incidence moyenne des irAEs (quel que soit le grade) n'était pas corrélée au type de cancer (18). Il n'y aurait pas non plus de corrélation avec l'augmentation des doses d'un même médicament.

L'incidence des irAEs serait, par contre, influencée par le médicament utilisé. En effet, d'après cette étude, le nivolumab et globalement les anti PD-1, entraîneraient plus d'événements dysimmunitaires que les anti PD-L1.

Autre question clé dans le domaine de l'immunothérapie : la corrélation entre la survenue d'irAEs et l'efficacité du traitement. La survenue d'irAEs serait prédictive d'une efficacité du traitement, car cela signifierait que le corps réagit aux ICI. Cette question fait débat, et les résultats ne sont pas unanimes. De nombreux critères ont été étudiés, tels que la survie sans progression (SSP), le taux de réponse objective (TRO), mais c'est la survie globale (SG) qui est le critère le plus utilisé. Beaucoup d'études s'accordent à dire que la survie globale des personnes qui subissent des irAEs serait augmentée par rapport aux personnes n'en subissant pas (16) (19) (20) (21). Quelques études montrent que la survie globale est inchangée entre les populations subissant ou non ces événements dysimmunitaires, mais les seuls articles trouvés concernaient l'ipilimumab (anti-CTLA4) (22) (23). De plus, beaucoup d'articles évoquent une possible corrélation entre le type d'irAEs et une meilleure efficacité du traitement. Les irAEs cutanés et endocriniens ont été associés à un meilleur pronostic dans plusieurs études (16) (20) (21). Mais la relation entre les irAEs de type gastro-intestinaux, hépatiques et pulmonaires et l'efficacité du traitement ne semble pas claire (16) (20). Il est important de souligner que la plupart des articles qui ont évalué une corrélation entre la survenue d'irAEs et l'efficacité du traitement étaient basés sur des études rétrospectives, avec un faible nombre de patients ; ce qui a pu entraîner de nombreux biais.

De par la complexité et l'étendue des systèmes touchés, il existe une réelle difficulté à diagnostiquer les irAEs. En effet, malgré les nombreux tests d'imagerie et de biologie disponibles de nos jours, ces tests ne prouvent pas la cause immunitaire dans la plupart des cas. C'est

pourquoi le diagnostic est souvent un diagnostic d'exclusion. La question étant : comment différencier un effet indésirable dysimmunitaire d'un événement qui n'a pas de cause immunitaire ?

Lorsqu'un patient subit un événement indésirable grave (EIG), le praticien met en place un traitement symptomatique si cela semble justifié. Cependant, il voudra connaître la cause de cet événement, il analysera les antécédents médicaux du patient et ses maladies concomitantes. Si l'événement semble relié au médicament (après exclusion des autres raisons), le praticien va effectuer de nombreuses analyses. Dans la grande majorité des cas, ces tests, comme mentionnés plus haut, ne donneront pas d'informations sur la causalité de l'EIG. En fonction de l'événement, le clinicien pourra, par exemple, mettre le patient sous antibiotiques. La causalité immunitaire sera suspectée dans le cas où l'état du patient ne s'améliorera pas après plusieurs jours d'antibiotiques, signe que l'EIG n'a pas de cause infectieuse. Cette causalité immunitaire est souvent suspectée lorsque le patient se rétablit après plusieurs jours sous corticoïdes. De même qu'une reprise de l'EIG, après ré-administration du médicament, doit alerter sur une cause immunitaire possible. Au vu de la gravité potentielle des irAEs, il y a un besoin rapide d'identification et de traitement approprié, afin d'assurer la sécurité des patients.

3. Biomarqueurs prédictifs de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Les inhibiteurs de points de contrôles immunitaires ont une efficacité non négligeable. En effet, une méta-analyse a montré qu'une proportion plus élevée de patients ont des réponses durables aux ICI qu'à d'autres classes de médicaments (25% *contre* 11%) (24). Cependant, cette efficacité reste assez faible.

De nouveaux biomarqueurs découverts récemment semblent expliquer, du moins en partie, la réponse clinique à l'immunothérapie. Tout d'abord, le microenvironnement tumoral pourrait avoir un rôle important dans la réponse aux ICI. En effet, un microenvironnement composé d'une

infiltration importante de lymphocytes T et d'une forte expression de cytokines serait un modèle de « tumeur chaude » alors qu'un faible infiltrat immunitaire correspondrait à un modèle de « tumeur froide ». De par l'importante colonisation immunitaire dans les tumeurs chaudes, les ICI seraient plutôt efficaces, puisqu'ils agiraient sur un grand nombre de lymphocytes T. Et les tumeurs « froides », c'est-à-dire peu infiltrées, y seraient insensibles (25). Grâce à la découverte de ce modèle, de nouvelles options thérapeutiques voient le jour, telles que les virus oncolytiques. Ces virus permettraient de passer d'une tumeur « froide » à une tumeur « chaude » en induisant une immunité anti-tumorale et en augmentant l'infiltration des cellules immunitaires. Par conséquent, la sensibilité des patients au traitement par ICI serait meilleure (26). Il existe un autre type de biomarqueur : la charge de mutation tumorale (tumor mutational burden : TMB). Les tumeurs présentant des TMB élevé sont des tumeurs instables qui présentent plus de néo-antigènes que les tumeurs à TMB faible. La capacité d'une tumeur à générer des néo-Ag facilite sa reconnaissance par le système immunitaire, ce qui rend ces cancers plus susceptibles de répondre aux thérapies par ICI (25). Une analyse rétrospective a montré qu'un TMB élevé traité avec un anti PD-1 ou anti PD-L1 avait une amélioration statistiquement significative de sa survie sans progression (SSP) et de sa survie globale (SG) par rapport à un TMB faible traité par le même type de traitements (27). Cependant, le TMB n'explique pas tout, puisque certaines tumeurs à TMB faible répondraient aux traitements alors que des TMB élevé ne répondraient pas.

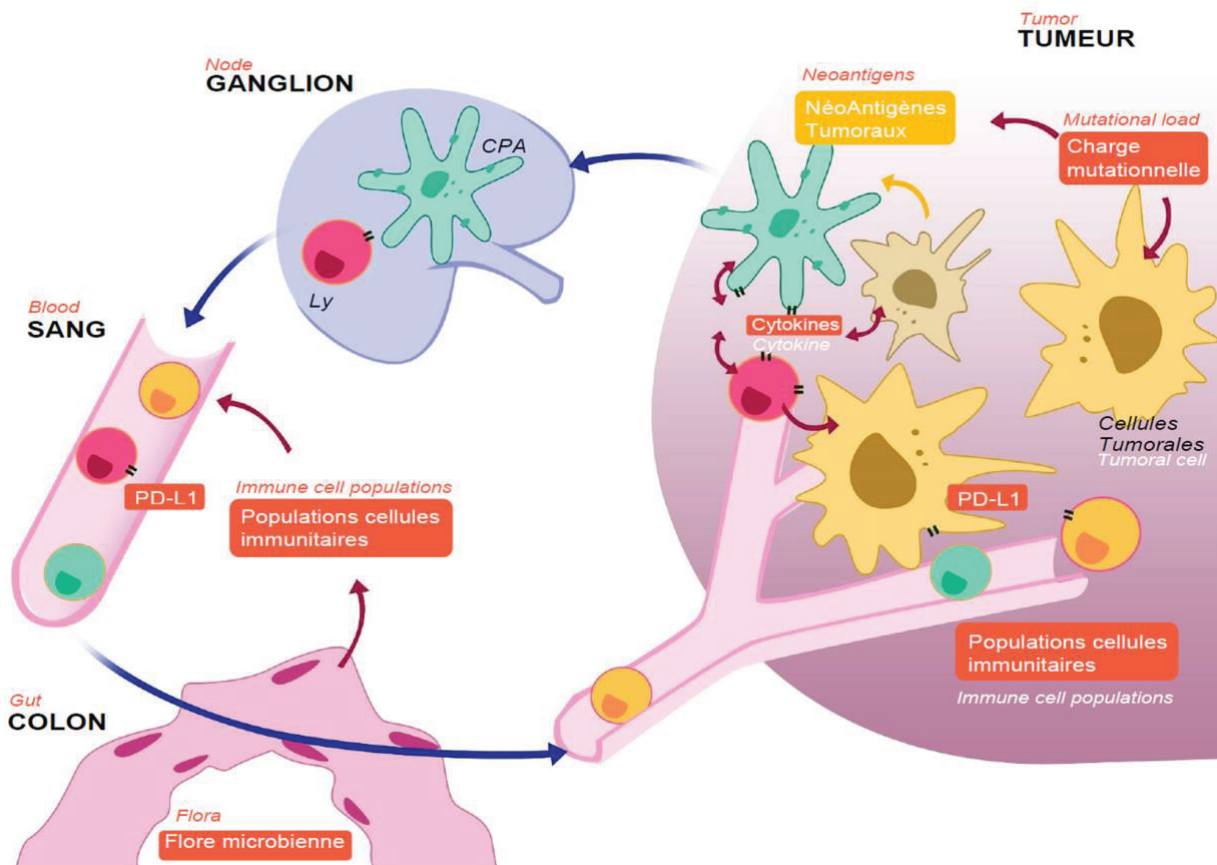


Figure 2 : Biomarqueurs prédictifs de réponse aux ICI lors de la réaction immunitaire antitumorale (29)

Enfin, le microbiote semble être un biomarqueur prédictif de la réponse clinique aux ICI, même si le mécanisme est incompris pour le moment. Des études sur des souris ont montré que les souris répondaient moins bien aux ICI après destruction de leur microbiote (par antibiothérapie) (28). Le genre bactérien *Bifidobacterium* ayant été identifié comme conférant une meilleure réponse aux immunothérapies ainsi qu'une résistance innée aux tumeurs. Des phénomènes de mimétisme moléculaire pourraient expliquer la meilleure réponse clinique des patients possédant un microbiote enrichi. En effet, il semblerait que les bactéries commensales puissent avoir des motifs antigéniques communs aux néo antigènes tumoraux ce qui expliquerait une meilleure réponse immunitaire tumorale. De plus, il pourrait exister une réactivité croisée entre les néo antigènes tumoraux et les antigènes bactériens ou viraux déjà rencontrés.

III. Méthodes

1. Présentation des essais cliniques NIVINIHO et GATA

a) Essai clinique NIVINIHO

L'essai clinique NIVINIHO est une étude prospective de phase II utilisant le nivolumab (anticorps anti PD-1) chez les patients âgés de 61 ans et plus, atteints du lymphome de Hodgkin classique et dans des conditions médicales coexistantes.

Chaque cycle dure quatorze jours, et le nivolumab est administré chaque premier jour de cycle. Après la période d'induction, correspondant à 6 cycles, la réponse clinique du patient est évaluée par PET-scan (Tomographie par émission de positrons qui permet l'évaluation de la réponse métabolique) et CT-scan (computed tomography qui permet l'évaluation de la réponse radiologique).

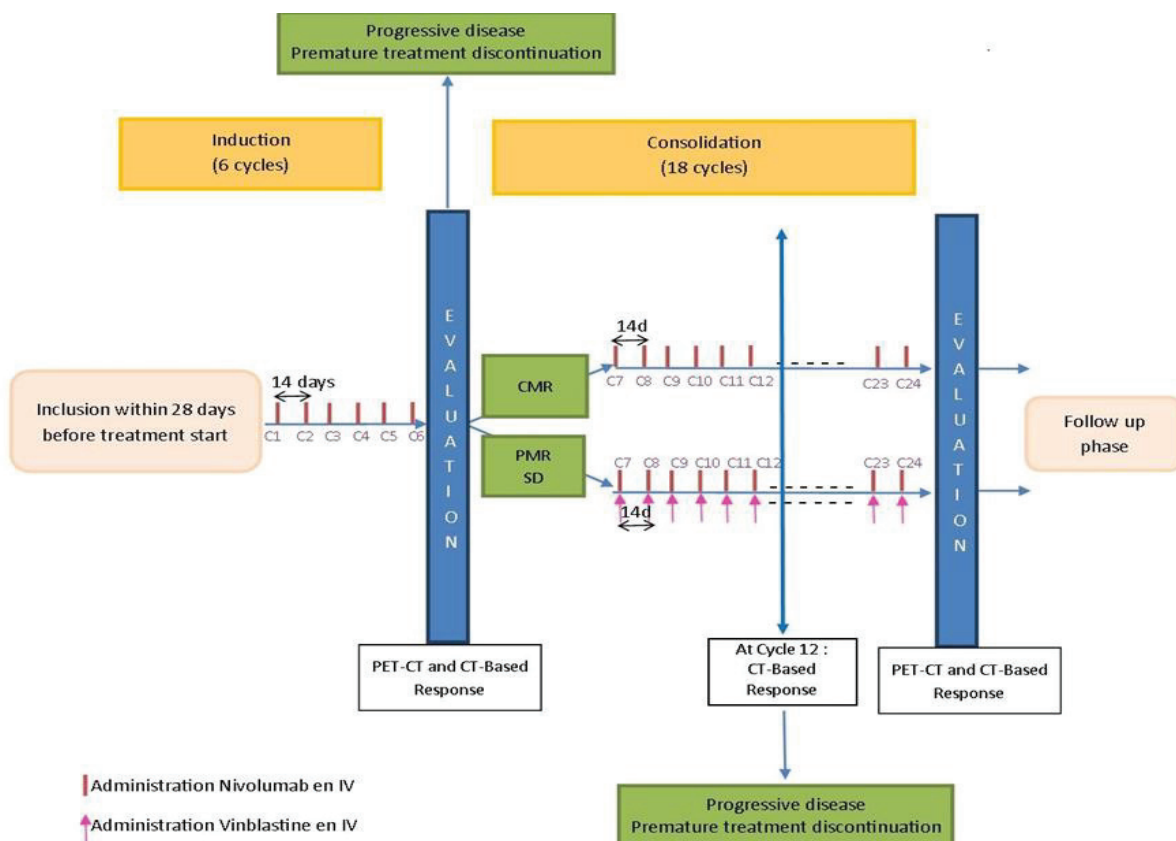


Figure 3 : design de l'étude clinique de phase II : NIVINIHO

Si la maladie du patient progresse, il sortira de l'essai. Si son lymphome est stable ou s'il a une réponse, le patient rentre dans une période de consolidation de 18 cycles. Une réponse métabolique complète entraînera une consolidation avec des cycles identiques aux cycles d'induction. Une réponse métabolique partielle ou une maladie stable entraîneront une consolidation avec, en plus du nivolumab, l'injection de vinblastine chaque premier jour de cycle. Une évaluation de la réponse du lymphome sera également effectuée à la fin du cycle 12, et les personnes en progression sortiront de l'étude. Enfin, une dernière évaluation est faite à la fin de l'essai, après les 24 cycles totaux. Ensuite, le patient rentre en période de follow-up où il sera vu tous les trois mois pendant deux ans, puis tous les six mois. Soixante-quatre patients ont été inclus, avec une hypothèse de cinquante-six patients évaluable (en supposant un taux d'abandon de 15%).

Le critère de jugement principal de NIVINIHO est l'évaluation du taux de réponse métabolique complète selon la classification de Lugano 2014 (échelle de Deauville 1 – 3) sur la base d'un examen complet à la fin du traitement. Les critères de jugement secondaires sont l'évaluation de la faisabilité du protocole lors de la bonne adhérence à ce dernier, l'évaluation du profil de sécurité du nivolumab seul ou en association avec la vinblastine, l'évaluation de la survie sans progression, de la survie globale, et de la survie sans événement. Enfin, l'évaluation du taux de réponse métabolique complète à la fin de l'induction et la réalisation d'un programme d'évaluation gériatrique sont aussi des critères de jugement secondaires. Les objectifs exploratoires permettront de comprendre le contexte immunitaire dans le lymphome de Hodgkin, en termes de phénotype et de statut d'activation des cellules immunitaires infiltrantes de la tumeur, de définir la dynamique immunitaire du lymphome de Hodgkin avant et après anti PD-1, et l'impact possible de la vinblastine (lors de son ajout). Le but étant de pouvoir corréler les contextes immunitaires spécifiques et la dynamique immunitaire avec l'efficacité et la survie des anti PD-1.

b) Essai clinique GATA

L'essai clinique GATA est une étude de phase II évaluant la combinaison de l'atezolizumab, du venetoclax et de l'obinutuzumab pour les lymphomes en rechute ou réfractaires.

L'objectif principal de l'étude est l'évaluation de l'activité contre le lymphome de la combinaison de l'atezolizumab (anti PD-L1), du venetoclax (inhibiteur de la protéine BCL-2) et de l'anticorps monoclonal anti-CD20 (obinutuzumab) dans trois cohortes différentes :

- La cohorte 1 rassemble des patients atteints de lymphomes folliculaires réfractaires ou en rechute, composée de 58 patients.
- La cohorte 2 regroupe les patients atteints de lymphomes agressifs récidivants ou réfractaires (lymphome B diffus à grandes cellules), elle regroupe 58 patients.
- Enfin, la cohorte 3 est composée de patients atteints de lymphomes indolents récidivants ou réfractaires (lymphome de la zone marginale et lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses). Cette cohorte regroupe les iNHL (lymphomes indolents non hodgkiniens) avec 20 patients.

L'étude GATA est découpée en deux phases de traitement : l'induction et la maintenance. L'induction dure six mois, elle est composée de huit cycles de trois semaines. La maintenance dure 1 an et est composée de 16 cycles. Le premier cycle de l'induction est différent des autres. En effet, pendant ce premier cycle, le patient reçoit trois administrations d'obinutuzumab : au jour 1, au jour 8 et au jour 15 alors que lors des cycles suivants, l'obinutuzumab sera administré seulement lors du premier jour. L'atezolizumab est administré au patient lors du deuxième jour de chaque cycle. Enfin, le venetoclax est pris oralement par le patient dès le jour 8 du premier cycle, puis il sera pris de façon journalière jusqu'à la fin de l'étude. Les cohortes 1 et 2 prennent une dose établie de 800mg/j de venetoclax alors que la cohorte 3 fait une escalade de dose de venetoclax chaque semaine jusqu'à arriver à 800mg/j.

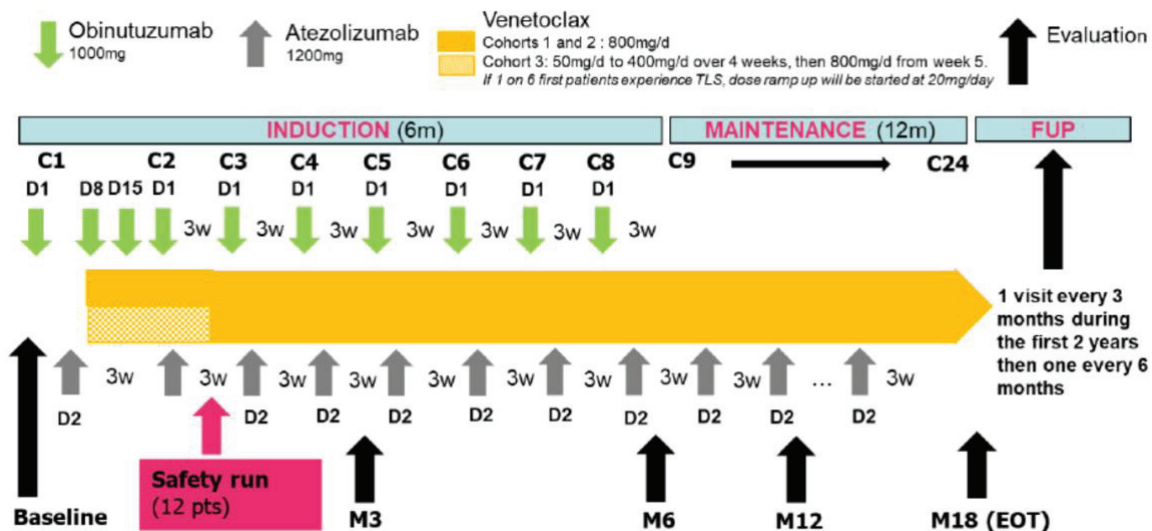


Figure 4 : design de l'étude clinique de phase II : GATA

L'évaluation de la réponse aux traitements sera faite après 3 mois, 6 mois, 12 mois de traitement et à la fin de l'étude ; c'est-à-dire au bout de 18 mois si le patient a répondu ou lors de l'arrêt des traitements si le patient rechute. L'évaluation de la réponse est faite selon un PET-scan pour les deux premières cohortes et par CT-scan pour la troisième cohorte. Enfin, la période de follow-up permettra d'avoir un suivi du patient tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois.

Le critère de jugement principal de cette étude est l'évaluation du taux de réponse métabolique global selon les critères de Lugano 2014 (basé sur un PET-scan) pour les cohortes 1 et 2 à la fin de l'induction (après 6 mois) alors que le critère de jugement principal de la cohorte 3 est l'évaluation par CT-scan du taux de réponse global à la fin de l'induction, selon les critères de Lugano 2014. Les critères de jugement secondaires sont nombreux et listés ci-dessous :

- Évaluer la sécurité et la tolérance de la combinaison des traitements dans les lymphomes B en rechute ou réfractaires
- Évaluer l'efficacité de la combinaison notamment par l'évaluation de la SSP, de la SG, de la durée de réponse, du taux de réponse métabolique global et du taux de réponse global après 3 mois et après 18 mois selon les critères de Lugano 2014
- Évaluer l'efficacité de la combinaison en évaluant la meilleure réponse durant la période de traitement en accord avec les critères de réponse de Lugano 2014

- Évaluer l'efficacité à long terme (cancer secondaire, maladie dysimmunitaire)

Enfin, les objectifs exploratoires de l'étude sont :

- L'évaluation du taux de réponse métabolique global après 3 mois et 6 mois selon le LYRIC (LYmphoma Response Immunomodulatory therapy Criteria)
- L'évaluation de l'impact de la quantité et de la qualité des sous-ensembles de cellules immunitaires infiltrant les tumeurs (cellules T, NK et myéloïdes), ainsi que la composition et l'organisation de la matrice extracellulaire sur la réponse clinique
- La comparaison des niches des lymphomes ganglionnaires et des lymphomes de la moelle osseuse
- D'identifier les biomarqueurs circulants liés au nombre de cellules immunitaires et à leur statut d'activation (cellules T, NK et myéloïdes) en relation avec l'étude de l'évolution clonale des tumeurs par ADNc (acide désoxyribonucléique complémentaire).
- L'étude du rôle du PD-L1 en tant que biomarqueur dans le sang périphérique
- L'impact de l'inhibition du PD-L1 sur la fonction NK in vivo et in vitro.

2. Imputabilité des cas d'EIG par la méthode BEGAUD et mise en évidence des cas dysimmunitaires

Tous les cas d'événements indésirables graves (EIG) ou SAE (serious adverse events) recueillis et analysés sont les cas initiaux survenus dès l'inclusion du premier patient dans chaque étude : le 12 février 2018 pour GATA et le 30 août 2018 pour NIVINIHO, et ce jusqu'au 31 mai 2020. Les cas d'AESI (adverse events of special interest ou événements indésirables d'intérêt particulier) ont aussi été analysés. Les AESI sont les effets indésirables graves et non graves sur lesquels une attention particulière est portée car ils sont connus pour être des EI provoqués par la molécule étudiée. Par conséquent, ils sont différents entre chaque essai clinique. Dans NIVINIHO et GATA, les AESI sont des EI dysimmunitaires non graves liés au traitement par les investigateurs.

Ensuite, les informations complémentaires de suivi concernant ces cas ont été récupérées jusqu'au 30 juin 2020. Chaque source d'information (formulaire de rapport initial, informations

complémentaires ou « queries », compte-rendu d'hospitalisation ou encore formulaire de suivi) a été analysée. Lorsque les informations étaient peu nombreuses, un accès à l'eCRF (electronic case report form ou cahier d'observation du patient) a permis de recueillir plus de précisions sur certains patients. Enfin, des queries supplémentaires ciblées sur les cas suspectés dysimmunitaires ont été envoyées aux centres afin d'améliorer l'analyse.

L'imputabilité de chaque cas (EIG), a été évaluée grâce à la méthode BEGAUD. La méthode BEGAUD est la méthode française d'imputabilité qui est utilisée notamment par les CRPV (Centre Régionaux de Pharmacovigilance) (29).

Cette méthode permet d'estimer si l'événement indésirable est relié ou non à la prise d'un médicament. En effet, de nombreux autres facteurs peuvent être responsables d'une aggravation de l'état de santé ; tels que des maladies ou des traitements concomitants, le lymphome du patient et sa progression, et globalement l'état de santé fragile des patients. C'est pourquoi il est primordial de rechercher la cause de l'événement et de dissocier ce qui est dû au médicament de ce qui ne l'est pas.

Les AESI n'ont pas été évalués car il s'agit déjà d'EI dysimmunitaires non graves reliés aux médicaments.

L'imputabilité globale d'un cas repose sur l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque. L'imputabilité extrinsèque correspond à une cotation des données bibliographiques. Elle est définie par un score qui permet de rendre compte du nombre de publications scientifiques qui relie le médicament et l'effet indésirable. Dans ce travail, seule l'imputabilité intrinsèque a été utilisée pour l'analyse des cas. De plus, des recherches bibliographiques ont été effectuées.

Pour évaluer l'imputabilité intrinsèque d'un EIG, il faut prendre en compte le score chronologique et le score sémiologique.

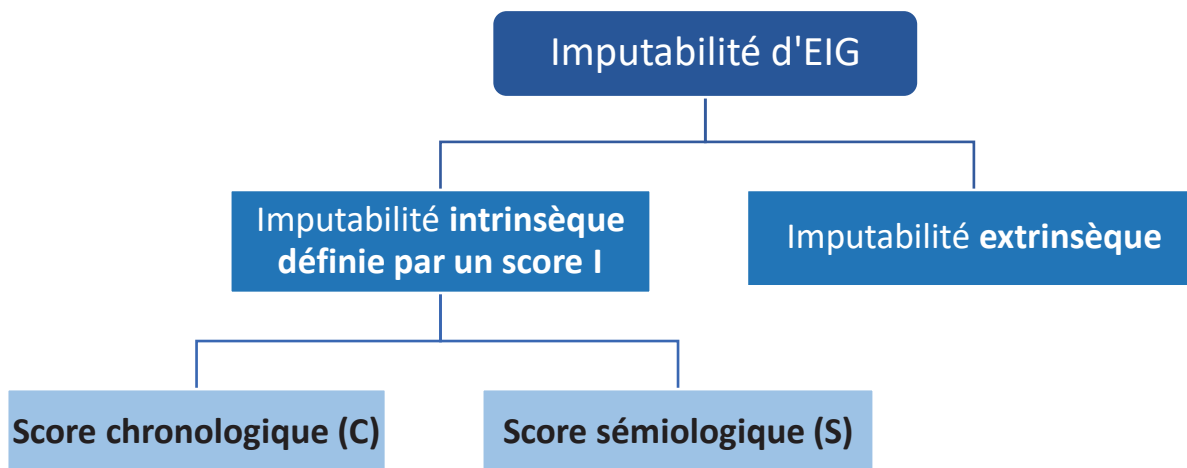


Figure 5 : Évaluation de l'imputabilité selon la méthode BEGAUD

Le score chronologique est calculé grâce à 3 critères chronologiques qui sont :

Critères chronologiques	
Délai de survenue	Très suggestif (ex : choc anaphylactique)
	Incompatible (délai insuffisant, effet avant la prise de médicament)
	Compatible (tous les autres cas)
Evolution de l'effet indésirable à l'arrêt du médicament (<i>dechallenge</i>)	Suggestive (régression à l'arrêt)
	Non concluante (régression retardée, favorisée par un traitement, recul insuffisant, évolution inconnue, médicament poursuivi, lésions irréversibles ou décès)
	Non suggestive (absence de régression d'un événement réversible, régression malgré la poursuite du médicament)
Nouvelle administration du médicament (<i>rechallenge</i>)	Positive (récidive de l'événement à la réintroduction) = R+
	Non faite = R0
	Négative (absence de récurrence de l'événement à la réintroduction) = R-

Tableau 1 : Critères définissant l'imputabilité chronologique d'un médicament

Le délai de survenue de l'EIG par rapport à la prise du médicament : un événement apparaissant avant la première prise du médicament aura un délai incompatible. Au contraire, un événement arrivant dans les minutes suivant l'injection du médicament aura une chronologie très suggestive (type choc anaphylactique ou réaction lors de l'injection). Mais la majorité des cas a un délai de survenue compatible car ils apparaissent après l'injection du médicament mais dans un délai plus ou moins long compte tenu de l'hétérogénéité des chronologies dans ce type d'événement.

L'évolution de l'EIG après arrêt du médicament (dechallenge) : Afin de voir la liaison entre le médicament et l'événement, il convient de voir la réaction du patient après retrait de ce même médicament. Si l'événement régresse après arrêt du médicament, l'évolution sera suggestive alors que si l'événement met du temps à régresser après arrêt, ne régresse pas ou seulement grâce à un traitement correcteur (antibiotiques par exemple) ; l'évolution sera non concluante. Dans le cas particulier des irAE, l'existence d'une guérison sous corticoïdes est une particularité de leur prise en charge. C'est pourquoi en cas de régression avec prise de corticoïdes l'évolution sera considérée comme suggestive. Enfin l'évolution est non suggestive lorsqu'elle n'est pas logiquement corrélée avec le médicament.

La ré-administration du médicament (rechallenge) : le rechallenge est rarement effectué, puisqu'il n'est pas éthique de réintroduire le médicament qui a pu provoquer l'irAE et qui pourrait le provoquer de nouveau. Lorsque la ré-administration est faite, c'est le plus souvent car l'EIG n'était pas très grave ou probablement non relié au médicament. Lorsque le re-challenge est fait et que l'événement récidive (R+) ; les chances que l'EIG soit relié au médicament sont fortes. Souvent, la ré-administration n'est pas faite ou n'est pas évaluable (R0). Enfin la ré-administration peut être faite sans récurrence de l'événement (R-).

Grâce à tous ces critères, le score d'imputabilité chronologique va pouvoir être calculé. Il sera de C0 si la chronologie est incompatible et pourra aller jusqu'à C3 si la chronologie est vraisemblable. C1 étant une chronologie qualifiée de douteuse et C2 de plausible.

	Délai de survenue :	Très suggestif			Compatible			Incompatible
	Rechallenge :	R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Evolution	Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
	Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
	Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C0	C0

Tableau 2 : Evaluation du score d'imputabilité chronologique en fonction des 3 critères chronologiques

Le score sémiologique est calculé grâce à 4 critères qui sont les suivants :

Critères sémiologiques	
Explication pharmacodynamique	Évocateur du rôle du médicament (de par le mécanisme d'action) ou facteur favorisant (contexte, antécédents)
Facteurs favorisants	
Diagnostics différentiels possibles (recherche de pathogènes, d'envahissement tumoral)	Non Oui
Examens complémentaires de laboratoire prouvant la cause médicamenteuse	Positif (L+) Non fait (L0) Négatif (L-)

Tableau 3 : Critères définissant l'imputabilité sémiologique d'un médicament

De plus, tous les cas ont été analysés afin de déterminer si l'EIG avait une étiologie dysimmunitaire. La causalité immunitaire est difficile voire impossible à prouver. C'est le plus souvent un diagnostic d'exclusion qui est effectué. Les recherches sur les antécédents du patient, ses maladies et ses traitements concomitants sont importantes. Il faut pouvoir exclure une possible cause infectieuse qui sera mise en évidence par de nombreux tests biologiques (cultures, sérologies...) mais il faut aussi pouvoir exclure les envahissements et la progression du lymphome que l'on peut voir par examens d'imagerie. Enfin, l'amélioration (ou non) du patient sous corticoïdes est un critère majeur.

L'application de l'IGR (Institut Gustave Roussy) (30) possède un onglet « immunothérapie » qui résume les diagnostics à évoquer lors de symptômes ou d'anomalies biologiques chez le patient sous immunothérapie, mais aussi les examens à faire ainsi que la prise en charge à réaliser. Cette application doit encore être développée et alimentée en informations, mais elle pourrait devenir un outil indispensable pour les médecins qui travaillent avec les immunothérapies.

Suite à cela, le score d'imputabilité sémiologique va pouvoir être calculé. Il sera de S1 si la sémiologie est douteuse et pourra aller jusqu'à S3 si la sémiologie est vraisemblable. S2 étant une sémiologie plausible.

		Explication pharmacodynamique ou facteur favorisant			Autres situations		
		L+	L0	L-	L+	L0	L-
Diagnostics différentiels	Non	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Oui	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Tableau 4 : Définition du score d'imputabilité sémiologique en fonction des 4 critères

Lorsque les scores chronologiques C et sémiologiques S ont été calculés, le score d'imputabilité intrinsèque I peut être calculé. Le score d'imputabilité I permet de relier l'effet indésirable au médicament. Plus le score est élevé, plus la probabilité d'un lien entre les deux est forte.

		Sémiologie		
		S1	S2	S3
Chronologie	C0	I0	I0	I0
	C1	I1	I1	I2
	C2	I1	I2	I3
	C3	I3	I3	I4

Tableau 5 : Calcul du score d'imputabilité (I) en fonction du score sémiologique (S) et du score chronologique (C)

I4 : imputabilité très vraisemblable, I3 : imputabilité vraisemblable, I2 : imputabilité plausible, I1 : imputabilité douteuse, I0 : imputabilité incompatible

3. Test statistique

Un test exact de Fisher a été effectué afin de voir s'il y a un lien entre la réponse du patient et la survenue irAEs. En effet, le test de Fisher a été utilisé puisqu'il est effectué sur 2 types de variables qualitatives. Pour cela, il a été effectué des exports de l'eCRF des patients, afin d'avoir les réponses de chaque patient à la fin de la phase d'induction.

IV. Résultats

1. Collecte des données et imputabilité des cas

Les 48 événements indésirables graves (EIG) de l'étude NIVINIHO ont été analysés qualitativement. La première étape consistait à les évaluer comme reliés ou non aux médicaments à l'étude. 24 événements ont été considérés comme non reliés aux médicaments. Sur les 24 effets indésirables restants (qui ne sont plus des événements indésirables mais bien des effets indésirables puisqu'ils ont été reliés aux médicaments à l'étude) ; 20 ont été évalués comme d'étiologie dysimmunitaire. Le but était de sélectionner les cas d'effets indésirables graves dysimmunitaires pour les analyser tout particulièrement. Voici l'organigramme qui résume la sélection des cas :

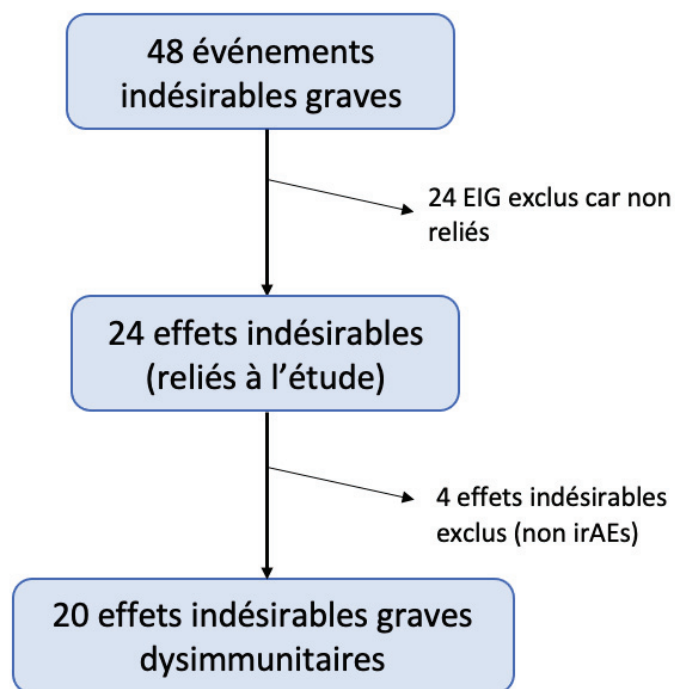


Figure 6 : Organigramme de sélection des cas d'EIG dysimmunitaires de l'étude NIVINIHO

De même pour GATA, les 58 EIG de l'étude ont été analysés afin d'exclure les EIG non reliés aux 3 médicaments à l'étude (24 exclus). L'imputabilité de chaque médicament a été évaluée pour chaque événement indésirable. Parmi les 34 effets indésirables restants, 9 ont été suspectés d'être d'origine dysimmunitaire. Ils ont été analysés avec précision par la suite. Voici l'organigramme qui résume la sélection des cas :

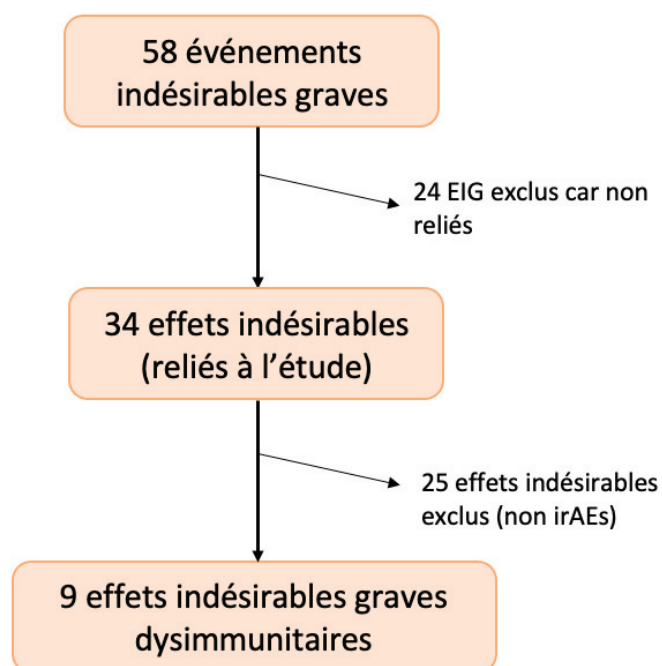


Figure 7 : Organigramme de sélection des cas d'effets indésirables graves dysimmunitaires de l'étude GATA

a) Imputabilité des cas dysimmunitaires de NIVINIHO

Comme expliqué plus haut, chaque imputabilité de cas d'EIG a été évaluée. Le tableau ci-dessous récapitule les différentes imputabilités des cas dysimmunitaires de l'étude NIVINIHO. Au total, 20 EIG sont suspectés d'être dysimmunitaires; dont 2 avec une imputabilité très vraisemblable au nivolumab, 7 avec une imputabilité vraisemblable, 8 avec une imputabilité plausible et enfin 3 cas considérés comme douteux.

Niveaux d'imputabilité	I4 = très vraisemblable	I3 = vraisemblable	I2 = plausible	I1 = douteux	TOTAL
Nombre de cas	2	7	8	3	20

Tableau 6 : classification de l'imputabilité des cas d'évènements indésirables dysimmunitaires au nivolumab dans l'étude NIVINIHO

- **Imputabilité très vraisemblable (I4)**

N° SAE	Réaction du patient	Cycle	Durée du SAE (jours)	Grade	Corticoïdes	Arrêt de traitement ?	Rechallenge positif ?	Score chronologique	Score sémiologique
021	Skin rash	C2	13	2	Oui	Non	Oui	C3 = vraisemblable	S3 = vraisemblable
026	Infusion related reaction	C2	2	3	Oui	Non	Non	C3 = vraisemblable	S3 = vraisemblable

Tableau 7 : caractéristiques des cas d'imputabilités très vraisemblables

Le premier cas d'imputabilité très vraisemblable (SAE 021) est un cas d'éruption cutanée prurigineuse de grade 2 lors du 2^{ème} cycle de traitement. Le patient était apyrétique, sans nausées/vomissements. Il a été mis sous antibiotiques (ceftriaxone et sulfaméthoxazole/triméthoprime) puis lorsque les tests bactériologiques sont revenus négatifs, il fut traité par corticoïdes, antihistaminique et antiparasitaire (atovaquone). L'EIG s'est résolu en 14 jours, mais la réadministration a entraîné une nouvelle éruption cutanée (non grave), de grade 1. L'étiologie dysimmunitaire a été confirmée par l'investigateur.

Le deuxième cas (SAE 026) correspond à une réaction lors de l'injection du nivolumab au 2^{ème} cycle de traitement. Durant la perfusion, le patient a eu de la fièvre, des frissons, ainsi que des diarrhées et des vomissements : il n'a donc pas reçu la totalité de la perfusion. Cet événement s'est résolu suite à la prise de corticoïdes. Il n'y a pas eu d'autres administrations de nivolumab à cause d'autres événements indésirables graves.

- Imputabilité vraisemblable I3

N° SAE	Réaction du patient	Cycle	Durée du SAE (jours)	Grade	Corticoïdes	Arrêt de Traitement ?	Rechallenge positif?	Score chronologique	Score sémiologique
005	Auto-immune colitis	C9	9	3	Oui	Oui		C2 = plausible	S3 = vraisemblable
011	Pancreatic enzymes increased	C16	42	4	Oui	Non	Oui	C3 = vraisemblable	S2 = plausible pour le nivolumab S1 = douteuse pour la vinblastine
014	Immune-mediated hepatitis	C6	114	3	Oui	Oui		C2 = plausible	S3 = vraisemblable
018	Immune-mediated myocarditis	C8	15	3	Oui	Oui		C2 = plausible	S3 = vraisemblable S1 = douteuse pour la vinblastine
019	Encephalitis autoimmune	C5	14	3	Oui	Oui		C2 = plausible	S3 = vraisemblable
027	Immune-mediated pneumonitis	C4	71	4	Oui	Oui		C2 = plausible	S3 = vraisemblable
035	Immune-mediated pneumonitis	C24	38	1	Non	Non (dernier cycle)		C2 = plausible	S3 = vraisemblable S1 = douteuse pour la vinblastine

Tableau 8 : caractéristiques des cas d'imputabilités vraisemblables

Le patient du SAE n°027 a subi une mise en jeu de son pronostic vital (grade 4 sur l'échelle CTCAE /Common Terminology Criteria for Adverse Events : échelle qui permet de qualifier le grade de l'EIG) à cause d'une détresse respiratoire. Lors du diagnostic de son lymphome, il avait déjà des problèmes respiratoires mais ces derniers se sont aggravés après la perfusion de nivolumab au cycle 4. Il ne présentait pas de fièvre, toux ou expectorations. De plus, il était stable sur le plan clinique, son bilan biologique était normal et l'ECG mettait en évidence une fibrillation auriculaire déjà connue. L'angioscanner thoracique ne montrait pas d'embolie pulmonaire mais une pneumopathie droite avec épanchement pleural. Avec une saturation à 90%, il fut placé sous oxygénothérapie à faible débit. Cependant, il n'était pas polypnéique, et n'avait aucun signe de détresse respiratoire aiguë. Un nouveau scanner thoracique fut effectué montrant de multiples foyers de condensation pulmonaire sur l'ensemble du parenchyme, d'allure infectieuse, avec un

épanchement pleural bilatéral prédominant droit. Il fut traité par pipéracilline. Par la suite, d'autres épisodes de dégradation respiratoire eurent lieu, c'est pourquoi il fut placé sous oxygénothérapie à débit variable. La lévofloxacine fut introduite. Il ne présentait pourtant pas d'insuffisance rénale, ni de cytopénie. L'antigénurie pneumocoque était négative. Une sérologie aspergillaire ainsi qu'une recherche d'IgE spécifique de l'aspergillus furent demandées au vu des antécédents d'asthme et de bronchopneumopathie obstructive (BPCO) du patient. Une nouvelle dégradation respiratoire surviendra avec suspicion d'OAP (œdème aigu du poumon) flash avec des pics hypertensifs et des crépitations pulmonaires. L'échographie cardiaque montrera une altération de la FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche) à 35 % au lieu de 67 % deux mois auparavant. Le traitement par diurétiques (furosémide) permettra une amélioration des symptômes et un retour à un faible débit d'oxygénothérapie. Plusieurs autres épisodes d'OAP flash auront lieu malgré le furosémide donné au patient. Une nette diminution de l'oxygénodépendance sera notée, mais une dyspnée à l'effort persistera. Un nouveau scanner thoracique montrera une stabilité des lésions. Les tests bactériologiques effectués (staphylocoque doré et mycobactéries), viraux (CMV, HHV6, influenza, VRS, VZV et métapneumovirus) seront négatifs. De même pour la pneumocystose, l'aspergillose, la légionellose ou autres bactéries intracellulaires. Les nombreuses recherches sur crachats, liquide broncho-alvéolaire, et aspirations bronchiques se révéleront infructueuses. Après une nouvelle dyspnée à l'effort, le patient sera traité par corticothérapie. Le médecin confirmera l'étiologie dysimmunitaire de ce SAE. Le SAE de ce patient se résoudra en 71 jours avec des séquelles visibles sur les examens d'imagerie (qui diminuent progressivement). Le patient sera donc retiré de l'étude.

Le SAE n°035 a été découvert lors d'un CT-scan et d'un PET-scan qui montraient, en premier lieu, une pneumopathie interstitielle diffuse de grade 1. L'investigateur ne savait pas si la cause était d'ordre immunologique (à cause du nivolumab) ou infectieuse. La cause infectieuse a été rapidement écartée après une exploration fonctionnelle normale. Ensuite, le scanner thoraco-abdomino-pelvien a mis en évidence une pneumopathie interstitielle diffuse évoquant en premier lieu une pneumopathie médicamenteuse. Aucun traitement n'a été donné au patient.

L'intitulé « immune-related pneumonitis » montre bien la confirmation de l'étiologie dysimmunitaire par le médecin. Une évaluation de la situation a été effectuée 38 jours après, et les résultats ont montré une régression quasi-complète du syndrome interstitiel sous-pleural bilatéral précédemment visible, ce qui plaide en faveur d'une origine médicamenteuse.

Un patient a enduré une mise en jeu de son pronostic vital (grade 4 sur l'échelle CTCAE) lors du 16^{ème} cycle de traitement, à cause d'une élévation du taux de ses enzymes pancréatiques (SAE 011). En effet, l'amylase était de 206,3 UI/L de sang (les valeurs normales étant de 28 à 100 UI/L) et la lipase était de 380 UI/L de sang alors que les valeurs normales sont de 13 à 60 UI/L. Cet EIG a nécessité l'utilisation de prednisone (1 mg/kg/jour) et a pu se résoudre en 42 jours, sans arrêter le traitement par nivolumab et vinblastine (patient en réponse partielle à la fin du cycle 6). Cependant, l'augmentation des lipases et amylases a recommencé quelques cycles de traitement plus tard (rechallenge positif).

Le SAE 005 correspond à une colite dysimmunitaire de grade 3 durant le 9^{ème} cycle de traitement. La patiente a été hospitalisée pour des diarrhées (plus de 10 selles par jour) avec une perte de 6 kg en 15 jours et une CRP très élevée (216,1 mg/L). Elle ne présentait pas de fièvre. Cette dame n'avait aucun antécédent de maladie auto-immune, ni gastro-intestinale. Lors de l'examen clinique, l'abdomen était souple, indolore, sans masse perçue ni signes de déshydratation. Elle présentait une hyponatrémie et une hypokaliémie à cause des nombreuses diarrhées. Un scanner a été réalisé et ne montrait pas d'épanchement péritonéal, pas d'adénopathies au niveau gastro-intestinal ou pelvien, mais une hépatosplénomégalie modérée et un aspect de colite au niveau du côlon gauche et du rectosigmoïde. Les coprocultures et examens parasitologiques étaient négatifs. Une coloscopie partielle a été effectuée et montrait une rectocolite ulcérée. Enfin, des biopsies colorectales gauches ont montré, elles aussi, une colite diffuse érosive et active compatible avec le diagnostic de colite secondaire au nivolumab. De plus, aucun signe d'infestation par le CMV (cytomégalovirus) n'a été trouvé sur les prélèvements. Après avoir éliminé toutes causes infectieuses ou tumorales, la patiente a été mise sous

méthylprednisolone à 60 mg/jour en intraveineux. Cet EIG a duré 9 jours (temps d'hospitalisation), puis elle a pu rentrer chez elle avec une corticothérapie par voie orale avec une diminution progressive. Cependant, plus d'un mois après la sortie de l'hôpital (lors de la décroissance à 5 mg/jour de corticoïdes), les diarrhées ont récidivé. Il semblerait que la décroissance des corticoïdes fut trop rapide et au vu de la cortico-dépendance de la colite, la posologie a été remontée à 40 mg/jour. Une décroissance plus lente a été prévue. Si la réponse aux corticoïdes n'était pas celle espérée, les médecins envisageaient potentiellement un traitement par anti-TNF α . La patiente a été retirée de l'essai clinique NIVINIHO à cause de ce SAE malgré une réponse métabolique complète.

Le SAE 014 correspond à une hépatite à médiation immunitaire, de grade 3, au 6^{ème} cycle de traitement. En effet, une cholestase aiguë ainsi qu'une cytolyse ont été découvertes chez ce patient. L'ASAT (aspartate aminotransférase) et l'ALAT (alanine aminotransférase), deux enzymes hépatiques, avaient des valeurs très élevées (380 UI/L et 789 UI/L respectivement) alors que les valeurs normales sont inférieures à 50 UI/L. La PAL (phosphatase alcaline) et les GGT (gamma-glutamyltransferase) étaient aussi très élevées (plus de deux fois la valeur normale pour la PAL et presque 8 fois la valeur normale pour les GGT). Enfin, la bilirubine était augmentée (31 μ mol/L au lieu de 20 μ mol/L maximum). Malgré tout, il n'y avait pas d'ictère et le sang était limpide. Des sérologies virales ont été effectuées et étaient négatives pour une infection au VIH (virus de l'immunodéficiência humaine), aux hépatites A, B, C et E, ainsi qu'à l'HSV (virus de l'herpès simplex) de type 1 et 2, au CMV, à l'EBV (Epstein-Barr virus), au VZV (virus de la varicelle-zona) et à l'HHV6 (virus de l'herpès humain de type 6). La recherche de toxoplasmose fut négative, ainsi que la recherche d'Ac anti-nucléaires sériques. Des biopsies du foie ont confirmé le diagnostic d'hépatite aiguë cytolytique dont les aspects étaient compatibles avec une hépatite toxique liée à l'immunothérapie. De plus, il y avait une absence de critères en faveur d'une hépatite auto-immune classique. L'investigateur avait exclu l'hypothèse de l'hépatotoxicité médicamenteuse car la bilirubine totale était inférieure à 2 fois la normale. Après ces nombreuses recherches, le patient a débuté un traitement par prednisone à 85 mg/jour (avec une décroissance progressive de la corticothérapie) qui a permis une diminution de la bilirubine.

Environ 3 mois et demi après, les valeurs d'ASAT et d'ALAT ont fortement diminué (entre 100 et 200 UI/L) mais le patient décèdera d'un choc septique (dû au lymphome). L'EIG ne sera pas résolu à son décès, 114 jours après le début de son hépatite.

Le SAE 019 est le cas d'une patiente ayant souffert d'une encéphalite dysimmunitaire de grade 3 lors du 5^{ème} cycle de traitement. Lors de son arrivée à l'hôpital, les médecins ont appris que la patiente avait développé, depuis 10 jours environ, des troubles cognitifs (troubles de la concentration, désorientation temporo-spatiale et syndrome de persécution), qui s'aggravaient progressivement. Habituellement, elle était autonome, cohérente et orientée. De plus, depuis 3-4 jours, la patiente aurait eu des idées noires (sans facteurs déclenchants) alors qu'elle avait déjà des antécédents de dépression et de tentatives de suicide (par scarification et intoxication médicamenteuse volontaire). Elle a aussi présenté des troubles du comportement alimentaire par vomissements provoqués et a perdu 5 kg en l'espace d'un mois. La patiente a chuté de son lit quelques jours auparavant, sans traumatisme crânien, mais entraînant une possible aggravation de son état après la chute. Elle n'avait pas d'antécédents de maladies auto-immunes, ni de consommation d'alcool. Lors de l'examen, la patiente présentait un tableau d'altération de l'état général avec des troubles de la marche, une hyponatrémie et une CRP = 59 mg/L mais le reste du bilan biologique était normal. La patiente était apyrétique et aucun point d'appel infectieux n'a été découvert. De nombreuses investigations ont été menées pour connaître l'étiologie de l'encéphalite notamment une IRM (imagerie par résonance magnétique), un EEG (électroencéphalogramme), et un scanner qui n'ont montré aucune progression du lymphome, épilepsie, ou anomalies intracrâniennes récentes. Le tracé de l'EEG était pathologique et faisait penser à une encéphalopathie métabolique ou médicamenteuse en première hypothèse. Une ponction lombaire a été effectuée, montrant une hyperprotéinorachie sans germes retrouvés et une absence de cellules malignes. La recherche d'auto-anticorps était revenue négative. Un ECBU (examen cytobactériologique des urines) a montré une leucocyturie sans bactériurie. De plus, des recherches virales et bactériennes ont été effectuées (cultures aérobie, anaérobies et sérologies) et n'ont montré aucune positivité pour le VIH, les hépatites B et C, l'HSV, la VZV ou des entérovirus. Le diagnostic d'exclusion a donc mis en évidence une causalité immunitaire à cette encéphalite (confirmée par l'investigateur). L'événement a duré 14 jours et s'est résolu

sous corticoïdes (retour à l'état basal de la patiente avec un discours cohérent), mais cela a nécessité l'arrêt du nivolumab.

Enfin, le SAE 018 est une myocardite dysimmunitaire de grade 3 apparue durant le cycle 8. Lors de son examen clinique, le patient décrit au médecin une myalgie dans les jambes. L'examen biologique effectué était effectivement anormal avec une CPK (créatine kinase) augmentée (= 1558 UI/L alors que les valeurs normales sont environ égales à 195 UI/L), les troponines T = 838 ng/L (valeurs normales = 14 ng/L) et le N-terminal-proBNP (N-terminal-pro hormone peptide cérébral natriurétique)= 416 ng/L. Une myocardite a donc été suspectée et le patient fut transféré dans le service de cardiologie. Par la suite, l'IRM et l'angioscanner cardiaque ont corroboré le diagnostic de myocardite. Les causes infectieuses ont été écartées, ainsi que les potentiels antécédents de maladies auto-immunes du patient. L'investigateur a confirmé l'étiologie immunitaire de cette myocardite et sa relation avec le nivolumab. Le patient a été traité par corticoïdes (60 mg/jour) ce qui a permis une résolution rapide du critère de gravité (hospitalisation) en 15 jours, mais l'effet indésirable (non grave) durait encore 3 mois après (presque complète régression de la myocardite mais pas de disparition). C'est pourquoi le nivolumab et la vinblastine ont été arrêtés

- Imputabilité plausible I2

N° SAE	Réaction du patient	Cycle	Durée du SAE (jours)	Grade	Corticoïdes	Arrêt de traitement ?	Score chronologique	Score sémiologique
003	Autoimmune hypophysitis	C11	4	3	Oui	Oui (pour le nivolumab)	C2 = plausible	S2 = plausible S1 = douteuse pour la vinblastine
008	Hepatic cytolysis	C3	98	3	Oui	Oui	C2 = plausible	S2 = plausible
015	Pneumonitis hypersensitivity	C1	19 puis décès	5	Oui	Décès	C2 = plausible	S2 = plausible
023	1. Pericarditis 2. Tetraparesis 3. Cardio-respiratory arrest	C15	1. 58 2. 89 3. 6	1. 4 2. 3 3. 4	Oui	Oui	C2 = plausible	S2 = plausible
034	1. Lymphocytic meningitis 2. Pneumonia	Follow up	1. 11 2. 11 (Décès au 11 ^{ème} jour)	1. 5 2. 4	Oui	Traitement déjà arrêté	C2 = plausible	S2 = plausible

Tableau 9 : caractéristiques des cas d'imputabilités plausibles

Le SAE 003 est apparu au cycle 11 lorsque le médecin a observé une légère baisse des enzymes T3 et T4 (triiodothyronine et thyroxine) ; mais surtout une TSH (thyroestimuline) très haute (33.27 mUI/L) alors que les valeurs sont normalement situées entre 0.40 et 3.50 mUI/L. De plus, la TSH avait été dosée 5 mois et 6 mois auparavant (après le 2^{ème} cycle et le 3^{ème} cycle de nivolumab) montrant un taux de TSH normal. Les anticorps anti TPO (thyroperoxydase) et anti-récepteur de la TSH étaient normaux, excluant une auto-immunité au niveau de la thyroïde. L'hypothyroïdie de grade 3 cachait finalement une hypophysite, découverte une semaine après le bilan thyroïdien. En effet, le cortisol sanguin était inférieur à 4 µg/L (VN : 67 - 226 µg/L). L'hospitalisation du patient a duré 4 jours et il a été traité par hydrocortisone et Lévothyrox. L'investigateur a confirmé la cause dysimmunitaire (liée au nivolumab). Par conséquent, il a retiré de façon définitive le nivolumab, mais pas la vinblastine.

La cytolyse hépatique de grade 3 (SAE 008) a été découverte à la fin du cycle 3 (début de l'EIG le 16/04), ce qui a entraîné un report du cycle 4. En effet, lors du bilan biologique du 10/04, l'ASAT = 256 UI/L, l'ALAT = 323 UI/L et la PAL = 236 UI/L alors que les valeurs normales (VN) d'ASAT, d'ALAT et de PAL sont largement inférieures (elles sont notées dans le tableau ci-dessous). Le 16/04, les valeurs ont continué d'augmenter (tableau ci-dessous). Cependant, lors de l'inclusion, le foie était déjà touché par le lymphome, mais les valeurs d'enzymes hépatiques étaient bien moins élevées.

	Valeurs normales	A l'inclusion (27/02)	C2	Fin C3 (10/04)	16/04	24/04 après début des corticoïdes
ASAT (UI/L)	15-40	87	19	256	558	120
ALAT (UI/L)	10-40	156	31	323	796	355
PAL (UI/L)	40-129	356	?	236	321	263

Tableau 10 : tableau récapitulatif des taux d'enzymes hépatiques du patient du SAE 008 de l'étude NIVINIHO par dates

Pourtant, le PET-scan effectué le 2/05 ne montrait pas de progression du lymphome, il montrait même une excellente réponse métabolique partielle avec une persistance de quelques ganglions et d'une lésion hépatique par rapport au PET-scan de l'inclusion. Le patient n'avait pas de facteurs de risques particuliers puisqu'il ne consommait de l'alcool qu'occasionnellement et ne prenait pas de traitements concomitants particuliers, ni de compléments alimentaires diététiques ou à base de plantes. Les causes infectieuses ont été exclues, elles aussi. L'investigateur a fini par penser à une hépatotoxicité médicamenteuse due au nivolumab car la bilirubine conjuguée, l'ASAT et l'ALAT étaient largement supérieures à 2 fois la VN alors qu'elles étaient normales en baseline. Il n'y avait que la bilirubine totale qui n'était pas supérieure au seuil fixé de 2 fois la normale, mais les autres causes ayant été exclues, il ne restait que l'étiologie médicamenteuse à suspecter. De plus, la base de données LiverTox® (31) « fournit des informations actualisées, impartiales et facilement accessibles sur le diagnostic, la cause, la fréquence, les schémas cliniques et la gestion des lésions hépatiques imputables aux

médicaments sur ordonnance et en vente libre et à certains compléments alimentaires et à base de plantes ». Le nivolumab est inscrit dans cette base et il est noté que ce médicament est surtout connu pour faire des hépatotoxicités médicamenteuses avec des lésions de type immunitaire. Les corticoïdes donnés au patient ont permis une résolution de cet EIG le 23/07, c'est-à-dire plus de 3 mois après le début de cette cytolyse hépatique. Ce patient fut retiré de l'essai NIVINIHO.

Le patient du SAE 015 a développé une hypersensibilité pulmonaire suite à la première injection de nivolumab. C'est un patient auquel on avait diagnostiqué un lymphome de Hodgkin malgré un tableau clinique et biologique non typique, un mois avant l'inclusion dans le protocole NIVINIHO. Il avait de nombreuses adénopathies et une forte altération de l'état général avec perte de 10 kg en 4 mois. C'étant un ancien agriculteur qui avait été exposé aux pesticides pendant plus de 10 ans, ancien fumeur (environ 30 paquets années) sevré depuis plus de 20 ans. Il souffrait aussi de fibrillation auriculaire et d'un syndrome coronarien aigu pour lequel on lui avait posé plusieurs stents. Après un scanner thoracique injecté le 07/08/2019, le patient a ressenti des frissons le soir même au domicile (avec une résolution spontanée). Après sa première cure de nivolumab le 9/08/2019, le patient a ressenti de nouveau des frissons ainsi qu'une détresse respiratoire croissante chez lui. Transféré aux urgences, le patient était en fait hypotendu, tachycarde, fébrile et avec une détresse respiratoire aiguë. Il présentait une acidose métabolique compensée, pas de défaillance rénale, ni de troubles électrolytiques. A l'angioscanner thoracique, des plages de verre dépoli diffuses bilatérales ont été observées, mais pas d'embolie pulmonaire. Concernant l'examen cardiologique, les pressions de remplissage étaient normales, la FEVG aussi. L'état respiratoire du patient s'améliorait sous ventilation et avec la prise de furosémide. Il a été mis sous antibiotique et méthylprednisolone. Un nouvel épisode de dégradation respiratoire est survenu pendant la nuit post-hospitalisation ; d'aggravation rapide. Il a été intubé, sédaté et curarisé. L'hypothèse diagnostique était une pneumopathie hypoxémiante compliquée d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Le patient étant immunodéprimé, le Bactrim (sulfaméthoxazole et triméthoprime) a été introduit pour éviter une pneumocystose et une recherche spécifique de ce champignon fut réalisée. Le patient présentera ensuite deux épisodes de dégradation de son hématox. Le premier épisode

s'améliorera par décubitus ventral et le second entraînera la ventilation assistée du patient. 3 épisodes de dégradation hémodynamique suivront, traités par remplissage et introduction de noradrénaline ainsi qu'une dégradation de sa fonction rénale. La méthylprednisolone sera continuée dans l'hypothèse d'une pneumopathie d'hypersensibilité. Les hémocultures reviendront négatives jusqu'au 16 août puis elles mettront en évidence un *Candida albicans* également présent à l'ECBU et dans le LBA (liquide broncho-alvéolaire). Il sera traité par caspofungine (et fluconazole) et changements de cathéters. Dans le LBA, il sera retrouvé un *Stenotrophomonas maltophilia* et *Enterobacter aerogenes*, traités par antibiotiques spécifiques. Les deux PCR (réaction en chaîne par polymérase) à *Pneumocystis* reviendront positives ; le Bactrim sera donc continué. Le patient présentera une nouvelle dégradation respiratoire et hémodynamique, traitée une nouvelle fois par décubitus ventral alors que le patient était encore traité par Bactrim et caspofungine. Les besoins de noradrénaline se feront de plus en plus importants sans amélioration de l'état du patient qui décèdera le 28/08/19 de cette pneumopathie immuno-allergique confirmée par l'investigateur.

Le SAE 023 est un SAE très particulier et compliqué. Lors du 15^{ème} cycle de traitement par nivolumab, le 19/12/2019, le patient est faible et fébrile avec diagnostic de choc septique (dû à une infection au point d'entrée du PIC line). Des antibiotiques sont donnés mais ils sont arrêtés car le patient n'est pas neutropénique et la recherche de pathogènes revient négative. En fait, il sera découvert que le patient a développé une péricardite (**1^{er} SAE déclaré**). Une tamponnade se produit le 20/12/2019, compliquée d'un arrêt cardiorespiratoire. Le drainage effectué en urgence mettra en évidence un liquide stérile, sans aucune cause infectieuse trouvée. De plus, la cytologie sur ce liquide reviendra négative, et il n'existe aucun argument pour une progression du lymphome de Hodgkin. La biopsie péricardique montre des tissus sièges de remaniements inflammatoires aigus riches en polynucléaires neutrophiles. Malgré une possible origine infectieuse, aucun pathogène n'est trouvé c'est pourquoi **l'origine immunoallergique du nivolumab semble être une hypothèse probable**. Quelques jours après, le patient présente une insuffisance rénale aiguë (qui est considérée comme un effet indésirable non grave) sur une probable nécrose tubulaire aiguë à cause de l'arrêt cardiaque. Il sera dialysé durant 15 jours. Le

30/12/2019, les médecins notent l'apparition de tétraparésie flasque, (2^{ème} SAE déclaré) en particulier sur les membres inférieurs, ce qui entraîne un examen par CT-scan cérébral ne montrant pas d'anomalies ni d'atteintes lymphomateuses au cerveau ; la toxicité neurologique du nivolumab est retenue. Le 03/01/2020, le patient sera mis sous corticoïdes.

Le 02/01/2020, le patient développe un bloc auriculo-ventriculaire du 3^{ème} degré avec arrêt circulatoire (3^{ème} SAE déclaré) qui a sûrement été favorisé par une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique qui se compliquera d'un choc septique (4^{ème} SAE déclaré mais non dysimmunitaire car des bactéries ont été retrouvées). Le patient sera traité par antibiotiques pour sa pneumopathie et par amiodarone (Cordarone) et pose de pacemaker pour ses problèmes cardiaques. L'état du patient s'est rapidement amélioré. Le 21/01/2020, il souffre de paresthésie des extrémités et d'ataxie. Le 27/01/2020, un électromyogramme a été effectué et a montré une possible polyneuropathie. Une polyradiculonévrite est suspectée. Le patient se remet de sa paresthésie aux extrémités, le réflexe tendineux revient. Le syndrome de Guillain-Barré est également exclu. Le 23/01/2020, le patient a subi un troisième arrêt cardio-respiratoire (5^{ème} SAE déclaré) précédé de trois épisodes graves d'hypotension, nécessitant un massage cardiaque et deux injections d'adrénaline. Aucune étiologie n'a été trouvée mais ne semble pas être d'origine immunitaire pour ce 5^{ème} SAE.

Le SAE 034 est le même patient que le SAE précédent (SAE 023). Ce patient se présente au service d'accueil des urgences le 17/03/2020 avec de la fièvre, des myalgies diffuses, une toux sèche, mais sans détresse respiratoire. Aucun point d'appel infectieux n'est décelé. Le patient dit avoir des difficultés à s'alimenter à s'hydrater. Un scanner thoracique effectué le même jour montre un infiltrat en verre dépoli multifocal évoquant une bronchopneumopathie virale. Malgré les antécédents de BPCO du patient, les médecins ne trouvent pas d'arguments pour une décompensation de la BPCO. Les résultats biologiques montrent une CRP très augmentée, signe d'un problème inflammatoire mais la procalcitonine est négative, c'est pourquoi l'infection bactérienne semble peu probable. Les PCR virales sont négatives pour le CMV, l'EBV, le zona et l'herpès. Au vu du contexte, 2 PCR SARS-COV2 (coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère) sont effectuées ainsi qu'une PCR multiplex nasopharyngée, lesquelles reviennent

négatives. Un ECBU est effectué mais les urines sont stériles et la toux non productive ne permet pas de faire d'ECBC (examen cyto bactériologique des crachats). Le patient est traité par Tamiflu (oseltamivir) du 17/03 au 18/03, par cefotaxime et par spiramycine du 17/03 au 23/03, par cefepime et spiramycine du 23/03 au 25/03. De plus, le patient aura des doses de Bactrim en IV du 21/03 au 24/03. Enfin, le patient aura une dose de vancomycine le 21/03 devant une hémoculture positive à une bactérie cocci gram positif (et les hémocultures reviendront stériles plus tard). Cependant, les antigénuries à cryptocoques, légionnelles, pneumocoques sont négatives, de même que la sérologie aspergillaire et les BD glucanes (exclusion de la pneumocystose). Le 22/03, le syndrome inflammatoire atteindra son zénith (avec une à CRP = 375 mg/L, alors que le patient est apyrétique). Le même jour, les médecins notent un ralentissement psychomoteur du patient et ses gaz du sang mettront en évidence une acidose respiratoire mais sans argument pour une décompensation de la BPCO. L'état respiratoire du patient se dégrade et il développera une oxygénodépendance. Le 25/03, une dégradation neurologique est notée, avec apparition de confusions, et un tableau d'encéphalopathie (myoclonies des membres supérieurs, hypertonie généralisée, majoration des troubles de la vigilance) d'aggravation progressive sur 24h. Un EEG est effectué et une encéphalopathie métabolique ou septique est diagnostiquée. Le scanner et l'IRM ne montrent aucune anomalie ou saignement crânien. Un nouvel EEG est effectué le 27/03 et montre une persistance de l'encéphalopathie. Une ponction lombaire est effectuée et son résultat est en faveur d'une méningite lymphocytaire. Les hémocultures et la cytologie sont normales. Le patient est traité par aciclovir pour la méningite. Après discussion médicale, les docteurs penchent pour une méningite et une pneumopathie toutes deux liées au nivolumab, c'est pourquoi une corticothérapie est introduite à 1 mg/kg le 28/03. Une décision collégiale est prise de ne pas réadmettre ce patient en service de réanimation au vu de ses nombreuses hospitalisations prolongées, ses comorbidités et son AEG en quelques mois (patient en fauteuil roulant). Une dégradation progressive de l'état respiratoire et de l'état neurologique du patient apparaît et il décèdera le 28/03. La méningite lymphocytaire du patient est de grade 5 sur l'échelle CTCAE puisqu'elle a causé son décès et sa pneumonie, de grade 4, sera présente jusqu'à son décès. Malgré une recherche étiologique poussée, aucun germe n'est retrouvé, et c'est pourquoi l'investigateur penche pour une cause dysimmunitaire.

- **Imputabilité douteuse I1**

N° SAE	Réaction du patient	Cycle	Durée du SAE (jours)	Grade	Corticoïdes	Arrêt de traitement ?	Rechallenge positif ?	Score chronologique	Score sémiologique
001	Confusion state	C2	11	2	Oui	Non	Non	C1 = douteuse	S2 = plausible
020	1. Confusion 2. HHV6 encephalitis	1. C7 2. C8	1. 48 2. 18	1. 3 2. 3	Non (ganciclovir)	Oui		C1 = douteuse	S2 = plausible S1 = douteuse pour la vinblastine

Tableau 11 : caractéristiques des cas d'imputabilités douteuses

Le premier SAE de l'étude est celui d'un patient ayant subi plusieurs épisodes de troubles du comportement de grade 2, dont le premier est apparu quelques heures après son traitement par nivolumab. Ces épisodes étaient espacés de plusieurs jours où le patient allait bien. Lors de ces épisodes, il était confus, désorienté, il s'est réveillé lors d'une nuit pour se rendre à des rendez-vous, et il a même uriné sur un radiateur. L'événement est devenu sérieux 9 jours après lorsque le patient a été retrouvé en train de déambuler chez lui sans but, en exprimant des sensations d'étouffement. Le patient a été emmené aux urgences. Il était fébrile à 38,3°C, sans syndrome inflammatoire biologique, ni immunodépression. Les hémocultures étaient stériles et aucun germe n'a été trouvé à l'ECBU et aucun foyer de pneumopathie n'a été découvert. L'examen clinique était sans particularité, sauf du point de vue neurologique puisque le patient ne connaissait plus son nom, sa date de naissance, la date du jour, ni où il était. Il ne présentait aucun déficit moteur ou sensitif. Il ne présentait pas non plus de troubles électrolytiques, de fécalome ni de rétention urinaire. Le scanner cérébral ne montrait aucun argument pour un processus ischémique, hémorragique ou de progression du lymphome. La recherche étiologique n'ayant rien donné, de la méthylprednisolone fut donnée au patient (32 mg/jour pendant 7 jours). L'évolution étant favorable sous corticoïdes en 11 jours, le nivolumab a été repris et la réadministration n'a pas entraîné de nouvelle réaction. La cause immunitaire reste une cause probable.

Le SAE 020 concerne une patiente ayant subi deux EIG de grade 3 sur l'échelle CTCAE : tout d'abord des épisodes de confusion et une encéphalite par réactivation de l'HHV6 (virus de l'herpès humain de type 6). En effet, cette patiente fut sujette à une désorientation importante 2 jours après l'administration de nivolumab ce qui a entraîné une chute à son domicile, et une admission aux urgences. Les troubles hydro-électrolytiques (hyponatrémie et hypokaliémie) découverts lors de son admission furent rapidement corrigés. Les examens d'imagerie faits (scanner cérébral et imagerie par résonance magnétique) étaient normaux mais l'électroencéphalogramme était légèrement ralenti. La radio du pelvis et du rachis n'avait rien montré de particulier, mais il a été découvert une rétention urinaire avec infection à *Escherichia coli* et *Enterococcus faecalis*. La patiente a été sondée et mise sous antibiotiques. La patiente n'avait pas de trouble du transit, et l'examen neurologique était normal. Cependant, malgré une légère amélioration de la confusion de la patiente, cette confusion persistait encore 29 jours après sa chute et après traitement de son infection urinaire. L'herpès virus humain de type 6 (HHV6) fut découvert après une ponction lombaire de la patiente. Aucun autre germe n'a été retrouvé sur le liquide céphalorachidien. Après 14 jours de traitement par ganciclovir, la charge virale de l'HHV6 a été divisée par 2 et la confusion de la patiente a disparu. L'étiologie la plus probable à cette encéphalite est une réactivation du virus de l'HHV6 par le nivolumab, avec des symptômes de type confusionnels. La patiente a été retirée de l'essai clinique. Au total, la confusion de la patiente a duré 48 jours, et l'encéphalite a duré 18 jours.

b) Imputabilité des cas dysimmunitaires de GATA

Tout comme pour NIVINIHO, chaque cas d'EIG survenant dans l'étude GATA a été évalué. Voici le récapitulatif des imputabilités des cas suspectés dysimmunitaires. Au total, neuf cas sont suspects, dont 2 avec une imputabilité vraisemblable, 3 avec une imputabilité plausible et enfin 4 cas considérés comme douteux. Aucun cas avec une imputabilité très vraisemblable n'a été mis en évidence.

Niveaux d'imputabilité	I4 = très vraisemblable	I3 = vraisemblable	I2 = plausible	I1= douteux	TOTAL
Nombre de cas	0	2	3	4	9

Tableau 12 : classification de l'imputabilité des cas d'événements indésirables dysimmunitaires liés à l'atezolizumab dans GATA

- **Imputabilité vraisemblable I3**

N° SAE	Réaction du patient	Cycle	Durée du SAE (jours)	Grade	Corticoïdes	Arrêt de traitement ?	Score chronologique	Score sémiologique
039	Colitis	C8	82	3	Oui	Oui	C2 = plausible	S3 = plausible pour l'atezolizumab S2 = douteuse pour les autres
058	Diarrhea	C12	> 300 jours	3	Oui	Oui	C2 = plausible	S3 = vraisemblable pour l'atezolizumab S2 = plausible pour autres

Tableau 13 : caractéristiques des cas d'imputabilités vraisemblables dans GATA

Le SAE 039 correspond à une colite de grade 3, c'est-à-dire une ulcération des muqueuses qui est apparue au cycle n°8. Le patient présentait des vomissements et des diarrhées après sa cure de chimiothérapie. La recherche bactériologique sur le sang et les selles était négative. Il n'y avait pas de leucopénie. L'état du patient s'est amélioré peu à peu sous corticoïdes et il s'est totalement remis de sa colite au bout de 82 jours. Finalement, l'étiologie immunitaire a été retenue par l'investigateur et le patient a été retiré de l'essai.

Le deuxième cas (SAE 058) est un cas de diarrhée. Des symptômes de douleurs abdominales apparaissent chez ce patient, lors du 1^{er} jour du 12^{ème} cycle de traitement (le 17/12/2017). Des diarrhées de grade 2 sur l'échelle CTCAE sont observées et empêchent l'administration du 13^{ème} cycle de traitement. Le bilan biologique du patient montre une CRP augmentée. A la date du 1^{er} jour du 14^{ème} cycle, la diarrhée s'est aggravée et passe au grade 3. Les coprocultures étaient négatives ainsi que la recherche de CMV dans le sang et sur biopsie rectale. La biopsie rectale et la gastroscopie étaient normales. La première colonoscopie a mis en évidence une muqueuse

rectale œdémateuse et la seconde (effectuée un mois après) a montré une colite ulcéreuse. C'est pourquoi les antibiotiques (ceftriaxone, métronidazole) et les traitements symptomatiques (loperamide, racécadotril) n'avaient pas d'effet. Le patient a aussi été traité par supplémentation en potassium étant donné les fortes diarrhées qui ont entraîné une hypokaliémie, ainsi que par nutrition parentérale pour mettre le tractus digestif du patient au repos. L'investigateur a confirmé l'origine immunitaire de cette diarrhée, en incriminant l'atezolizumab. L'évolution a été favorable sous corticoïdes mais l'EIG n'était toujours pas résolu à la fin de l'analyse des eCRF des patients (c'est-à-dire au 30/06/2020). En effet, le patient était toujours traité par corticoïdes malgré l'arrêt des diarrhées.

- **Imputabilité plausible I2**

N° SAE	Réaction du patient	Cycle	Durée du SAE (jours)	Grade	Corti-coïdes	Arrêt de traitement ?	Re challenge positif ?	Score chronologique	Score sémiologique
022	Autoimmune colitis	C5	6	2	Oui	Non	Non	C1 = douteuse	S3 = vraisemblable pour l'atezolizumab S1 = douteuse pour les autres
030	Autoimmune pancreatitis	C5	28	2	Non	atezolizumab déjà arrêté obinutuzumab et venetoclax continués	Non	C2 = plausible	S2 = plausible pour l'atezolizumab S1 = douteuse pour les autres
045	Adrenal insufficiency	C10	21	3	Oui	Oui (sur demande du patient)		C2 = plausible	S2 = plausible pour l'atezolizumab S1 = douteuse pour les autres

Tableau 14 : caractéristiques des cas d'imputabilités plausibles dans GATA

Le SAE 022 est une colite apparue initialement le 26/12/2018, comme EI, lors du cycle 4. Rapidement, l'atezolizumab est retiré de façon temporaire par l'investigateur, pour suspicion de colite dysimmunitaire. Le patient n'avait pas d'antécédents de type auto-immuns. Le 1/02/2019, cet EI devient EIG, avec l'hospitalisation du patient à cause d'un syndrome dysentérique du

patient avec hyperthermie et douleurs abdominales. L'investigateur a d'abord donné un antibiotique (ceftriaxone), un antiparasitaire (métronidazole), et un antiviral (ganciclovir) en pensant à une étiologie infectieuse. Mais l'étiologie ne semble pas être infectieuse puisque les hémocultures, l'ECBU et les PCR CMV effectuées sur les biopsies coliques reviennent négatives. Le toucher rectal ne montre pas de masse. Une coloscopie est effectuée et montre une colite érythémateuse d'allure aspécifique et discontinue. Des biopsies cæcales et coliques sont effectuées. La biopsie du côlon droit met en évidence une colite aiguë non spécifique et la biopsie cæcale montre une muqueuse remaniée focalement œdémateuse et inflammatoire aiguë non spécifique. Au PET-scan, on observe une fixation colique gauche et du côlon transverse. Selon l'e-CRF de la patiente, de la prednisone a été donnée à la patiente ainsi que du phloroglucinol et de la trimébutine pour ses douleurs. Le SAE s'est résolu en une semaine, et l'investigateur a confirmé l'étiologie dysimmunitaire. L'atezolizumab a été réintroduit après ce SAE.

Le SAE 030 est une pancréatite dysimmunitaire, apparue au cycle 5 et de grade 2 sur l'échelle CTCAE, avec des douleurs abdominales qui mènent à une hospitalisation. Le bilan biologique montre une CRP augmentée et une lipase à 1148 UI/L (valeurs normales : 13 - 50 UI/L) alors qu'elle était de 29 UI/L lors de l'inclusion et de 42 UI/L une vingtaine de jours avant. L'atezolizumab est stoppé de façon permanente alors que l'obinutuzumab et le vetenoclast ont été continués. Vingt-huit jours plus tard, la lipase est redescendue à 194 UI/L et le SAE est résolu. Trois semaines plus tard, la lipase est égale à 129 UI/L et encore trois semaines après, elle est à 17 UI/L. *Les valeurs de lipase sont résumées dans le tableau ci-dessous.* Le seul traitement donné fut de la trimébutine pour les douleurs abdominales. Sur ce cas, la chronologie est très suggestive, et compatible avec l'imputabilité de l'atezolizumab. La patiente n'avait aucun antécédent cardiaque, ni hépatique, ni infectieux. Son seul antécédent est un accident vasculaire cérébral traité par Kardégic, mais la chronologie semble fortement liée à l'atezolizumab et ce traitement est connu pour provoquer ce type de réaction. Par la suite, cette patiente sera victime de trois autres EI dysimmunitaires : une myosite (EI non grave), une hépatite (EI non grave) et d'un EIG de type polyarthrite (SAE 044) expliqué plus bas.

Date	Valeurs de lipase
Inclusion	29 UI/L
C2	38 UI/L
C4	30 UI/L
Début C5 (19/02)	42 UI/L
12/03 (date de début du SAE)	1146 UI/L
8/04 (date de fin du SAE)	194 UI/L
29/04	129 UI/L
22/05	17 UI/L

Tableau 15 : valeurs de lipases du patient du SAE 030 de GATA

Enfin, le SAE 045 est un homme atteint d'une insuffisance surrénalienne (seul cas d'insuffisance surrénalienne dans les deux études) qui n'a pas été découverte tout de suite. Cet effet indésirable est apparu lors du cycle 10 de traitement et était de grade 3 sur l'échelle CTCAE. En effet, le patient est hospitalisé une première fois le 16/04/2019 pour des vertiges et une asthénie. Cela fait plusieurs mois qu'il a une altération de son état général avec une grande fatigue et un amaigrissement. Il présente un syndrome infectieux avec un gros syndrome inflammatoire puisque sa CRP est très augmentée (278 mg/L). La présence de fièvre encourage les médecins à donner des antibiotiques (pipéracilline) au patient, malgré des hémocultures négatives. Après 6 jours de pipéracilline, le patient est apyrétique. Le 19/04, une ponction lombaire est faite devant un état confusionnel du patient, mais elle revient normale (pas de pathogène car les PCR virales sont négatives, pas de lymphocytose B monoclonale), l'immunophénotypage est normal. Un scanner est effectué le 23/04 et ne montre aucun foyer infectieux, ni progression tumorale. Le patient rentrera chez lui le 29/04/2019. La poursuite de la dégradation de l'état général de ce patient ainsi que la survenue de troubles du sommeil et d'éléments confusionnels mènent à une ré-hospitalisation du patient le 4/05/2019. A ce moment-là, il paraît épuisé, et il a perdu 10 kg en 3 mois. Sur le plan cardiaque, l'examen est normal, il n'a pas d'insuffisance cardiaque. Il présente une anorexie sans dysphasie, pas d'organomégalie, ni d'adénopathies. Sur le plan neurologique, le patient évoque des douleurs dans les jambes, il semble ralenti, désorienté et montre des troubles praxiques avec un manque de mots. Sa femme le décrit comme apathique et indifférent depuis 1 mois. Une cortisolémie est faite et revient effondrée, c'est pourquoi de

l'hydrocortisol est donné à ce patient. Le diagnostic d'insuffisance surrénalienne est posée le 6/05/2019 (date de début du SAE). Dès lors, une amélioration clinique nette est constatée avec une reprise d'un état général satisfaisant. L'étiologie de l'insuffisance surrénalienne est recherchée. L'IRM cérébrale ne montre aucune anomalie (pas de saignement, pas de masse tumorale). Le dosage de l'ACTH (adrénocorticotrophine) montre un taux bas qui pourrait résulter d'une hypophysite mais les dosages de la TSH, FSH (hormone folliculostimulante), LH (hormone lutéinisante), testostérone, prolactine sont dans les normes. Le 27/05/2019, le patient est revu par le médecin. Il va mieux et n'a plus du tout de confusion. Ce SAE a donc duré 21 jours. L'investigateur a déclaré ce SAE comme probablement relié à l'atezolizumab. Mais ce patient ayant subi plusieurs SAE, il a demandé à sortir du protocole GATA.

- **Imputabilité douteuse 11**

N° SAE	Réaction du patient	Cycle	Durée du SAE (jours)	Grade	Corticoïdes	Arrêt de traitement ?	Re-challenge positif ?	Score chronologique	Score sémiologique
010	Diarrhea	C2	15	3	Oui	Non	Non	C1 = douteuse	S2 = plausible pour l'atezolizumab S1 = douteuse pour les autres
044	Autoimmu- ne arthritis	C7	> 300	2	Oui	atezolizumab déjà arrêté obinutuzumab et venetoclax repris	Non	C1 = douteuse	S1 = douteuse
049	Immune hemolytic anemia	C6	2	3	Non	Oui pour l'atezolizumab Non pour les 2 autres		C1 = douteuse	S1 = douteuse
059	Hepatitis	C11	?	2	Oui	atezolizumab arrêté temporairement		C1 = douteuse	S2 = plausible pour l'atezolizumab S1 = douteuse pour les autres

Tableau 16 : caractéristiques des cas d'imputabilités douteuses dans GATA

Le SAE 010 est le cas d'un patient atteint de diarrhées (de grade 3) depuis le premier jour du deuxième cycle. L'étiologie dysimmunitaire a été validée par l'investigateur. Avec l'utilisation de corticoïdes (méthylprednisolone à 1 mg/kg/jour) et de traitements correctifs, les diarrhées ont duré 15 jours. Aucun envahissement digestif n'était noté sur l'eCRF du patient. La réadministration des médicaments à l'étude n'a pas entraîné de nouvelles diarrhées. Peu d'informations sont disponibles sur ce cas.

Le SAE 044 est une patiente ayant développé une arthrite de grade 2 au genou gauche considérée comme ayant une étiologie dysimmunitaire par l'investigateur et reliée à l'atezolizumab. La patiente touchée est la même personne que pour le SAE 030 (pancréatite auto-immune), qui sera aussi victime d'un AESI myosite et d'un effet indésirable non grave d'hépatite dysimmunitaire. La chronologie de ce SAE montre bien que les ICI peuvent induire des effets indésirables tardifs puisque l'atezolizumab a été donné à la patiente pour la dernière fois, le 31 janvier 2019 alors que ce SAE a débuté le 3 avril 2019, c'est-à-dire plus de deux mois après l'arrêt. Ce SAE s'est produit au cycle 7 (induction) mais l'atezolizumab avait déjà été retiré à cause du SAE 030 (pancréatite auto-immune). La patiente n'avait aucun antécédent médical particulier (aucun antécédent cardiaque, hépatique ou d'infection, pas d'antécédent immun, pas de diabète ni de goutte). En accord avec une étiologie dysimmunitaire, des corticoïdes ont été donnés à cette patiente dont l'EIG n'était toujours pas résolu lors de sa visite de follow-up, le 16 avril 2020. Elle a cependant continué l'obinutuzumab et le venetoclax.

Le SAE 049 est le cas d'une femme qui a connu une aggravation de son anémie hémolytique préexistante (grade 3 sur l'échelle CTCAE) lors du cycle 6. En effet, depuis 2008, cette patiente est atteinte d'anémie hémolytique qui a été reliée à son lymphome de la zone marginale. Les symptômes étaient un ictère discret, et des épisodes d'urines foncées. Le 20/07/2019, la patiente présente une anémie macrocytaire plus marquée que lors de l'inclusion (voir tableau). En effet, ses globules rouges sont au nombre de 0.95 T/L (VN : 4.2 – 5.2 T/L), l'hémoglobine (Hb) = 6.5 g/dL (VN : 12-16 g/dL) et le volume globulaire moyen = 146 fL (VN : 80-100 fL). L'événement devient

sérieux le lendemain (le 21/07) et nécessite une hospitalisation. La patiente sera transfusée avec des concentrés de globules rouges le 17/07, puis le 21/07, le 22/07 et le 23/07. Les résultats des différentes NFS en fonction des jours sont reportés dans le tableau ci-dessous.

	GR (en T/L)	Hb (en g/dL)
Inclusion (20/03/19)	1.91	8.1
20/07/19	0.95	6.5
23/07/19	2.35	8.5
24/07/19	1.83	11.4

Tableau 17 : valeurs de l'hémoglobine et des globules rouges de la patiente du SAE 049 dans GATA

A cause de cette anémie hémolytique marquée, le bilan biochimique effectué le 23/07 est perturbé. La bilirubine libre est augmentée (19 $\mu\text{mol/L}$ alors que les valeurs normales sont comprises entre 2 et 17 $\mu\text{mol/L}$) puisque c'est le produit de la dégradation de l'hémoglobine, la lactate déshydrogénase (normalement présente dans les GR) est très augmentée dans le plasma puisque les GR sont détruits (929 UI/L au lieu de valeurs normales comprises entre 240 à 480 UI/L) ainsi que la valeur de la ferritine qui est égale à 4969 ng/mL (VN : 15 à 150 ng/mL). Les vitamines B9 et B12 ont été dosées afin de voir si une carence de l'une d'elles avait entraîné l'anémie macrocytaire, mais leurs valeurs étaient normales. Le 24/07, les réticulocytes sont dosés (en plus de l'hémoglobine Hb et des globules rouges : voir dans le tableau ci-dessous) et sont de 332 145/mm³ (VN : 25 000 à 100 000/mm³) ce qui montre que la moelle osseuse de la patiente essaie de compenser cette perte de globules rouges. La recherche d'anticorps anti-nucléaire revient négative. Le test de Coombs direct à 37°C (à l'antiglobuline anti-IgG et anti-C3D) donne un résultat indéterminé avec une présence d'auto-anticorps circulants qui peuvent masquer la présence d'allo-anticorps d'intérêt transfusionnel. Le test de Coombs direct à 22°C a un résultat indéterminé pour les anti-IgG au 24/07 alors qu'il était très positif le 22/07. Cela montre quand même la présence d'auto-anticorps, signe de l'anémie hémolytique auto-immune. Selon l'investigateur, l'atezolizumab est responsable de cette aggravation de l'anémie, c'est pourquoi ce médicament est retiré. Cet événement indésirable grave a duré 2 jours, il s'est résolu sans

séquelle, grâce aux nombreuses transfusions de globules rouges. Cependant, cette patiente n'aurait pas dû être incluse puisqu'un des critères d'exclusion de l'étude GATA est la présence d'une maladie auto-immune pré-existante.

Enfin, le SAE 059 est une hépatite notée « non-virale » sur l'eCRF du patient. Cette hépatite de grade 2 s'est déclenchée au cycle 11. Le 29/01/2020, le bilan biologique montrait une ASAT = 81 UI/L et une ALAT = 186 UI/L. Le 14/02/2020, date du début du SAE selon l'investigateur, les enzymes sont toujours élevées avec une ASAT = 69 UI/L et une ALAT = 177 UI/L. Très peu d'informations sont disponibles sur ce cas, c'est pourquoi l'imputabilité est douteuse, même si la cause immunitaire semble probable. En effet, il est noté que l'investigateur a traité le patient par corticoïdes et qu'il a temporairement stoppé l'atezolizumab (mais pas le venetoclax) : signe qu'il pensait sûrement à une cause dysimmunitaire. Le verbatim de « non-viral hepatitis » dans l'eCRF suggère qu'une recherche de virus a été faite et était négative. Enfin, l'obinutuzumab était déjà arrêté depuis 2 mois et demi (la cause de l'arrêt n'est pas connue). L'issue de ce SAE n'est pas connue.

2. Présentation par organes touchés

Comme constaté précédemment lors de la revue bibliographique, presque tous les organes et systèmes peuvent être touchés par des effets indésirables dysimmunitaires. Certains irAEs sont désormais bien connus sous ICI tels que les diarrhées, les pneumonies, les éruptions cutanées ... D'autres sont plus rares.

a) NIVINIHO

En plus des SAE déclarés dans l'essai clinique NIVINIHO, 11 cas d'AESI ont été déclarés. Le total est donc de 31 effets indésirables dysimmunitaires.

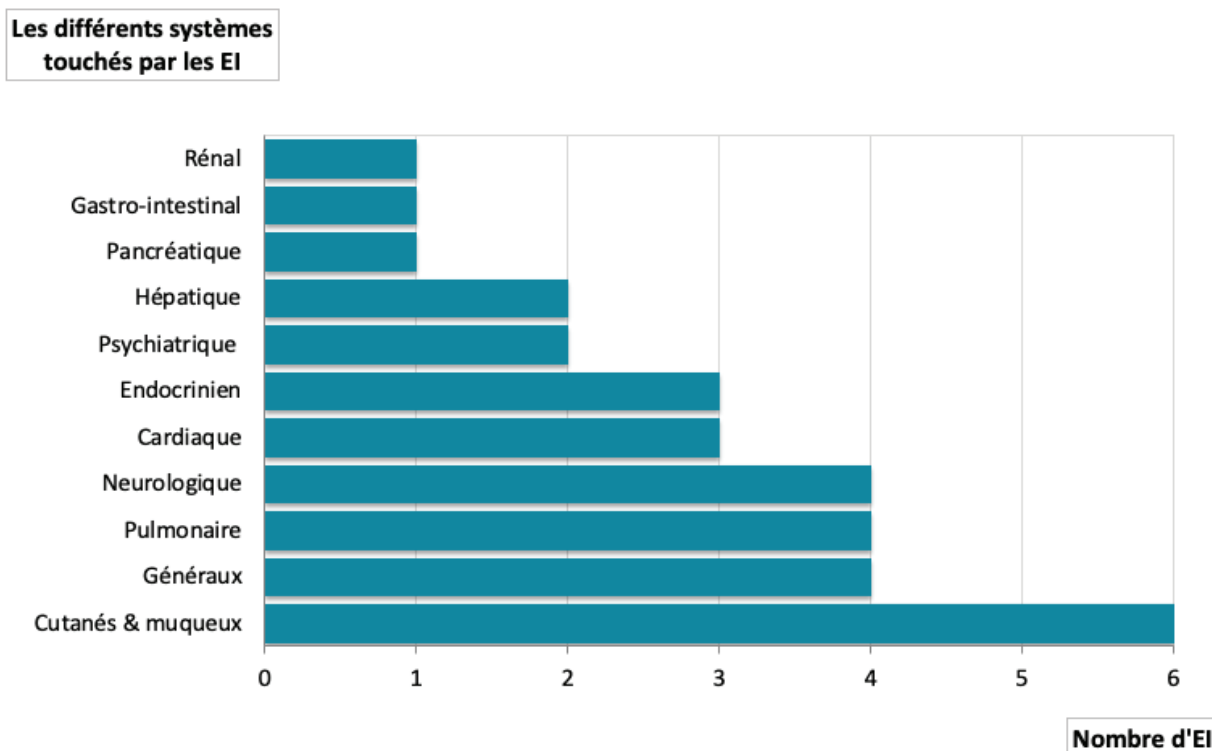


Figure 8 : Nombre d'irAEs reportés dans NIVINIHO en fonction des systèmes touchés

Parmi les systèmes les plus touchés, le premier est le système cutané qui regroupe des EI cutanés et muqueux. 5 cas correspondent à des rashes cutanés et 1 cas seulement touche les muqueuses (mucite orale). Ensuite, l'organisme dans sa globalité est touché avec 4 cas de réactions liées à l'injection du nivolumab. Au troisième rang, on retrouve des cas d'EI cardiaques, endocriniens, neurologiques et pulmonaires. Les effets indésirables cardiaques englobent un cas de myocardite, un cas de péricardite et un arrêt cardio-respiratoire. Concernant les effets neurologiques ; deux cas d'encéphalite ont été reportés (dont un relié à une réactivation de HHV6), un cas de méningite lymphocytaire et un cas de tétraparésie. 4 cas de pneumonies (dont une d'hypersensibilité) ont été déclarés. Enfin, les effets indésirables du système endocrinien concernaient surtout la thyroïde (un cas d'hypothyroïdie et un cas d'hyperthyroïdie), le dernier cas étant un cas d'hypophysite. Les effets indésirables psychiatriques et hépatiques sont au

nombre de 2. Les EI dits « psychiatriques » sont des cas de confusion résultant du nivolumab et les EI hépatiques correspondent à une cytolyse hépatique et une hépatite. Enfin, les systèmes pancréatiques, gastro-intestinal et rénal sont les moins touchés avec un cas d'augmentation des enzymes pancréatiques, un cas de colite et enfin une néphrite.

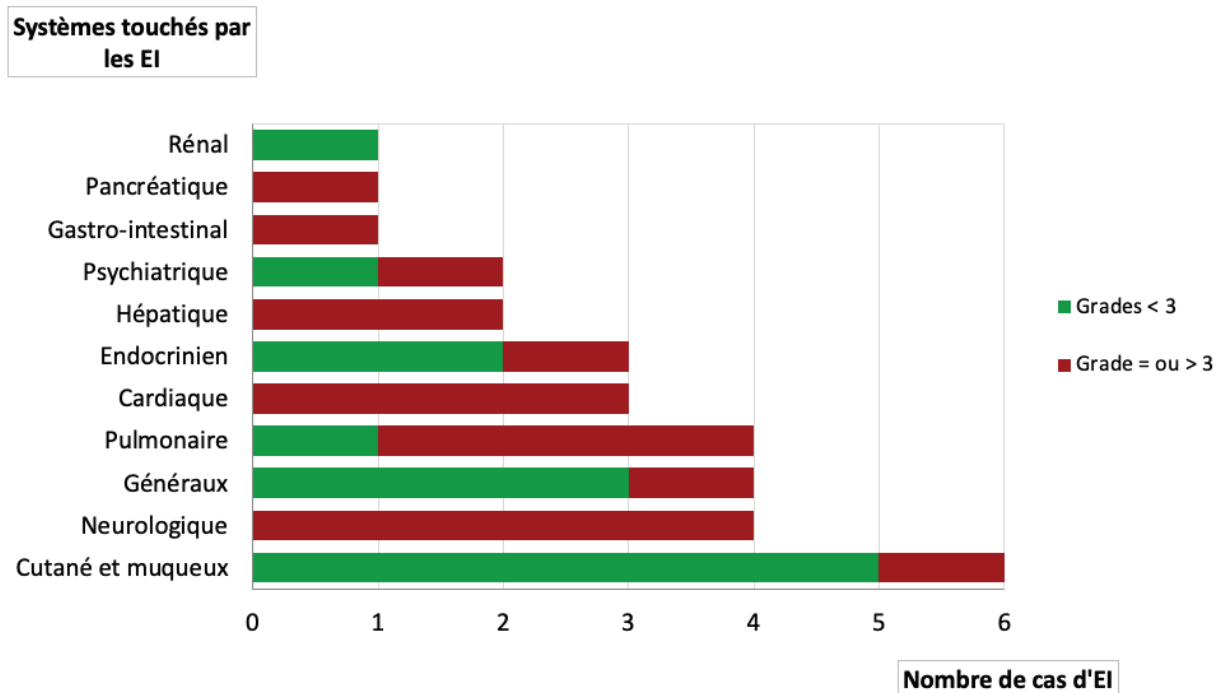


Figure 9 : Graphique du nombre d'irAEs par systèmes et en fonction du grade, dans l'étude NIVINIHO

La sévérité est fluctuante en fonction des systèmes touchés, comme on le voit ci-dessus. Les EI cutanés et muqueux sont souvent peu graves, puisque seulement 1 cas sur 6 a subi un grade supérieur ou égal à 3 (ici c'était un cas de grade 3). De même que les EI généraux puisque 3 cas sur 4 étaient évalués comme étant de grade 1 ou 2. Le bilan est plus mitigé avec les systèmes rénaux, psychiatriques et endocriniens puisqu'il y a des EI de différents grades. La sévérité semble plus forte au niveau des systèmes cardiaques, neurologiques, et hépatiques avec des grades toujours supérieurs ou égaux à 3. De même, le système pulmonaire semble aussi relié à des EI de haut grade. Enfin, les EI pancréatiques et gastro-intestinaux semblent associés à des grades sévères mais avec seulement un cas dans chaque système, il est difficile de prédire réellement une sévérité de ce type d'EI.

b) GATA

En plus des SAE déclarés dans l'essai clinique GATA, 17 cas d'AESI ont été déclarés. Seulement 6 étaient imputables à l'atezolizumab, le reste étant des réactions liées à l'injection avec l'obinutuzumab. Le total est donc de 15 effets indésirables dysimmunitaires.

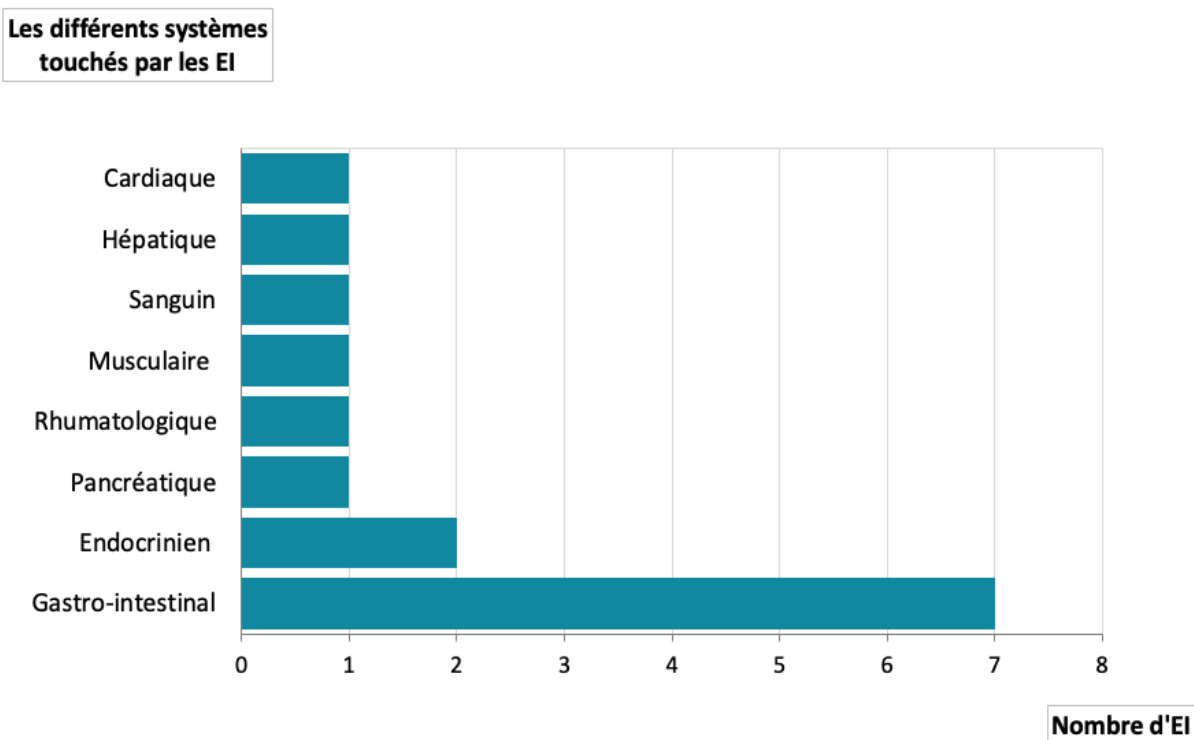


Figure 10 : Nombre d'irAEs reportés dans GATA en fonction des systèmes touchés

La majorité des irAEs dans GATA sont des réactions touchant le système gastro-intestinal. Parmi les 7 irAEs gastro-intestinaux, 5 sont des diarrhées et 2 sont des colites. Ensuite, les irAEs endocriniens arrivent au second rang avec une insuffisance surrénalienne et des « troubles de la thyroïde » sans information supplémentaire. Enfin, il a été recensé un cas d'irAE pancréatique (pancréatite), un cas rhumatologique (arthrite), un cas musculaire (myosite), un cas hépatique (hépatite), un cas cardiaque (sans information supplémentaire) et enfin un cas sanguin dû à une aggravation d'anémie hémolytique préexistante.

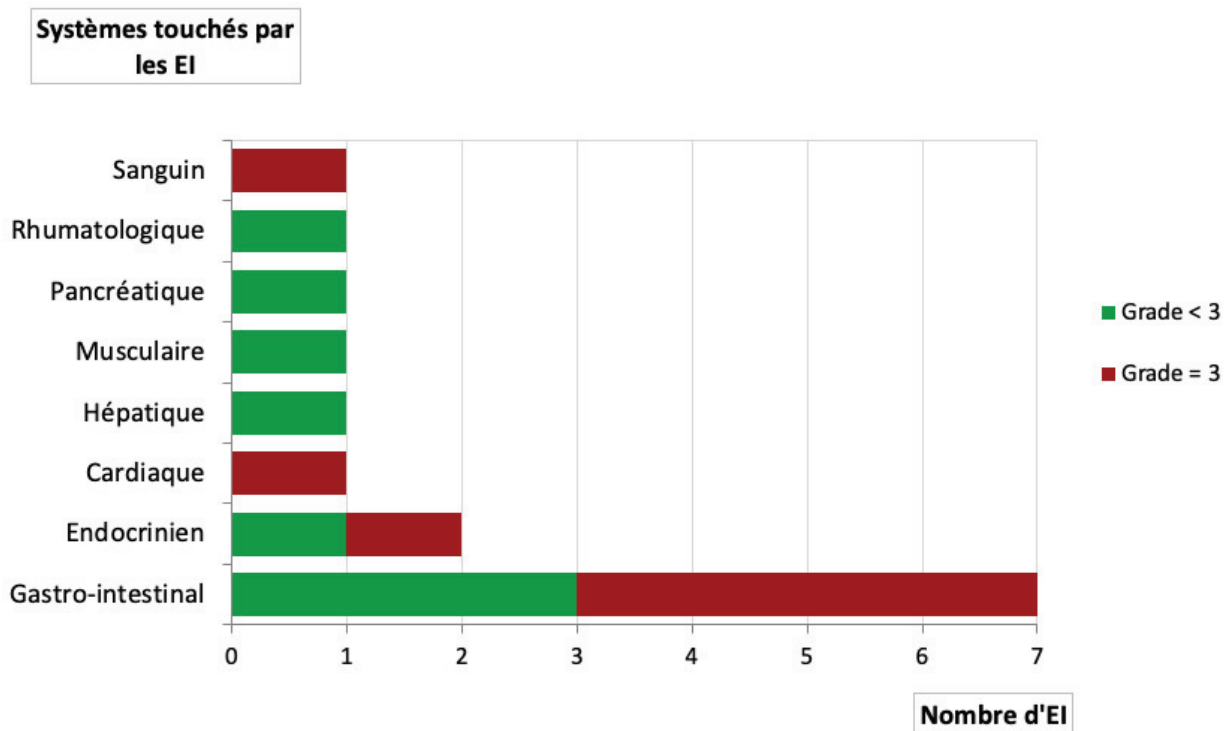


Figure 11 : Graphique du nombre d'irAEs par systèmes et en fonction du grade, dans l'étude GATA

Il est plus difficile de mettre en évidence une corrélation entre le système touché et le grade de l'effet indésirable dans l'étude GATA. Avec seulement un cas pour chaque système, on ne peut pas prédire la gravité des EI sanguins, rhumatologiques, pancréatiques, musculaires, neurologiques, cardiaques et hépatiques. Mais la gravité des EI cardiaques semble être en corrélation avec les résultats de l'étude NIVINIHO dans laquelle ce type d'EI était majoritairement de grade égal ou supérieur à 3.

3. Présentation des EI par délais et par grades

a) NIVINIHO

Dans les effets indésirables dysimmunitaires, les délais de survenue des SAEs semblent être intéressants à analyser. Le délai correspond à la durée (en jours) entre la première administration

du médicament et le SAE. Le tableau ci-dessous correspond aux délais de survenue des SAEs en fonction du grade, dans l'étude NIVINIHO. Malgré un nombre de cas assez restreint, il semble intéressant de souligner que plus le SAE apparaît tardivement, plus le grade semble élevé. Globalement, lorsque l'on analyse les délais de survenue, plus les délais sont longs, plus les grades des EI semblent élevés. En effet, 75% des événements de grade 1 sont apparus dans un délai relativement court (allant de 0 à 99 jours après le début du traitement). De façon semblable, pour les irAEs de grade 2, environ 88% des événements sont apparus assez précocement. Contrairement à cela, les irAEs de grade 3, 4 et 5 pour lesquels les délais rapides correspondent respectivement à 36%, 20% et 50% des événements totaux. Pour des EI de grade 3, 55% des événements sont apparus entre 100 et 199 jours et 64% sont apparus après 100 jours de traitement. Enfin pour les EI de grade 4, 80% de ces EI sont apparus plus de 200 jours après l'instauration du traitement. Malgré une faible significativité de ces données, il est probable que les EI retardés puissent être plus graves que des EI précoces.

Grades	Délai de survenue (en jours)				Total
	0 - 99	100 - 199	200 - 299	300 - 399	
1	3			1	4
2	8		1		9
3	4	6	1		11
4	1		3	1	5
5	1			1	2
Total	17	6	5	3	31

Tableau 18 : délai de survenue des effets indésirables dysimmunitaires par rapport au grade dans l'étude NIVINIHO

b) GATA

Tout comme l'étude NIVINIHO, les délais de survenue des SAEs en fonction du grade ont été analysés dans l'étude GATA (tableau ci-dessous). Lors de l'analyse des délais de survenue, les conclusions sont plus nuancées que pour NIVINIHO puisque les événements sont moins nombreux et qu'il n'y a pas d'événements de grade 4 ou 5. Cependant, l'hypothèse d'une sévérité accrue des effets indésirables retardés semble plausible. En effet, lors de l'analyse de ce tableau,

on s'aperçoit que plus le délai de survenue grandit, plus les grades semblent être de plus en plus élevés.

Grades	Délai survenue (en jours)			Total
	0 - 99	100 - 199	200 - 299	
1	1			1
2	2	4	1	7
3	2	2	3	7
Total	5	6	4	15

Tableau 19 : délai de survenue des effets indésirables dysimmunitaires par rapport au grade dans l'étude GATA

4. Analyse de cas

Un cas de myocardite est apparu dans chaque étude clinique. Malgré des étiologies différentes (dysimmunitaire dans NIVINIHO et infectieuse dans GATA), de nombreuses similitudes entre ces deux cas d'EIG existent. Il semblait donc pertinent d'analyser ces deux cas de myocardites (tableau ci-dessous).

	Myocardite IR dans NIVINIHO	Myopéricardite infectieuse dans GATA
Délai 1^{ère} injection - début du SAE (j)	116 (C8 : maintenance)	141 (C6 : induction)
Durée du SAE (j)	15	10
Symptômes	Myalgie dans les jambes	ECG anormal (découvert car dyspnée due à une pneumonie) et augmentation de la troponine
Grade	3	3
Réponse aux traitements	Réponse métabolique partielle	Progression du lymphome
Arrêt des traitements	OUI	NON

<p style="text-align: center;">Tests diagnostiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - IRM cardiaque - Angioscanner cardiaque - Prise de sang et dosage troponine, BNP et CPK 	<ul style="list-style-type: none"> - ECG - IRM cardiaque avec estimation FEVG - Angiographie coronaire - Prise de sang et dosage troponine et BNP élevés - PCR et LBA (car le patient a une pneumonie)
<p style="text-align: center;">Traitements correcteurs</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoïdes 	<ul style="list-style-type: none"> - cefotaxime (C3G) - azithromycine (macrolide) - valaciclovir (anti-HSV) - bisoprolol (β-bloquant)

Tableau 20 : analyse des cas de myocardites dans NIVINIHO et GATA

Tout d’abord, ces myocardites ont des délais d’apparition proches : au cycle 8 (maintenance) pour NIVINIHO et au cycle 6 (induction) pour GATA. Les durées des SAE sont du même ordre de grandeur ; 10 jours d’un côté et 15 jours de l’autre. Les grades sont équivalents et mettent en évidence la sévérité de l’atteinte. Cependant, les réponses aux traitements sont différentes puisque le patient avec la myocardite dysimmunitaire est en réponse métabolique partielle alors que le patient avec la myopéricardite infectieuse est en progression. Les tests diagnostiques sont plus ou moins les mêmes puisqu’on retrouve des tests d’imagerie (angioscanner, IRM cardiaque), des dosages de marqueurs cardiaques (troponine, BNP (peptide cérébral natriurétique)) et la CPK qui est une enzyme retrouvée dans plusieurs tissus, mais qui peut être libérée lors d’infarctus du myocarde. Un ECG n’a été fait que dans l’EIG de GATA. Il n’y a pas eu de biopsie. Enfin, dans l’EIG GATA, un lavage broncho-alvéolaire (LBA) a été fait à cause de la pneumonie du patient ainsi qu’une PCR. Enfin, les traitements sont différents puisque les étiologies ne sont pas les mêmes. Il est important de souligner que les myocardites ont des similitudes en termes de délai, de durées et de grades.

5. Résultats du test statistique

Le test statistique effectué est un test exact de Fisher. Ce test est une alternative au test du Khi-deux qui nécessite des échantillons plus grands. En effet, avec le Khi-deux, les effectifs attendus doivent être au moins supérieur ou égal à 5, ce qui n’est pas le cas ici.

L'effectif total de ce test correspond à la somme des patients des études NIVINIHO et GATA pour lesquels nous avons une réponse radiologique donnée à la fin de leur cycle d'induction. Le critère de réponse radiologique a été utilisé ici puisque la cohorte n°3 de l'étude clinique GATA (cohorte des lymphomes indolents récidivants ou réfractaires) n'utilise que la réponse radiologique et non pas la réponse métabolique aux traitements.

Concernant les patients de NIVINIHO, 15/56 patients inclus n'avaient pas de réponse radiologique évaluée à la fin de C6. Les causes étaient nombreuses : certains étaient déjà sortis de l'étude (à cause de la toxicité des traitements, décès, ou maladie en progression) et certains avaient une évaluation seulement métabolique au traitement et non pas radiologique.

Pour l'étude GATA, un nombre important de patients n'a pas pu être évalué à la fin de C8. Sur 136 patients au début de l'étude, seulement 53 patients avaient une évaluation de leur réponse radiologique à la fin de la période d'induction (environ 39%) ce qui contraste avec les 74% de patients de l'étude NIVINIHO. Le taux faible de patients évalués à C8 peut-être expliqué par de nombreuses raisons : tout d'abord le nombre de patients en progression avant la fin de l'induction. En effet, lorsque la maladie progresse, le patient est sorti de l'étude. La cohorte n°2 de GATA, composée des patients DLBCL, a rapidement vu son taux de patients diminuer puisque le lymphome B diffus à grande cellule (DLBCL) est un lymphome agressif, qui progresse donc rapidement. Lors de l'export des eCRF des patients DLBCL, au moins 31 patients sur les 58 au total étaient sortis de l'étude avant C8 pour progression et 4 patients étaient décédés (dont un par suicide). Environ une dizaine de patients des cohortes 1 et 3 de GATA étaient aussi sortis de l'étude pour cause de progression du lymphome. D'autres raisons au faible nombre de patients existent, comme l'évaluation de la réponse métabolique et non pas radiologique, le nombre de patients sortis d'étude à cause de toxicités, et la crise de la Covid-19 qui a entraîné un retard concernant la saisie d'informations dans l'e-CRF. C'est pourquoi certains e-CRF de patients n'étaient pas remplis, et n'ont pas pu être inclus dans ce test.

Le tableau ci-dessous résume les effectifs du test. La colonne « réponse radiologique » regroupe les patients ayant été évalués comme répondant partiellement ou complètement aux traitements, tandis que la colonne « Pas de réponse radiologique » inclut les patients avec une

maladie stable ou une maladie en progression. La ligne irAEs correspond aux patients ayant subi un ou plusieurs irAEs. La ligne non irAEs inclut tous les patients n'ayant pas présenté d'irAEs.

	Réponse radiologique	Pas de réponse radiologique	Total
irAEs	19	4	23
Non irAEs	53	24	77
Total	72	28	100

Tableau 21 : effectifs du test statistique de Fisher

Pour effectuer ce test bilatéral, l'hypothèse nulle (H_0) élaborée correspondait à dire qu'il n'y avait pas de lien entre la survenue d'irAEs et la réponse du patient à la fin de l'induction (indépendance entre ces 2 variables). L'hypothèse H_1 consiste à dire que ces variables sont dépendantes et que l'apparition d'irAEs pourrait prédire une bonne réponse du patient. Pour la réalisation de ce test, un risque alpha a été fixé à 5%. La p-value a été calculée et est égale à $p = 0,29$. Cette p-value étant supérieure à 0,05, on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle. Un lien entre la survenue d'irAEs et la réponse du patient n'a pas pu être mis en évidence.

V. Discussion

Les analyses de chaque événement indésirable des essais cliniques a permis une mise en évidence de 20 effets indésirables graves dysimmunitaires en plus des 11 AESIs déclarés par les investigateurs dans l'étude NIVINIHO (soit un total de 67,4% d'irAEs). Les irAEs concernaient 21 patients de l'étude NIVINIHO, c'est-à-dire 37,5% des patients inclus (21 patients sur les 57 évaluables). Pour l'étude GATA, 9 EIG dysimmunitaires et 6 AESIs ont été déclarés et reliés à l'atezolizumab par les investigateurs dans GATA, cela concerne 21,7% des événements totaux (15/69) et seulement 9,6% des patients. Les inhibiteurs de checkpoint immunitaires entraînent donc une proportion d'événements reliés à l'immunité non négligeable. Le nombre de cas dans l'étude NIVINIHO est deux fois plus élevé que dans GATA alors que les patients de l'essai NIVINIHO étaient au nombre de 56 contre 136 personnes dans GATA. De prime abord, ces chiffres sont étonnants mais cela pourrait concorder avec l'étude de Wang et al. (18) qui évoquait une plus grande proportion d'irAEs avec les anti PD-1 (tel que le nivolumab dans NIVINIHO) qu'avec les anti PD-L1 (atezolizumab dans GATA) alors que cette même étude évoquait que la survenue d'irAEs n'était pas fonction du type de cancer. Cette plus grande toxicité de l'anti PD-1 pourrait s'expliquer par une action directe sur le récepteur du lymphocyte T alors que l'anti PD-L1 aurait une action sur le ligand de la cellule tumorale et non pas directement sur le lymphocyte T en question.

Systemes

Comme prédit par la bibliographie, les irAEs ont touché la totalité de l'organisme des patients. Ils ont affecté les systèmes les plus décrits dans la littérature, c'est-à-dire les systèmes cutanés, gastro-intestinaux, hépatiques, endocriniens. De façon étonnante, le système pulmonaire n'a pas été aussi touché qu'il l'a été prédit dans d'autres articles scientifiques alors le système cardiaque semblait plus facilement touché dans nos essais cliniques. De même, plusieurs EI psychiatriques et neurologiques sont survenus dans NIVINIHO alors qu'ils sont peu décrits dans la littérature. Enfin, un événement musculaire et un événement rhumatologique ont eu lieu dans GATA coïncidant avec les résultats d'un article publié dans le BMJ qui évoquait un faible report des

événements indésirables musculo-squelettiques alors qu'ils seraient présents en grande proportion lors de traitements par ICI (10).

Durées et délais des irAEs

De façon prévisible, les durées des irAEs étaient variables. Ils étaient compris entre 0 jour (quelques minutes ou heures) et jusqu'à plus de 300 jours pour les deux essais cliniques. Plusieurs irAEs étaient encore en cours lors de l'écriture de cette thèse, c'est pourquoi les durées maximales sont de plus de 300 jours sans plus de précision. Ces données sont en accord avec la bibliographie qui abordait la grande variabilité de la durée des événements (allant de quelques heures à plusieurs mois). Concernant les délais des irAEs, il semblerait que plus l'événement apparaît tardivement après le début du traitement, plus la sévérité (grade) semble importante. Cependant, le faible nombre d'irAEs de chaque étude ne valide en rien cette hypothèse. Mais cette constatation pourrait être intéressante à approfondir dans d'autres études cliniques. Enfin les DIRE (delayed immune-related adverse events) évoqués dans la partie bibliographie, n'ont pas pu être analysés puisque lors de l'écriture de cette thèse, la grande majorité des patients n'avaient pas terminé leur protocole d'immunothérapie.

IrAEs et efficacité des traitements

La principale hypothèse de ce travail était de dire que l'apparition d'irAEs pouvait être un facteur prédictif de la réponse aux traitements. Selon certains articles de la littérature, les irAEs seraient plus importants chez les patients qui auraient une réponse aux traitements. Cette hypothèse fait l'objet de nombreux débats et aucune conclusion n'a été faite à ce jour. Le test statistique effectué dans ce travail n'a pas permis de mettre en évidence une corrélation entre la survenue des irAEs et l'efficacité des traitements. Mais ce travail s'appuyait sur une réponse du patient à la fin de l'induction, ce qui semble assez prématuré, alors que les études faites dans la littérature s'appuyaient sur des données telles que la survie globale ou la survie sans progression qui sont calculées à la fin des études. De plus, ce test n'était pas très significatif puisqu'il a été effectué sur un faible nombre de patients, l'utilisation de la réponse radiologique était moins appropriée que la réponse métabolique (qui semble plus pertinente dans l'évaluation à la réponse aux ICI)

et la réponse radiologique était moins évaluée que la réponse métabolique notamment dans les cohortes 1 et 2 de l'étude GATA où le critère principal était fondé sur l'évaluation métabolique. De plus, avec la crise du Covid-19, les eCRF de certains patients n'ont pas été remplis, ce qui a conduit à une diminution des informations sur leur réponse à la fin de l'induction.

Prise en charge des irAEs

Dans une grande majorité des cas (74% pour NIVINIHO et 60% pour GATA), les patients ayant subi des irAEs ont été traités par corticothérapie. Quand ils n'étaient pas traités par corticothérapie, c'était surtout car l'événement était de faible grade, qu'il était d'une durée courte ou alors qu'il y avait un traitement symptomatique approprié. Lorsque la posologie des corticoïdes était connue, elle était largement supérieure à la dose décrite comme « forte » de 10 mg/jour puisqu'elle correspondait souvent à 1 mg/kg/jour. Cependant, aucun irAEs des deux études cliniques n'a été traité par azathioprine ou mycophénolate mofétil comme cela avait été décrit dans la littérature.

Problématiques de la pharmacovigilance

Ce travail a souligné les problématiques existantes, de nos jours, dans le domaine de la pharmacovigilance. Tout d'abord, on sait qu'il existe un faible report de cas d'EIG à la pharmacovigilance. Dans un contexte d'essai clinique et avec une formation des investigateurs et des équipes de recherche, cette proportion de reports est largement augmentée, mais n'est sûrement pas parfaite. De plus, il existe aussi une faible documentation de certains cas. En effet, pour certains cas, de nombreuses informations handicapantes manquaient sur les rapports de pharmacovigilance tels que les examens effectués ou les traitements correctifs donnés. Durant ce travail, le manque d'informations pouvait être comblé par la recherche des informations dans l'e-CRF alors qu'en conditions réelles, la PV n'a pas le droit d'utiliser ces informations. Parfois, les informations reçues à la PV et celles de l'e-CRF ne concordaient pas, ce qui apportait une complexité supplémentaire. Pour pallier ces problèmes, des queries étaient envoyées aux centres afin de recueillir des données supplémentaires mais les centres ne répondaient pas toujours (sûrement par manque de temps ou par oubli). Enfin, les irAEs étant un genre d'effet indésirable particulier et parfois peu connu, il y a un risque que les irAEs ne soient pas

diagnostiqués comme tels par les investigateurs entraînant une méconnaissance de l'étiologie immunitaire par la PV.

Par ailleurs, les problématiques de la PV concernent aussi son organisation et notamment la classification MedDRA pour les événements indésirables dysimmunitaires. En effet, lors de la réception d'un EIG à la PV, cet EIG est saisi dans une base de données et codé selon le dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) qui permet une classification à la fois assez globale de l'événement et assez précise. Ce codage global, qui repose sur des SOC (system organ class en anglais) permet de trier les EIG en fonction du système touché. Cela permet une détection de signal plus rapide lorsqu'un risque existe pour les patients qui prennent un médicament. En effet, avec cette classification on peut dire qu'un médicament X ou Y influe sur le système nerveux ou cardiaque, par exemple. Seulement, les irAEs étant d'un genre nouveau et touchant tous les systèmes, le signal peut « se perdre » dans ce classement par organe. C'est pourquoi ce système de classification n'est pas optimal pour les irAEs et pourrait entraîner une perte de signal.

VI. Conclusions générales

Malgré une très bonne efficacité de la chimiothérapie cytotoxique et du R-CHOP (rituximab associé à des chimiothérapies cytotoxiques : cyclophosphamide, hydroxyadriamycine, vincristine et prednisone) respectivement pour le traitement des lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens, de nombreux lymphomes sont réfractaires aux traitements de première intention. En ciblant spécifiquement les lymphocytes T afin de les réactiver, les immunothérapies semblent prometteuses dans le traitement des lymphomes. Elles présentent l'avantage de ne pas tuer les cellules saines avec un profil de toxicité plus faible. Dans ce contexte, le LYSARC (The Lymphoma Academic Research Organisation) a mis en place deux essais cliniques : NIVINIHO et GATA qui testent deux molécules d'immunothérapie ; le nivolumab et l'atezolizumab afin d'observer le taux de réponse métabolique ou radiologique des patients. Cependant, en agissant sur les lymphocytes T, ces traitements perturbent la tolérance du soi et provoquent des effets indésirables dysimmunitaires. Ces effets indésirables sont un vrai problème pour les patients, notamment à cause de leur diversité. Ils touchent tous les systèmes du corps humain (pulmonaire, pancréatique, hépatique, endocrinien...) et ils apparaissent et disparaissent à des délais variés. De plus, aucun test ne permet réellement de les mettre en évidence, c'est pourquoi il est difficile de les identifier et de les traiter à temps. Le travail effectué dans cette thèse consistait en une analyse poussée de chaque évènement indésirable apparu dans les deux essais cliniques, afin d'identifier si l'évènement indésirable pouvait être d'ordre dysimmunitaire ou non. Chaque déclaration de pharmacovigilance était analysée ainsi que les résultats de laboratoire et d'imagerie et les rapports d'hospitalisation des patients. Grâce à la méthode française d'imputabilité, la liaison entre l'évènement et le médicament était évaluée et scorée (avec un score qui allait de très vraisemblable à douteuse) en fonction de critères chronologiques et sémiologiques. Lorsque l'évènement était relié au

médicament, il fallait ensuite déterminer si l'effet pouvait être d'ordre immunologique ou non. Parfois l'effet n'était pas évalué comme tel par l'investigateur, mais après analyse l'étiologie dysimmunitaire semblait probable. L'examen de ces effets a permis de dénombrer les systèmes les plus touchés mais aussi les grades selon les systèmes (selon l'échelle CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events). Au total, 31 effets indésirables dysimmunitaires ont eu lieu dans NIVINIHO, ce qui correspond à 67,4% des événements totaux de l'étude. De nombreux systèmes ont été touchés avec des effets cutanés, généraux, pulmonaires, neurologiques, cardiaques, endocriniens etc. L'analyse des grades a mis en évidence une gravité plus forte des événements cardiaques, pulmonaires, neurologiques et hépatiques. Dans l'étude GATA, seulement 15 effets indésirables dysimmunitaires ont été mis en évidence, ce qui correspond à 21,7% des événements totaux. Les systèmes endocriniens et gastro-intestinaux ont été les plus touchés et ce dernier semblait entraîner une gravité importante. Cette disparité entre le nombre d'événements survenus dans les études GATA et NIVINIHO pourrait s'expliquer par le mécanisme d'action des immunothérapies. En effet, le nivolumab utilisé dans NIVINIHO est un anticorps anti PD-1 qui cible directement les lymphocytes T alors que l'atezolizumab (dans GATA) est un anticorps PD-L1 qui cible les ligands des cellules cancéreuses. Le nivolumab, en ayant une action plus directe, entraînerait plus d'effets indésirables dysimmunitaires, comme cela a été décrit dans la littérature. Les durées et délais de ces effets ont aussi été étudiés. Comme prévu, les durées étaient variables et allaient de 0 à plus de 300 jours. Les délais d'apparition longs semblaient évoquer une sévérité plus importante des effets indésirables. Une attention a aussi été apportée aux traitements de ces effets. Dans une grande majorité des cas (74% pour NIVINIHO et 60% pour GATA), les effets dysimmunitaires étaient traités par corticothérapie comme cela est préconisé. Aucun autre traitement immunosuppresseur n'a été donné aux patients des études. Enfin, un test statistique de Fisher a été effectué pour vérifier une hypothèse répandue dans la littérature qui évoque une prédictibilité de la réponse aux traitements des patients par la survenue d'effets indésirables dysimmunitaires. Ce test n'a pas pu mettre en évidence de lien entre les événements et la réponse aux traitements des patients. Pour étudier ce lien, il aurait fallu que ce test ait été fait sur des cohortes beaucoup plus importantes de patients. De plus, les patients n'ont été suivis que pendant la période d'induction, et de nombreux résultats de patients n'avaient pas été

fournis. Enfin, de nombreux patients étaient déjà sortis d'étude, notamment dans l'essai clinique GATA (dans la cohorte DLBCL) où les patients rechutent vite et sortent de l'essai à ce moment-là. Enfin, ce travail met en évidence les problèmes liés à l'organisation de la pharmacovigilance en France, notamment dans la manière de coder les événements indésirables graves dysimmunitaires avec le dictionnaire MedDRA « Medical Dictionary for Regulatory Activities » mais aussi les problèmes de sous-déclarations de ces événements, le manque d'information des cas et les problèmes liés à l'identification de ces événements si particuliers.

Le Président de la thèse,

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 28/01/2021

Nom : Pr. Roselyne BOULIEU

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie



Signature :



Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA

VII. Bibliographie

1. Snapshot [En ligne]. [cité le 10 août 2020]. Disponible: <https://experts-recherche-lymphome.org/sinformer-sur-le-lymphome/quest-ce-quun-lymphome/>
2. mabthera-epar-product-information_fr.pdf [En ligne]. [cité le 4 mai 2020]. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_fr.pdf
3. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, et al. Rituximab (Anti-CD20 Monoclonal Antibody) for the Treatment of Patients With Relapsing or Refractory Aggressive Lymphoma: A Multicenter Phase II Study. *Blood*. American Society of Hematology; 15 sept 1998;92(6):1927-32.
4. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 24 janv 2002;346(4):235-42.
5. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *The EMBO Journal*. John Wiley & Sons, Ltd; 1 nov 1992;11(11):3887-95.
6. Dong H, Zhu G, Tamada K, Flies DB, Deursen JMA van, Chen L. B7-H1 Determines Accumulation and Deletion of Intrahepatic CD8+ T Lymphocytes. *Immunity*. Elsevier; 1 mars 2004;20(3):327-36.
7. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *PNAS*. National Academy of Sciences; 17 sept 2002;99(19):12293-7.
8. 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. *Bulletin du Cancer*. 1 nov 2018;105(11):1033-41.

9. Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, No D, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* [En ligne]. 2 févr 2016 [cité le 4 mai 2020];7. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4740747/>

10. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [En ligne]. British Medical Journal Publishing Group; 14 mars 2018 [cité le 20 avr 2020];360. Disponible: <https://www.bmj.com/content/360/bmj.k793>

11. Couey MA, Bell RB, Patel AA, Romba MC, Crittenden MR, Curti BD, et al. Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 3 juill 2019;7(1):165.

12. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I Study of Single-Agent Anti-Programmed Death-1 (MDX-1106) in Refractory Solid Tumors: Safety, Clinical Activity, Pharmacodynamics, and Immunologic Correlates. *J Clin Oncol*. 1 juill 2010;28(19):3167-75.

13. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *JCO*. American Society of Clinical Oncology; 14 nov 2016;35(7):785-92.

14. Petrelli F, Signorelli D, Ghidini M, Ghidini A, Pizzutilo EG, Ruggieri L, et al. Association of Steroids Use with Survival in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* [En ligne]. 27 févr 2020 [cité le 6 mai 2020];12(3). Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7139305/>

15. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients

With Non–Small-Cell Lung Cancer. *JCO*. American Society of Clinical Oncology; 20 août 2018;36(28):2872-8.

16. Dupont R, Bérard E, Puisset F, Comont T, Delord J-P, Guimbaud R, et al. The prognostic impact of immune-related adverse events during anti-PD1 treatment in melanoma and non–small-cell lung cancer: a real-life retrospective study. *Oncoimmunology* [En ligne]. 5 nov 2019 [cité le 8 mai 2020];9(1). Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6959447/>

17. 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. *Clinical Lung Cancer*. 1 nov 2018;19(6):e893-900.

18. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials. *JAMA Oncol*. juill 2019;5(7):1008-19.

19. Grangeon M, Tomasini P, Chaleat S, Jeanson A, Souquet-Bressand M, Khobta N, et al. Association Between Immune-related Adverse Events and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non–small-cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*. 1 mai 2019;20(3):201-7.

20. Verzoni E, Cartenì G, Cortesi E, Giannarelli D, De Giglio A, Sabbatini R, et al. Real-world efficacy and safety of nivolumab in previously-treated metastatic renal cell carcinoma, and association between immune-related adverse events and survival: the Italian expanded access program. *J Immunother Cancer* [En ligne]. 3 avr 2019 [cité le 8 mai 2020];7. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6448290/>

21. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res*. 15 févr 2016;22(4):886-94.

22. Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, Pigozzo J, Maio M, Altomonte M, et al. Clinical experience with ipilimumab 3 mg/kg: real-world efficacy and safety data from an expanded access programme cohort. *Journal of Translational Medicine*. 7 mai 2014;12(1):116.

23. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time

to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 1 oct 2015;33(28):3193-8.

24. Pons-Tostivint E, Latouche A, Vaflard P, Ricci F, Loirat D, Hescot S, et al. Comparative Analysis of Durable Responses on Immune Checkpoint Inhibitors Versus Other Systemic Therapies: A Pooled Analysis of Phase III Trials. *JCO Precision Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 6 févr 2019;(3):1-10.

25. Maleki Vareki S. High and low mutational burden tumors versus immunologically hot and cold tumors and response to immune checkpoint inhibitors. *J immunotherapy cancer*. 27 déc 2018;6(1):157.

26. LaRocca CJ, Warner SG. Oncolytic viruses and checkpoint inhibitors: combination therapy in clinical trials. *Clin Trans Med*. 14 nov 2018;7(1):35.

27. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther*. American Association for Cancer Research; 1 nov 2017;16(11):2598-608.

28. Frelau A, Pracht M, Le Sourd S, Lespagnol A, Corre R, Menard C, et al. Predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors. *Bulletin du Cancer* [En ligne]. John Libbey Eurotext; mars 2018 [cité le 26 mai 2020]; Disponible: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01815717>

29. Michael. Méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégaud [En ligne]. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. 2014 [cité le 10 août 2020]. Disponible: <http://pharmacovigilance-npdc.fr/enseignement-formation-pharmacologie/imputabilite-medicamenteuse-begaud/>

30. Accueil - Ecole des Sciences du Cancer [En ligne]. [cité le 10 août 2020]. Disponible: <https://formation.gustaveroussy.fr/shop/manuel-pratique-de-l-oncologie-a-l-usage-des-internes#>

31. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [En ligne]. Bethesda (MD) : National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité le 10 août 2020]. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

VIII. Annexes

- A. Tableau des informations concernant les irAEs survenus dans NIVINIHO.....p83
- B. Tableau des informations concernant les irAEs survenus dans GATA.....p89

A. Tableau des informations concernant les irAEs survenus dans NIVINIHO

Numéro de SAE	Système touché	Réaction (LLT)	Reaction (PT)	Reaction (SOC)	Période	Cycle	Date de début de l'événement	Réponse radiologique fin C8	Délai de survenue (jours) depuis le début du traitement
001 (Patient du SAE 011)	Psychiatrique	Confusion state	Confusion state	Psychiatric disorders	Induction	C2	14-Nov-2018	Complète	24
003	Endocrinien	Autoimmune hypophysitis	Lymphocytic hypophysitis	Endocrine disorders	Consolidation (nivolumab+vinblastin)	C11	21-Feb-2019	Partielle	169
005	Gastro-intestinal	Autoimmune colitis	Autoimmune colitis	Immune system disorders	Consolidation (nivolumab)	C9	13-Mar-2019	Complète	140
008	Hépatique	Hepatic cytolysis	Hepatocellular injury	Hepatobiliary disorders	Induction	C3	16-Apr-2019	-	47
011 (Patient du SAE 001)	Pancréatique	Pancreatic enzymes increased	Pancreatic enzymes increased	Investigations	Consolidation (nivolumab+vinblastin)	C16	24-May-2019	Complète	214
014	Hépatique	Immune-mediated hepatitis	Immune-mediated hepatitis	Immune system disorders	Induction	C6	16-Jul-2019	Partielle	103
015	Pulmonaire	Pneumonitis hypersensitivity	Hypersensitivity pneumonitis	Immune system disorders	Induction	C1	09-Aug-2019	-	0
018	Cardiaque	Immune-mediated myocarditis	Immune-mediated myocarditis	Immune system disorders	Consolidation (nivolumab+vinblastin)	C8	20-Sep-2019	Partielle	116
019	Neurologique	Encephalitis autoimmune	Encephalitis autoimmune	Immune system disorders	Induction	C5	02-Oct-2019	Non évaluée	64

Numéro de SAE	Durée du SAE (jours)	Grade/Intensité de l'effet (échelle CTCAE)	Corticoides donnés ?	Arrêt de traitement ?	Rechallenge positif ?	Si rechallenge positif, grade :	Autres irAEs	Chronologie	Sémiologie	Imputabilité du nivolumab
001 (Patient du SAE 011)	11	2	Oui	Non	Non		SAE 011	C1 = douteuse	S2 = plausible	I1 = douteuse
003	4	3	Oui	Oui (pour le nivolumab)				C2 = plausible	S2 = plausible S1 = douteuse pour la vinblastine	I2 = plausible
005	9	3	Oui	Oui			AE 5, diarrhée grade 3 en période de follow-up	C2 = plausible	S3 = vraisemblable	I3 = vraisemblable
008	98	3	Oui	Oui				C2 = plausible	S2 = plausible	I2 = plausible
011 (Patient du SAE 001)	42	4	Oui	Non	Oui, après le 20ème cycle : Lipase et Amylase +++	Pas de grade	SAE 001	C3 = vraisemblable	S2 = plausible S1 = douteuse pour la vinblastine	I3 = vraisemblable
014	114	3	Oui	Oui				C2 = plausible	S3 = vraisemblable	I3 = vraisemblable
015	19 puis décès	5	Oui	Décès				C2 = plausible	S2 = plausible	I2 = plausible
018	15	3	Oui	Oui				C2 = plausible	S3 = vraisemblable S1 = douteuse pour la vinblastine	I3 = vraisemblable
019	14	3	Oui	Oui				C2 = plausible	S3 = vraisemblable	I3 = vraisemblable

Numéro de SAE	Système touché	Réaction (LLT)	Reaction (PT)	Reaction (SOC)	Période	Cycle	Date de début de l'événement	Réponse radiologique fin C8	Délai de survenue (jours) depuis le début du traitement
020	Psychiatrique	Confusion	Confusional state	Psychiatric disorders	Consolidation (nivolumab+vinblastin)	C7	23-Oct-2019	Non évaluée	192
020	Neurologique	Human herpesvirus 6 encephalitis	Human herpesvirus 6 encephalitis	Infections and infestations	Consolidation (nivolumab+vinblastin)	C8	21-Nov-2019	Non évaluée	121
021 (Patient de l'AESI_012)	Cutané et muqueux	Skin rash	Rash	Skin and subcutaneous tissue disorders	Induction	C2	31-Oct-2019	Partielle	16
023 (Patient AESI 010 + SAE 034)	Cardiaque	Pericarditis	Pericarditis	Cardiac disorders	Consolidation (nivolumab)	C15	19-Dec-2019	Partielle	211
023 (Patient AESI 010 + SAE 034)	Neurologique	Tetraparesis	Quadripareisis	Nervous system disorders	Consolidation (nivolumab)	C15	30-Dec-2019 (non résolu au décès)	Partielle	222
023 (Patient AESI 010 + SAE 034)	Cardiaque	Cardio-respiratory arrest	Cardio-respiratory arrest	Cardiac disorders	Consolidation (nivolumab)	C15	02-Jan-2020	Partielle	225
026	Généraux	Infusion related reaction	Infusion related reaction	Immune system disorders	Induction	C2	06-Jan-2020	-	14
027	Pulmonaire	Immune-mediated pneumonitis	Immune-mediated pneumonitis	Immune system disorders	Induction	C4	08-Jan-2020	-	44
034 (Patient SAE 023 + AESI 010)	Neurologique	Lymphocytic meningitis	Meningitis aseptic	Infections and infestations	FU period	FUP	17-Mar-2020	Partielle	300
034 (Patient SAE 023 + AESI 010)	Pulmonaire	Pneumonia	Pneumonia	Infections and infestations	FU period	FUP	17-Mar-2020	Partielle	300
035	Pulmonaire	Immune-mediated pneumonitis	Immune-mediated pneumonitis	Immune system disorders	Consolidation (nivolumab+vinblastin)	C24	02-Mar-2020	Partielle	350
AESI 001	Généraux	Infusion related reaction	Infusion related reaction	Injury, poisoning and procedural complications	Induction	C1	21-Nov-2019	Partielle	0

Numéro de SAE	Durée du SAE (jours)	Grade/intensité de l'effet (échelle CTCAE)	Corticoïdes donnés ?	Arrêt de traitement ?	Rechallenge positif ?	Si rechallenge positif, grade :	Autres irAEs	Chronologie	Sémiologie	Imputabilité du nivolumab
020	48	3	Non	Oui				C1 = douteuse	S2 = plausible S1 = douteuse pour la vinblastine	I1 = douteuse
020	18	3	Non (ganciclovir)	Oui				C1 = douteuse	S2 = plausible S1 = douteuse pour la vinblastine	I1 = douteuse
021 (Patient de l'AEI_012)	13	2	Oui	Non	Oui (nouvel AE : 3) le 10/12/2019)	Rash avec AE grade 1	AEI 012	C3 = vraisemblable	S3 = vraisemblable	I4 : très vraisemblable
023 (Patient AEI 010 + SAE 034)	58	4	Oui	Oui			AEI 010	C2 = plausible	S2 = plausible	I2 = plausible
023 (Patient AEI 010 + SAE 034)	89	3	Oui	Oui				C2 = plausible	S2 = plausible	I2 = plausible
023 (Patient AEI 010 + SAE 034)	6	4	Oui	Oui				C2 = plausible	S2 = plausible	I2 = plausible
026	2	3	Oui	Non	Non			C3 = vraisemblable	S3 = vraisemblable	I4 = très vraisemblable
027	71	4	Oui	Oui				C2 = plausible	S3 = vraisemblable	I3 = vraisemblable
034 (Patient SAE 023 + AEI 010)	11	5	Oui	Traitement déjà arrêté				C2 = plausible	S2 = plausible	I2 = plausible
034 (Patient SAE 023 + AEI 010)	11	4	Oui	Traitement déjà arrêté			SAE 022 et 023	C2 = plausible	S2 = plausible	I2 = plausible
035	38	1	Non	Non (dernier cycle)				C2 = plausible	S3 = vraisemblable S1 = douteuse pour la vinblastine	I3 = vraisemblable
AEI 001	1	2	Oui	Non	Non					

Numéro de SAE	Système touché	Réaction (LLT)	Reaction (PT)	Reaction (SOC)	Période	Cycle	Date de début de l'événement	Réponse radiologique fin C8	Délai de survenue (jours) depuis le début du traitement
AESI_003	Endocrinien	Immune-mediated endocrinopathy	Autoimmune endocrine disorder	Immune system disorders	Consolidation (nivolumab)	C8	23-May-2019	Complète	98
AESI_004	Généraux	Infusion related reaction	Infusion related reaction	Injury, poisoning and procedural complications	Induction	C1	17-Jul-2019	Partielle	0
AESI_006	Cutané et muqueux	Immune-mediated adverse reaction (rash)	Immune-mediated adverse reaction	Immune system disorders	Induction	C2	10-May-2019 (non résolu)	Maladie stable	14
AESI_007 (Patient des AESIs 008 et 011)	Cutané et muqueux	Immune-mediated adverse reaction (Mucite orale)	Immune-mediated adverse reaction	Immune system disorders	Induction	C4	11-Jun-2019	Complète	43
AESI_008 ((Patient des AESIs 007 et 011)	Cutané et muqueux	Immune-mediated adverse reaction (IR rash)	Immune-mediated adverse reaction	Immune system disorders	Induction	C6	08-Jul-2019	Complète	70
AESI_009	Endocrinien	Immune-mediated endocrinopathy	Immune-mediated endocrinopathy	Immune system disorders	Induction	C5	18-Mar-2019	Maladie stable	69
AESI_010 (Patient des SAE 023 + 034)	Cutané et muqueux	Allergic rash	Dermatitis allergic	Immune system disorders	Induction	C6	29-Aug-2019	Partielle	99
AESI_011 (Patient des AESIs 007 et 008)	Cutané et muqueux	Immune-mediated adverse reaction (Immune-related rash)	Immune-mediated adverse reaction	Immune system disorders	Consolidation (nivolumab+vinblastin)	Entre C14 et C17	uu-Dec-2019	Complète	231
AESI_012 (Patient du SAE 021)	Généraux	Infusion reaction	Infusion related reaction	Immune system disorders	Induction	C3	13-Nov-2019	Partielle	29
AESI_013	Rénal	Autoimmune nephritis	Autoimmune nephritis	Immune system disorders	Induction	C3	07-Feb-2020	Partielle	28

Numéro de SAE	Durée du SAE (jours)	Grade/Intensité de l'effet (échelle CTCAE)	Corticoïdes donnés ?	Arrêt de traitement ?	Rechallenge positif ?	Si rechallenge positif, grade :	Autres irAEs	Chronologie	Sémiologie	Imputabilité du nivolumab
AESI 003	196	2	Non (levothyrox)	Non	Non					
AESI 004	1	2	Oui	Non	Non					
AESI_006	> 300	3	Oui	Non	Non					
AESI_007 (Patient des AESIs 008 et 011)	> 300	2	Non	Non	Non		AESI 008 et 011			
AESI_008 ((Patient des AESIs 007 et 011)	35	1	Oui	Non	Oui	AESI 011, grade 2	AESI 007			
AESI_009	29	2	Non (néomercazole)	Non	?					
AESI_010 (Patient des SAE 023 + 034)	14	1	Oui	Non	Non		SAE 023			
AESI_011 (Patient des AESIs 007 et 008)	entre 15 et 45	2	Non	Non	Non		AESI 007 et 008			
AESI_012 (Patient du SAE 021)	1	2	Oui	Non	Non		SAE 021			
AESI_013	98	1	Non	Non	Non					

B. Tableau des informations concernant les irAEs survenus dans GATA

Numéro de SAE	Cohorte	Système touché	Réaction (LLT)	Réaction (PT)	Réaction (SOC)	Période	Cycle	Date de début de l'événement	Réponse radiologique fin C8	Délai de survenue (jours) depuis le début du traitement	Durée du SAE (jours)
010	DLBCL	Gastro-intestinal	Diarrhea	Diarrhoea	Gastrointestinal disorders	Induction	C2	03-Dec-2018	Complète	26	15
022	Follicular lymphoma	Gastro-intestinal	Autoimmune colitis	Autoimmune colitis	Immune system disorders	Induction	C5	01-Feb-2019	Maladie stable	99	6
030 (Patient du SAE 044 + AESI 006)	Follicular lymphoma	Pancréatique	Autoimmune pancreatitis	Autoimmune pancreatitis	Immune system disorders	Induction	C5	12-Mar-2019	Complète	104	28
039	Follicular lymphoma	Gastro-intestinal	Colitis	Colitis	Gastrointestinal disorders	Induction	C8	01-May-2019	-	156	82
044 (Patient du SAE 030 + AESI 006)	Follicular lymphoma	Rhumatologique	Autoimmune arthritis	Autoimmune arthritis	Immune system disorders	Induction	C7	03-Apr-2019	Complète	126	> 300
045	Follicular lymphoma	Endocrinien	Adrenal insufficiency	Adrenal insufficiency	Endocrine disorders	Maintenance	C10	06-May-2019	Complète	222	21
049	indolent NHL	Sanguin	Immune hemolytic anemia	Autoimmune haemolytic anaemia	Immune system disorders	Induction	C6	21-Jul-2019	-	122	2

Numéro de SAE	Grade/intensité de l'effet (échelle CTCAE)	Corticoïdes donnés ?	Arrêt de traitement ?	Rechallenge positif ?	Si rechallenge positif, grade :	Autres irAEs	Chronologie	Sémiologie	Imputabilité de l'atezolizumab
010	3	Oui	Non	Non			C1 = douteuse	S2 = plausible pour l'atezolizumab S1 = douteuse pour les autres	I1 = douteuse
022	2	Oui	Non	Non			C1 = douteuse	S3 = vraisemblable pour l'atezolizumab S1 = douteuse pour les autres	I2 = plausible
030 (Patient du SAE 044 + AESI 006)	2	Non	atezolizumab déjà arrêté obinutuzumab et venetoclax continués	Non		SAE 044, AESI 006, et AE9 : autoimmune hepatitis	C2 = plausible	S2 = plausible pour l'atezolizumab S1 = douteuse pour les autres	I2 = plausible
039	3	Oui	Oui				C2 = plausible	S3 = plausible pour l'atezolizumab S2 = douteuse pour les autres	I3 = vraisemblable
044 (Patient du SAE 030 + AESI 006)	2	Oui	atezolizumab déjà arrêté obinutuzumab et venetoclax ont été repris	Non		SAE 030, AESI 006, et AE 9 : autoimmune hepatitis	C1 = douteuse	S1 = douteuse	I1 = douteuse
045	3	Oui	Oui (sur demande du patient)				C2 = plausible	S2 = plausible pour l'atezolizumab S1 = douteuse pour les autres	I2 = plausible
049	3	Non	Oui pour l'atezolizumab Non pour les 2 autres				C1 = douteuse	S1 = douteuse	I1 = douteuse

Numéro de SAE	Cohorte	Système touché	Réaction (LLT)	Reaction (PT)	Reaction (SOC)	Période	Cycle	Date de début de l'événement	Réponse radiologique fin C8	Délai de survenue (jours) depuis le début du traitement	Durée du SAE (jours)
058	Follicular lymphoma	Gastro-intestinal	Diarrhea	Diarrhoea	Gastrointestinal disorders	Maintenance	C12	17-Dec-2019	Partielle	252	> 300
059	indolent NHL	Hépatique	Hepatitis	Hepatitis	Hepatobiliary disorders	Maintenance	C11	14-Feb-2020	-	225	?
AESI_002	DLBCL	Gastro-intestinal	Diarrhea	Diarrhoea	Gastrointestinal disorders	Maintenance	C14	12-Nov-2018	Complète	272	> 300
AESI_006 (Patient du SAE 030 + 044)	Follicular lymphoma	Musculaire	Autoimmune myositis	Autoimmune myositis	Immune system disorders	Induction	C5	31-Jan-2019	Complète	64	90
AESI_009	DLBCL	Endocrinien	Autoimmune thyroid disorder	Autoimmune thyroid disorder	Endocrine disorders	Induction	C2	23-Jan-2019	-	40	109
AESI_014	Follicular lymphoma	Gastro-intestinal	Diarrhea	Diarrhoea	Gastrointestinal disorders	Maintenance	C9	04-Sep-2019	Complète	196	> 300
AESI_016	Follicular lymphoma	Cardiaque	Cardiac disorder	Cardiac disorder	Cardiac disorders	Induction	C1D8	01-Oct-2019	Non évaluée	7	1
AESI_017	Follicular lymphoma	Gastro-intestinal	Diarrhea	Diarrhoea	Gastrointestinal disorders	Induction	C8	21-Nov-2019	En progression	147	67

Numéro de SAE	Grade/intensité de l'effet (échelle CTCAE)	Corticoides donnés ?	Arrêt de traitement ?	Rechallenge positif ?	Si rechallenge positif, grade :	Autres irAEs	Chronologie	Sémiologie	Imputabilité de l'atezolizumab
058	3	Oui	Oui				C2 = plausible	S3 = vraisemblable pour l'atezolizumab S2 = plausible pour autres	I3 = vraisemblable
059	2	Oui	atezolizumab arrêté temporairement	Non			C1 = douteuse	S2 = plausible pour l'atezolizumab S1 = douteuse pour les autres	I1 = douteuse
AESI_002	3	Oui (amélioration)	Retrait de l'atezolizumab, venetocix continué (mais posologie diminuée)	Non					
AESI_006 (Patient du SAE 030 + 044)	2	Oui	Retrait de l'atezolizumab seulement	Non		SAE 030 + 044, et AE 9 : auto-immune hepatitis			
AESI_009	1	Non	Retrait de l'atezolizumab seulement	Non					
AESI_014	2	Non, mais diminution de grade (1)	Non	Non					
AESI_016	3	Non	Non	Non					
AESI_017	2	Non	Non	Non					

MENTION A FAIRE FIGURER SUR LA DERNIERE PAGE DE LA THESE

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

DJAKER Pauline

Détection et analyse des évènements indésirables graves sous immunothérapie : exemples de deux essais cliniques

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2021

RESUME

L'utilisation des immunothérapies dans le traitement des lymphomes semble être une nouvelle perspective intéressante pour les patients réfractaires aux traitements de première intention. NIVINIHO et GATA sont deux essais cliniques conduits par le LYSARC qui testent les immunothérapies sur des patients atteints de lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens. Cependant, ces immunothérapies entraînent des évènements indésirables de type dysimmunitaire qui pourraient mettre en jeu la sécurité des patients.

L'objectif de ce travail est d'identifier et de caractériser ces évènements indésirables dysimmunitaires et de rechercher un éventuel lien entre la survenue de ces effets avec la réponse aux traitements des patients.

Dans un premier temps, les évènements indésirables ont été analysés et leur imputabilité aux médicaments à l'étude a été évaluée grâce à la méthode française d'imputabilité. Ensuite, parmi les effets indésirables, les évènements dysimmunitaires ont été recherchés et étudiés en détail.

Dans un deuxième temps, les effets indésirables dysimmunitaires ont été évalués selon le système touché, leur délai d'apparition et leur durée. Un test statistique a été effectué afin de mettre en évidence un lien éventuel entre l'apparition de ces évènements et la réponse aux traitements.

MOTS CLES

Pharmacovigilance
Évènements indésirables
Évènements indésirables dysimmunitaires
Immunothérapie

JURY

Mme BOULIEU Roselyne, PU-PH
Mme EL HACHEMI Anaïs, Responsable pharmacovigilance
Mme SUN Juliette, Évaluatrice en pharmacovigilance
Mme NGUON Marina, Responsable vigilance des essais cliniques

DATE DE SOUTENANCE

Jeudi 25 février 2021

CONTACT

Mail du directeur de thèse : roselyne.boulieu@etu.univ-lyon1.fr