



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Utilisation de l'IBRUTINIB dans le traitement des manifestations
auto-immunes réfractaires associées aux syndromes
lymphoprolifératifs indolents**

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2021 à 16h
Au Pôle Formation

Par Adrien DANIEL

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Thierry FACON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Franck MORSCHHAUSER

Monsieur le Professeur David LAUNAY

Madame le Docteur Hélène DEMARQUETTE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Louis TERRIOU

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	6
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	7
RESUMÉ.....	8
INTRODUCTION.....	9
1. L'AUTO-IMMUNITÉ AU COURS DES SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS..	12
1.1. Généralités.....	12
1.2. Physiopathologie des manifestations dysimmunitaires au cours des syndromes lymphoprolifératifs.....	14
1.2.1. Rappels physiologiques sur le système immunitaire.....	14
1.2.2. La lymphopoïèse B.....	15
1.2.3. La rupture de la tolérance : à la genèse de l'auto-immunité et des lymphoproliférations.....	18
2. LES MANIFESTATIONS IMMUNO-HÉMATOLOGIQUES ASSOCIÉES AUX SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS.....	20
2.1. Anémies hémolytiques auto-immunes (AHA).....	21
2.2. Purpura thrombopénique immunologique (PTI).....	24
2.3. Syndrome d'Evans.....	27
2.4. Érythroblastopénies.....	28
2.5. Neutropénies auto-immunes.....	29
2.6. Troubles acquis de l'hémostase.....	31
3. LA VOIE DU BCR.....	33
3.1. Généralités sur le BCR.....	33
3.2. La BTK : un acteur essentiel du BCR.....	35
3.2.1. Structure de la BTK.....	35
3.2.2. Les voies de signalisation de la BTK (Figure 4).....	37
3.3. Les inhibiteurs de la BTK.....	40
3.3.1. L'Ibrutinib.....	40
3.3.2. Les autres inhibiteurs.....	43
RATIONNEL DU TRAVAIL : REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	45
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	50
1. Objectifs du travail.....	50
2. Population de l'étude.....	50
3. Recueil de données.....	52
3.1. Données épidémiologiques.....	52
3.2. Données liées à l'hémopathie.....	52
3.3. Données liées à la manifestation auto-immune.....	54
3.4. Données de tolérance.....	56
4. Fin du suivi.....	56
5. Analyses statistiques.....	57
RÉSULTATS.....	58
1. Présentation de la population.....	58
1.1. Au diagnostic de la lymphoprolifération et de la manifestation immune.....	58
1.2. Caractéristiques des manifestations immunologiques à l'introduction du traitement par Ibrutinib (Tableau 3).....	62
1.3. Historique thérapeutique des patients.....	63

2. Utilisation de l'ibrutinib	65
2.1. Évaluation de la réponse immunologique (Figure 6A)	66
2.2. Évaluation de la réponse tumorale (Figure 6B)	68
3. Tolérance du traitement	68
<i>DISCUSSION</i>.....	70
1. Rappels généraux sur l'utilisation de l'ibrutinib en hématologie	70
2. Principaux résultats	76
3. Limites	83
4. Points forts	84
5. Perspectives et mise en application	86
<i>CONCLUSION</i>.....	89
<i>ANNEXES</i>.....	90
Annexe I : Critères de réponse des lymphoproliférations	90
Annexe II : Critères de réponse des manifestations immunologiques	93
Annexe III. Critères de réponses des manifestations auto-immunes sous traitement par ibrutinib.....	94
<i>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>.....	95

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AHAI	Anémie Hémolytique Auto-Immune
ALPS	Syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité
ARTPO	Agoniste du récepteur à la thrombopoïétine
BAFF-R	B-cell Activator of the TNF α Family
BCMA	B-Cell MAuration factor
BCR	B-Cell Receptor
BIM	BCL2 Interacting Mediator
BTK	Bruton Tyrosine Kinase
DAG	Diacylglycérol
DICV	Déficit Immunitaire Commun Variable
FCyR	Récepteur Fc spécifique aux IgG
G-CSF	Facteur de croissance granulocytaire
ITAM	Immunoreceptor tyrosine-based activation motif
LLC	Leucémie Lymphoïde chronique
LGL	Leucémie à grands lymphocytes à grains
MAF	Maladie des agglutinines froides
MAPK	Kinases des protéines de la famille des MAP
MCL	Lymphome du manteau
MW	Maladie de Waldenström
MZL	Lymphome de la zone marginale
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells (facteur nucléaire des lymphocytes T activés)
NFkB	Nuclear factor-kappa B
PD-1	Programmed cell Death protein 1
PI3K	Phospho-inositide 3-kinase
PIP2	Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate
PIP3	Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate
PKC	Protéine Kinase C
PLCy	Phospholipase C
PRCA	Érythroblastopénie auto-immune
PTI	Purpura thrombopénie immunologique
RAG	Recombination-Activating Gene
SHIP	SH2-Domain containing Inositol Polyphosphate 5'-phosphatase
TACI	Transmembrane Activator and CAML Interactor
TCA	Temps de Céphaline Activée
TCR	T-Cell Receptor
TLR	Toll-Like Receptor
TP	Taux de prothrombine

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

	Titres des figures	Page
Figure 1	Répartitions des lymphomes non Hodgkiniens en France selon le sous-type histologique (B et T confondus)	17
Figure 2	Le BCR et ses voies de signalisation	41
Figure 3	Représentation schématique des différents domaines de la BTK	43
Figure 4	Voies de signalisation d'aval de la BTK	45
Figure 5	Répartitions des lymphoproliférations (A) et des manifestations auto-immunes (B) au sein de la cohorte	68
Figure 6	Réponse immunologique (A) et tumorale (B) après introduction de l'Ibrutinib	74
Figure 7	Applicabilité de l'utilisation de l'Ibrutinib au cours des manifestations immunes associées aux syndromes lymphoprolifératifs	94

	Titres des tableaux	Page
Tableau 1	Résumé des données disponibles dans la littérature sur l'utilisation de l'Ibrutinib à visée immunologique	54
Tableau 2	Caractéristiques générales au diagnostic des syndromes lymphoprolifératifs de la cohorte	66
Tableau 3	Caractéristiques descriptives des manifestations auto-immunes d'intérêt à l'introduction de l'Ibrutinib	71
Tableau 4	Résumé des lignes thérapeutiques antérieures à l'adjonction d'Ibrutinib	72

RESUMÉ

Introduction. La survenue de manifestations immuno-hématologiques au cours des lymphoproliférations est un événement fréquent. La corticothérapie tient une place centrale dans la prise en charge de ces manifestations mais nombres de patients deviennent réfractaires ou dépendants motivant l'introduction de nouvelles lignes thérapeutiques. L'Ibrutinib est un inhibiteur de Bruton Tyrosine Kinase (BTK), une enzyme clé dans le développement et la survie lymphocytaire et bénéficie d'une AMM dans la prise en charge de certaines lymphoproliférations B indolentes telles que la leucémie lymphoïde chronique ou la maladie de Waldenström. Notre travail consiste à évaluer l'utilisation de l'Ibrutinib dans le traitement de manifestations réfractaires associées à de telles lymphoproliférations.

Méthodes. À travers un travail multicentrique et rétrospectif, les patients présentant une manifestation immuno-hématologique (cytopénie auto-immune ou trouble acquis de l'hémostase) active, réfractaire et associée à une lymphoprolifération B indolente pouvaient être inclus. Vingt-cinq patients ont pu être identifiés.

Résultats. L'âge médian à l'introduction de l'Ibrutinib était de 71 ans et la médiane de ligne thérapeutique avant Ibrutinib était de 2 (étendue 1-7). Vingt-deux patients (88%) bénéficiaient d'un traitement associé à l'introduction de l'Ibrutinib. Le taux de réponse global était de 76% (IC 95% [54,87-90,64]), avec 44% de réponse complète et une durée médiane de traitement de 8 mois. Treize patients (73%) ont pu sevrer le traitement associé à l'inclusion. La réponse tumorale n'était pas strictement superposable à la réponse immunologique avec un taux de réponse globale de 83% dont 41% de réponse complète. Le profil de tolérance ne différait pas de ce qui était retrouvé dans la littérature et quatre patients ont interrompus le traitement pour toxicité. Aucune cytopénie auto-immune sous traitement par Ibrutinib n'a été observée.

Conclusion. L'utilisation de l'Ibrutinib dans cette indication semble être une stratégie prometteuse avec des taux de réponse intéressants pour ces patients réfractaires. Le profil bénéfice-risque est acceptable mais la place dans la démarche thérapeutique reste à définir.

INTRODUCTION

Les syndromes lymphoprolifératifs correspondent à un groupe hétérogène de pathologies caractérisées par l'expansion clonale de lymphocytes au sein des organes lymphoïdes primaires ou secondaires. Ils diffèrent par leur origine, leurs caractéristiques immunophénotypiques, cytogénétiques, histopathologiques ainsi que par leurs pronostics. Les classifications internationales distinguent les lymphomes Hodgkiniens des lymphomes non Hodgkiniens, majoritaires. Parmi ces derniers, on retrouve les lymphoproliférations B et les lymphoproliférations T/NK, qui se différencient par la nature du clone lymphoïde malin.

En terme d'épidémiologie, hors lymphome de Hodgkin, l'âge moyen de survenue d'un lymphome est de 60 ans et le taux d'incidence augmente avec l'âge. Plus de 20 000 cas de lymphomes non Hodgkiniens, tous types confondus, sont diagnostiqués en France chaque année selon le dernier registre des cancers du réseau Francim [1]. La répartition des différents sous-types histologiques de lymphomes non hodgkiniens est indiquée dans la figure 1. Les lymphoproliférations B restent les plus fréquentes (90% des cas) avec une prédominance de lymphomes B diffus à grandes cellules, de lymphomes folliculaires et de leucémies lymphoïdes chroniques. Les autres lymphoproliférations B, telles que la maladie de Waldenström, le lymphome de la zone marginale ou encore le lymphome du manteau comptent à titre individuel entre 5 et 15% du total des lymphomes. La survie relative est extrêmement variable selon le sous-type de lymphome et les lymphoproliférations B restent de meilleur pronostic que les lymphoproliférations T/NK (tous types confondus).

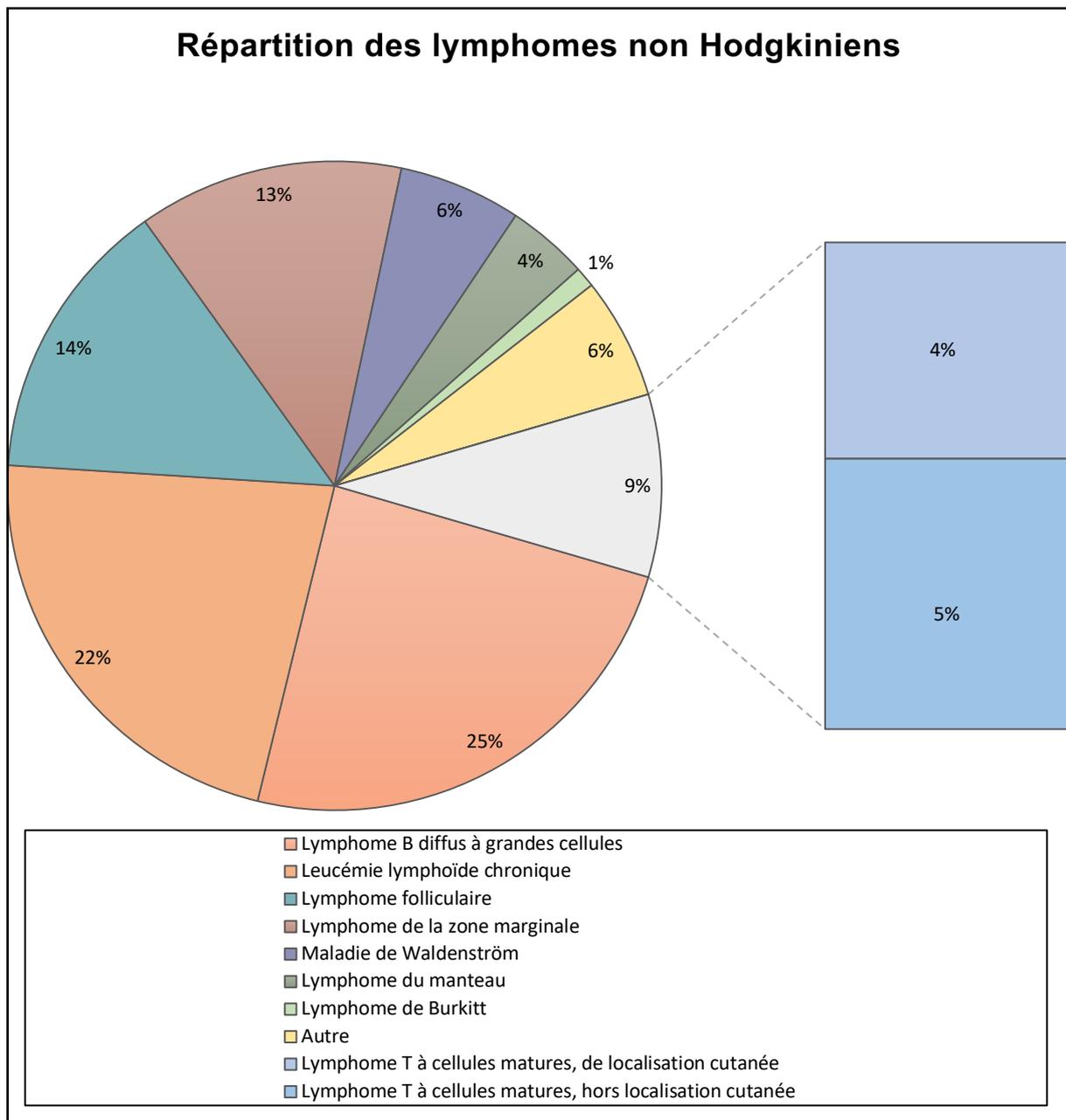


Figure 1. Répartitions des lymphomes non Hodgkiniens en France selon le sous-type histologique (B et T confondus). D'après les données issues du registre des cancers du réseau Francim (2018) [1].

Les lymphoproliférations peuvent avoir une présentation dite indolente et se développer insidieusement sur le long terme et sont volontiers silencieuses plusieurs années, c'est le cas de lymphomes folliculaires ou des lymphomes de la zone marginale.

Au contraire, d'autres lymphoproliférations ont une évolution plus rapide et les manifestations cliniques sont au premier plan, on parle de formes agressives comme au cours des lymphomes diffus à grandes cellules B. Des passages de formes indolentes à agressives existent et on parle de transformation. Le traitement des formes agressives repose majoritairement sur l'association de chimiothérapies et d'immunothérapies. Pour les formes indolentes, la surveillance et l'abstention thérapeutique sont souvent de mises et seules les formes symptomatiques ou avec des critères de forte masse tumorale requièrent un traitement qui se rapproche de ceux utilisés pour les formes agressives.

Les manifestations cliniques associées aux lymphomes sont variables mais comprennent dans la majorité des cas un syndrome tumoral [2]. Ce dernier correspond à la présence d'adénopathies, superficielles ou profondes, volontiers persistantes dans le temps ou à une hépato-splénomégalie. Le principal risque en lien avec ce syndrome tumoral est un risque compressif, comme on peut l'observer dans les localisations médiastinales où la compression des organes de proximité (veine cave supérieure, trachée, œsophage...) peut entraîner des signes cliniques entrant dans le cadre d'un syndrome cave supérieur. La présence de signes d'évolutivité peut parfois être un autre mode de révélation. Par opposition, le syndrome lymphoprolifératif peut être totalement asymptomatique et suspecté devant l'apparition d'une hyperlymphocytose persistante sur des examens biologiques répétés. Enfin, il n'est pas rare de retrouver dans ces pathologies des manifestations para-néoplasiques, parmi lesquelles les manifestations immunologiques ou auto-immunes.

1. L'AUTO-IMMUNITÉ AU COURS DES SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS

1.1. Généralités

Les premières descriptions de manifestations auto-immunes associées aux syndromes lymphoprolifératifs remontent aux années 1950/1960 [3,4].

Dans les principales séries de cas, ces manifestations sont principalement retrouvées au cours des lymphomes non Hodgkiniens, B ou T confondus. Les manifestations immunes associées aux lymphomes de Hodgkin sont également décrites, ce qui n'est pas surprenant en raison de l'origine B de la cellule de Reed-Sternberg mais semblent plus rares. La prévalence globale est difficile à établir précisément, en raison du faible nombre d'études multicentriques de grande envergure, mais semble se situer entre 4 et 8% selon les différentes séries [5-7]. L'âge moyen est variable mais concerne une population de plus de 50 ans et ces manifestations semblent plus fréquentes chez les femmes.

Les principales lymphoproliférations associées à ces manifestations sont la leucémie lymphoïde chronique (LLC) suivie des autres lymphoproliférations B indolentes (maladie de Waldenström, lymphome de la zone marginale, lymphome folliculaire, lymphome du manteau), comptant pour plus de 70% des cas selon une série [5]. Dans ces différentes séries, les manifestations peuvent également survenir au cours de lymphoproliférations B agressives, notamment au cours des lymphome B diffus à grandes cellules ainsi qu'au cours de certaines lymphoproliférations T telles que les leucémies à grands lymphocytes à grains (LGL) ou les lymphomes angio-immunoblastiques.

En situation clinique, trois modes de révélation de la manifestation peuvent être rencontrés [8-10] :

- La première est que **la manifestation auto-immune peut précéder la survenue de la lymphoprolifération**. Ceci n'est plus à démontrer puisque le risque de survenue de lymphome sur un terrain de connectivite est augmenté. À titre d'exemple, le risque relatif de développer une lymphoprolifération au cours d'un syndrome de Goujerot-Sjögren est augmenté entre 16 et 44 fois selon les séries, et des résultats similaires d'augmentation du risque relatif sont observés au cours du lupus érythémateux disséminé ou de la polyarthrite rhumatoïde [11,12]. Un autre exemple est celui des lymphomes T intestinaux associés à des antécédents de maladie cœliaque.
- La seconde configuration, la plus fréquente, correspond à **la survenue de la manifestation au cours de l'évolution du syndrome lymphoprolifératif lui-même**. Cette manifestation peut être extrêmement variable dans sa forme, et on distinguera des formes spécifiques d'organe et des formes systémiques.
- La troisième possibilité correspond à **la présence isolée de marqueurs d'auto-immunité au diagnostic ou au cours de la lymphoprolifération, sans manifestation clinique associée**. La positivité de test de Coombs sans signe d'anémie hémolytique au cours de certaines leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) ou encore la présence d'anticorps anti-nucléaires sans spécificité au cours d'autres lymphoproliférations B en sont des exemples.

1.2. Physiopathologie des manifestations dysimmunitaires au cours des syndromes lymphoprolifératifs

1.2.1. Rappels physiologiques sur le système immunitaire

Physiologiquement, le système immunitaire remplit différentes fonctions. Le plus connu est un rôle de défense contre les pathogènes extérieurs, par la mise en jeu d'effecteurs spécifiques.

L'immunité innée, primaire est la première à être mise en place [13]. Elle implique des barrières anatomiques et physiologiques telles que l'épiderme, la muqueuse intestinale, une composante humorale avec le complément ou les cytokines pro-inflammatoires et enfin une composante cellulaire comprenant les cellules du système phagocytaire ou les lymphocytes Natural Killer (NK). Elle n'est que peu impliquée dans la physiopathologie des manifestations auto-immunes. Au contraire, l'immunité adaptative, plus fine et plus complexe, est centrale dans le développement de l'auto-immunité. Les effecteurs de cette dernière vont comprendre [14] :

- **Des cellules présentatrices de l'antigène** (cellules dendritiques, système monocyte-macrophage ...) pouvant être issues de l'immunité innée et dont le rôle va être de capturer l'antigène pour le présenter aux lymphocytes.
- **Les lymphocytes, B ou T**, qui vont être les médiateurs de l'immunité. Leur formation va initialement avoir lieu dans les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse ou thymus) avant de poursuivre leur maturation dans les organes lymphoïdes secondaires, lieux de rencontre avec l'antigène et où le développement de récepteurs spécifiques de surface (TCR pour le lymphocyte T et BCR pour le lymphocyte B) sera essentiel.

- **Les cellules effectrices** dont le rôle va être d'éliminer l'antigène. Les effecteurs du compartiment T associent entre autre les lymphocytes T CD4+ (ou lymphocytes T Helper) qui vont aider au développement de l'immunité humorale en fournissant des signaux de co-stimulation et les lymphocytes T CD8+ (ou lymphocytes T cytotoxiques) qui vont avoir une activité lytique directe. Le compartiment B donnera naissance à des lymphocytes B mémoires qui pourront se réactiver en cas de nouvelle rencontre avec l'antigène et des plasmocytes spécialisés dans la sécrétion d'immunoglobulines.

Outre ce système de protection anti-infectieux, le système immunitaire remplit également un rôle d'immunosurveillance anti-tumorale [15] ainsi qu'un rôle d'homéostasie du milieu intérieur afin d'orienter cette réponse immunitaire uniquement aux antigènes extérieurs, le 'non soi' et d'éviter la reconnaissance des molécules du soi.

Toute dérégulation d'une de ces fonctions peut finalement entraîner des infections à répétition, favoriser le développement de néoplasies ou de manifestations dysimmunitaires.

1.2.2. La lymphopoïèse B

Le lymphocyte B est un élément figuré du sang dérivant de la cellule souche hématopoïétique et est un acteur essentiel de l'immunité adaptative. Les premières étapes de la lymphopoïèse B se font au sein de la moelle osseuse.

La différenciation de la cellule souche hématopoïétique en une cellule mature hautement spécialisée qu'est le lymphocyte nécessite entre autre l'acquisition d'un récepteur de surface spécifique : le B-Cell Receptor (BCR) [16,17].

À des stades précoces de développement, sous l'influence de protéines RAG (Recombination-Activating Gene), les précurseurs B passent par des premières étapes de maturation dont l'objectif est la production d'un pré-BCR. Ce dernier va être composé d'une chaîne lourde μ , issue de la recombinaison des gènes des domaines Variable (V), Diversity (D) et Joining (J) des chaînes lourdes et va s'associer secondairement à une chaîne légère de substitution, temporaire et c'est cette association qui forme le pré-BCR. Une fois créé, ce complexe primaire va induire des signaux inhibant les protéines de recombinaison afin de permettre une **exclusion allélique** correspondant à la restriction d'expression du gène codant pour le récepteur à un seul allèle. Ce phénomène est indispensable afin que la production de chaînes lourdes s'arrête et que chaque lymphocyte ne puisse exprimer qu'une seule chaîne lourde et donc un seul pré-BCR. En parallèle, des étapes de reconnaissance des antigènes du soi ont lieu afin de tester une éventuelle auto-réactivité. Les cellules ne remplissant pas les conditions nécessaires cessent de proliférer et entrent dans un processus d'apoptose. Une fois ces conditions remplies, via une réactivation d'expression des protéines de recombinaison du groupe RAG, des réarrangements des gènes des domaines Variable et Joining (V et J) des chaînes légères κ et λ des immunoglobulines ont lieu. L'association de cette chaîne légère nouvellement créée avec le pré-BCR va aboutir à la formation d'une IgM de surface.

Secondairement, l'expression associée d'une IgD de surface permet la formation de lymphocyte B naïfs et transitionnels qui vont circuler vers les organes lymphoïdes secondaires, ganglions en tête. La rencontre avec l'antigène dans ces organes lymphoïdes secondaires va permettre la formation de centres germinatifs où le lymphocyte va subir de nouvelles modifications épigénétiques. Des phénomènes **d'hypermutation somatique** vont permettre la survenue de mutations ponctuelles au sein des régions variables des chaînes lourdes et des chaînes légères des immunoglobulines, élargissant le répertoire des BCR. Les phénomènes de **switch isotypique** permettront ensuite de former des IgA, des IgG et des IgE de surface, permettant d'augmenter la sélectivité. Ces deux mécanismes rendent le lymphocyte B plus afin pour son antigène. Enfin les stades finaux de maturation comprendront la formation de lymphocytes B mémoires et de plasmocytes, cellules spécialisées dans la sécrétion d'immunoglobulines.

Il est cependant réducteur de limiter la lymphopoïèse à la seule acquisition d'un BCR mature bien qu'essentiel. Nous ne mentionnerons ici pas tous les mécanismes permettant la survie du lymphocyte dans la circulation sanguine mais une attention particulière doit être apportée au BAFF-R (B-cell Activator of the TNF α Family), au BCMA (B-Cell MAuration factor) et au TACI (Transmembrane Activator and CAML Interactor), dont les expressions vont être finement modulées au cours des différents stades de la lymphopoïèse et vont avoir un rôle dans la prolifération, la survie et la différenciation du lymphocyte [18]. Le déficit immunitaire commun variable, ou DICV, est un exemple physiopathologique d'atteinte de ces récepteurs. Il s'agit d'une maladie polygénique caractérisée par l'association constante d'un déficit de l'immunité humorale avec un risque d'auto-immunité, de lymphoprolifération ou de cancer solide.

Ce syndrome est également caractérisé sur le plan phénotypique par un nombre accru de cellules B transitionnelles immatures, bloquées à ces stades précoces de maturation, attestant du rôle de ces modulateurs dans la vie du lymphocyte. Il existe d'ailleurs des interactions entre ces voies de signalisation et celles du BCR et ces dernières semblent indispensables au bon déroulement de la lymphopoïèse.

1.2.3. La rupture de la tolérance : à la genèse de l'auto-immunité et des lymphoproliférations

Du fait de ces multiples possibilités de réarrangement, la diversité des répertoires des BCR est telle qu'il n'est pas rare que des lymphocytes B, matures ou immatures, reconnaissent les antigènes du soi. L'auto-immunité peut être définie par une réponse immunologique dérégulée, dirigée vers un antigène du soi. Une régulation fine doit être instaurée pour que seuls les antigènes extérieurs ('le non-soi') soient reconnus et que le système immunitaire ne réagisse pas contre les antigènes du patient ('le soi'). Pour pallier à ces défauts, des mécanismes spécifiques ou 'check-points' centraux et périphériques, sont mis en jeu : c'est le phénomène de **tolérance**. Ces mécanismes ne sont pas strictement superposables entre le lymphocyte T et le lymphocyte B, certains mécanismes étant spécifiques à chaque compartiment [19-21].

Au niveau central, dans les organes hématopoïétiques primaires, les lymphocytes immatures peuvent subir une **sélection négative**. L'existence d'un TCR ou d'un BCR avec une haute affinité pour les antigènes du soi va activer des signaux de transcription codant pour des protéines pro-apoptotiques telles que BIM (BCL2 Interacting Mediator) ou FAS.

Un exemple de dérégulation de ces voies de sélection négative est le syndrome ALPS ou syndrome lymphoprolifératif auto-immun [22,23]. Ce syndrome est caractérisé par la survenue de lymphoproliférations chroniques, bénignes ou malignes, et à l'association avec des manifestations immunes, manifestations non rares puisque plus de 50% des patients ont un risque de développer des cytopénies auto-immunes. Au plan génétique, il peut être en lien avec une mutation du gène TNFRSF6 codant pour la protéine FAS, des mutations de la protéine FAS elle-même ou des mutations de molécules de signalisation d'aval (caspases). Des déficits de tout ou partie de cette cascade de signalisation entraînera des défauts d'apoptoses, responsables de manifestations prolifératives ou immunologiques retrouvées au cours de ce syndrome. La transformation du lymphocyte T en **lymphocyte T régulateur**, dont le rôle est l'inhibition des lymphocytes auto-réactifs ainsi que les **révisions du BCR** sont d'autres possibilités de régulation. Ce dernier correspond à un blocage de maturation du lymphocyte B temporaire secondaire à la stimulation antigénique du soi avec mise en place de mécanismes de réarrangements permettant le passage d'un récepteur auto-réactif à un récepteur non auto-réactif.

Au niveau périphérique, la rencontre de nouveaux antigènes du soi va concerner les lymphocytes B matures ayant déjà passés les étapes de sélection primaires. De nouvelles étapes de **sélection négatives** peuvent avoir lieu. D'autres systèmes vont pouvoir alors entrer en jeu avec notamment le phénomène d'**anergie**. Il s'agit de l'inactivation fonctionnelle du lymphocyte lorsque les signaux de co-stimulation sont remplis. Il implique des molécules inhibitrices de surface tels que le CTLA4 ou le PD-1, molécules fréquemment inhibées au cours de l'oncogénèse afin que les cellules tumorales puissent échapper au système immunitaire.

En cas d'évasion à ces mécanismes de tolérance, la production de lymphocytes auto-réactifs est inéluctable et va entraîner des lésions tissulaires qui vont être à l'origine de multiples manifestations immunes évoquées ultérieurement [24]. D'autre part, l'altération de ces mêmes mécanismes va jouer sur la prolifération et la survie lymphocytaire participant également à la lymphomagenèse. L'ensemble de ces éléments semblent suggérer que la physiopathologie des manifestations immunes et celle des lymphoproliférations semblent similaires et que le BCR détienne un rôle clé.

Malgré tous les progrès actuels en immunologie, les mécanismes d'évasion aux différents check-points ne restent cependant que partiellement élucidés. Même s'il n'est plus à prouver que des prédispositions génétiques existent, les facteurs environnementaux sont d'autres facteurs pouvant expliquer la production de cellules auto-réactives ou de cellules malignes. Les infections chroniques, virales avec le VHC ou bactériennes avec *Helicobacter Pylori*, peuvent ainsi être responsables de véritables stimulations antigéniques chronique non contrôlées pouvant aboutir à des autonomisations de fonctionnement du BCR [25].

2. LES MANIFESTATIONS IMMUNO-HÉMATOLOGIQUES ASSOCIÉES AUX SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS

Ces manifestations peuvent se présenter sous une multitude de formes [26]. Les **formes systémiques** se distinguent par des atteintes multiples d'organe et se comportent comme de véritables connectivites ou vascularites. Par opposition, il existe des **formes localisées** responsables d'atteintes d'organes isolées.

Par ordre de fréquence, on pourra retrouver des atteintes cutanées (syndrome de Raynaud, pemphigus, livedo...), des atteintes musculo-squelettiques (polyarthrite, polymyosites...), des atteintes neurologiques périphériques ou centrales (polyradiculonévrites, syndromes myasthéniques...) ou encore des atteintes rénales (glomérulonéphrites, lésions glomérulaires minimales...).

En ce qui concerne **les manifestations immuno-hématologiques**, on distingue entre autre deux grandes catégories :

- **Les cytopénies auto-immunes** qui peuvent être isolées comme dans les anémies hémolytiques auto-immunes, le purpura thrombopénique immunologique, les érythroblastopénies ou les neutropénies auto-immunes, ou associées entre elles comme dans le syndrome d'Evans
- **Les troubles acquis de l'hémostase** (hémophilie acquise ou maladie de Willebrand acquise)

2.1. Anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI)

Les anémies hémolytiques auto-immunes correspondent à un sous-groupe d'anémies hémolytiques dont le mécanisme est médié par la présence d'anticorps [27,28]. Il s'agit de pathologies rares (1/100 000 personnes) avec un âge médian de 60 ans, même si tous les âges sont représentés avec une mortalité globale de 10% [29].

Le diagnostic est évoqué devant l'existence isolée à la numération-formule sanguine d'une anémie normocytaire, ou à tendance macrocytaire, régénérative associée à des signes biologiques d'hémolyse (augmentation du taux de LDH, une augmentation de

la bilirubine libre, diminution de l'haptoglobine). Le frottis sanguin est normal dans la majorité des cas, même s'il n'est pas rare de retrouver des sphérocytes ou des agglutinats [30]. La clinique est marquée par un syndrome anémique, dont la tolérance est fonction de la vitesse d'installation de l'anémie. Les signes d'accompagnement peuvent être variables, selon le caractère intravasculaire ou intra tissulaire de l'hémolyse. Ainsi, une hémolyse intravasculaire sera volontiers plus bruyante avec un tableau marqué par des frissons, des douleurs lombaires et des urines porto, un ictère plus tardif et l'absence de splénomégalie. A contrario, les hémolyses intra tissulaires semblent plus insidieuses et l'ictère est au premier plan, accompagné par une splénomégalie.

La confirmation diagnostique se fait par la réalisation d'un test de Coombs direct, permettant la détection de l'anticorps. L'identification spécifique (ou typage) se fera par la réalisation d'un test de Coombs indirect.

On distinguera [28]:

- **Les anémies hémolytiques à anticorps chauds (70% des cas)** caractérisées par une hémolyse maximale à 37°C avec des anticorps ayant une spécificité IgG, parfois associée au complément,
- **Les anémies hémolytiques à anticorps froids (20% des cas)** caractérisées par une hémolyse maximale à 4°C secondaire à la présence d'anticorps de type IgM plus ou moins associée au complément ou en lien avec des anticorps dirigés contre le complément seul.
- Plus rares, **les AHAI mixtes ou biphasiques** comptent pour moins de 10% des cas

Les étiologies sont multiples et les causes secondaires comprennent notamment les syndromes lymphoprolifératifs [31], les infections (virales ou bactériennes), les déficits immunitaires ou encore les maladies de système. Dans plus de 50% des cas l'anémie hémolytique est considérée comme primitive (ou idiopathique) si aucune cause n'est retrouvée. Dans ce dernier cas de figure, la démarche diagnostique et étiologique doit être rigoureuse et une surveillance accrue doit être réalisée car il existe un risque d'évolution vers une lymphoprolifération dans plus de 20% des cas pour les patients étiquetés primitifs.

Le traitement des anémies hémolytiques comporte un versant symptomatique associant une supplémentation en folates, une prévention des complications thrombo-emboliques ainsi que le recours à la transfusion de culots érythrocytaires compatibilisés si cela s'avère nécessaire (anémie mal tolérée ou terrain cardiaque). En parallèle, le traitement de référence pour les AHAI à anticorps chauds reste la corticothérapie, à la dose de 1mg/kg/j pour une durée de 3 semaines suivi d'une décroissance lente sur 3 à 6 mois, permettant l'obtention d'une rémission complète persistante chez 1/3 des patients [28,30]. Un traitement étiologique peut parfois s'envisager en cas de réponse insuffisante à la corticothérapie. En cas de patients réfractaires ou en rechute, le Rituximab [32] ou la splénectomie [33] semblent être des traitements de choix, permettant l'obtention de rémissions complètes dans près de 70% des cas. Dans les cas les plus complexes, le recours à des traitements immunosupresseurs tels que la cyclosporine A, le mycophénolate Mofétil ou encore l'azathioprine semblent avoir un intérêt [30]. D'autres pistes thérapeutiques ciblant le plasmocyte ou le macrophage sont actuellement en cours d'évaluation.

La maladie des agglutinines froides, rattachée aux anémies hémolytiques auto-immunes, se caractérise par la présence d'agglutinines froides au frottis sanguin avec présence d'auto-anticorps anti-complément [34]. Rare, elle se présente essentiellement sous la forme d'acrosyndromes révélés par le froid et un composant monoclonal de type IgM est fréquemment retrouvé au bilan biologique. Elle est en lien avec une lymphoprolifération B, clonale et indolente, différente d'une maladie de Waldenström ou d'autres lymphoproliférations B indolentes. La recherche d'une mutation MYD88 est toujours négative. Les infections virales à EBV, les infections bactériennes à Mycoplasme Pneumoniae ainsi que d'autres lymphoproliférations B sont d'autres causes de maladies des agglutinines froides qui sont alors considérées comme secondaires.

Contrairement aux anémies hémolytiques à anticorps chauds, le traitement de référence repose sur l'utilisation du Rituximab, seul ou en association à la Fludarabine ou à la Bendamustine [35]. Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés. Les mesures symptomatiques de protection au froid, la supplémentation en folates ainsi que les transfusions de culots érythrocytaires réchauffés ont également un intérêt dans la prise en charge de ces patients.

2.2. Purpura thrombopénique immunologique (PTI)

Il s'agit d'un désordre auto-immun caractérisé par la survenue isolée d'une thrombopénie [36]. La prévalence est estimée à 2,6/100 000 personnes-années avec une médiane de survenue de 56 ans et une incidence qui augmente avec l'âge [37].

Bien que bénin dans la majorité des cas, la mortalité est évaluée jusqu'à 22% à 5 ans. Outre le risque hémorragique, les causes spécifiques de mortalité semblent majoritairement en lien avec des complications cardiovasculaires et des complications infectieuses secondaires aux thérapeutiques immunosuppressives [37].

La physiopathologie repose sur une destruction périphérique des plaquettes en lien avec la présence d'auto-anticorps. Toutefois, des études plus récentes montrent que la production centrale en mégacaryocytes est également altérée et qu'une partie du pool mégacaryocytaire est détruit par ces mêmes auto-anticorps [38].

La clinique est marquée par l'existence d'un syndrome hémorragique, révélateur, de nature et de gravité variable pouvant aller du simple purpura pétéchial à l'hémorragie intra-cérébrale. Sur le plan biologique, la numération-formule sanguine révèle une thrombopénie isolée, sans anomalie de la formule ou du frottis sanguin.

Il convient, pour porter le diagnostic de PTI, d'éliminer les autres causes de thrombopénies périphériques que sont les thrombopénies de consommation (micro-angiopathies thrombotiques et troubles de l'hémostase) et les thrombopénies de séquestration ainsi que les désordres centraux avec des critères de réalisation de ponctions médullaires bien codifiés [38]. Chez l'enfant ou le jeune adulte, l'étude d'un hémogramme est essentielle afin de ne pas méconnaître une origine constitutionnelle à la thrombopénie qui peut mimer une origine immunologique. Le dosage des anticorps anti-plaquettes n'est cependant ni suffisant ni nécessaire au diagnostic.

Les infections virales, les maladies de systèmes, les déficits immunitaires primitifs ainsi que les causes iatrogènes semblent être les principaux pourvoyeurs, avec les lymphoproliférations, de PTI secondaires. Cependant, dans plus de la moitié des cas, il n'est pas retrouvé de cause et on parle de thrombopénie immunologique primitive.

L'indication d'un traitement repose sur la présence de signes hémorragiques et sur le taux de plaquettes. Des scores visant à évaluer la sévérité du syndrome hémorragique existent pour guider le clinicien tel que le score de Khellaf [39]. En règle générale, l'abstention thérapeutique est recommandée en cas de taux de plaquettes $> 30\ 000/\text{mm}^3$ en l'absence de signe hémorragique. Dans cette situation, et notamment en cas de doute sur l'origine immunologique de la thrombopénie, un test aux corticoïdes peut permettre d'être à la fois un test diagnostique et thérapeutique en évaluant la réponse sur le taux plaquettaire.

En cas de thrombopénie $< 30\ 000/\text{mm}^3$ ou en cas de symptomatologie hémorragique, le traitement de première ligne reposera sur une corticothérapie plus ou moins associée à des immunoglobulines polyvalentes selon la sévérité des manifestations hémorragiques [36]. En cas de récurrence, de maladie réfractaire ou de passage à la chronicité, des traitements à base de Rituximab [40], d'agonistes des récepteurs à la thrombopoïétine (ARTPO) [41,42] ou la splénectomie [43] sont d'autres armes thérapeutiques. Ces traitements de deuxième intention permettent l'obtention de rémissions complètes respectivement dans 30%, 70% et 60% des cas à long terme. En cas d'échecs, d'autres immunosuppresseurs (Azathioprine, Cyclosporine A, Mycophénolate Mofétil) peuvent être proposés. Les transfusions plaquettaires ne sont pas recommandées, sauf en cas d'urgence vitale.

2.3. Syndrome d'Evans

Ce syndrome, décrit initialement dans les années 1950 par Evans *et al.* [44] correspond à l'association, concomitante ou successive, de cytopénies auto-immunes. Dans la forme historique, on retrouve l'association d'une anémie hémolytique à anticorps chauds à une thrombopénie immunologique, mais il n'est pas rare de retrouver des neutropénies auto-immunes associées. Rares, les études de prévalence ou d'incidence sont peu nombreuses. Pour exemple, nous pouvons citer le registre danois qui a pu identifier 242 patients avec une forme classique entre 1977 et 2017 ce qui semblerait correspondre à une incidence estimée à environ 1 à 2 cas/millions d'habitants avec un âge médian de diagnostic de 58 ans [45].

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des cytopénies auto-immunes, après exclusion des différents diagnostics différentiels, des autres anémies hémolytiques ou des autres causes de thrombopénies respectivement [46]. Même si dans une minorité de cas les cytopénies sont d'emblée associées, le délai de survenue entre deux cytopénies peut être extrêmement variable. Là encore, on distinguera les syndromes d'Evans primitifs sans cause retrouvée des syndromes d'Evans secondaires à des syndromes lymphoprolifératifs [47,48] des infections virales, des maladies de systèmes [49] ou des déficits immunitaires.

La prise en charge reste cependant mal codifiée et repose sur le traitement de la cytopénie active au moment du diagnostic ou de la rechute. La corticothérapie reste le traitement de choix mais une majorité de patient nécessite un traitement de seconde ligne comme le Rituximab, la splénectomie ou l'utilisation d'immunosupresseurs [46].

2.4. Érythroblastopénies

Les érythroblastopénies sont des causes d'anémie caractérisées par l'interruption de la maturation des précurseurs érythroïdes dans la moelle osseuse [50].

La définition est cytologique en objectivant une sous-représentation de la lignée érythroïde (<5%) au myélogramme avec un respect de la lignée granuleuse et mégacaryocytaire. Au plan biologique, la numération formule sanguine montre une anémie normocytaire ou à tendance macrocytaire associée à une réticulocytopenie (taux de réticulocytes < 10 000/mm³). Les autres lignées sont respectées.

La clinique est aspécifique et se limite à des signes en lien avec le syndrome anémique dont la tolérance est fonction de la profondeur et de la vitesse d'installation de l'anémie.

L'érythroblastopénie primitive est en lien avec un processus immunologique, auto-anticorps entre autres, dont la cible est variable mais semble concerner le précurseur érythroïde et qui va perturber la différenciation érythrocytaire. La principale étiologie d'érythroblastopénie reste l'infection au Parvovirus B19, un virus de la famille des *Parvoviridae*. Cependant, il n'est pas rare de retrouver des érythroblastopénies au cours de certains syndromes lymphoprolifératifs, la LLC et les leucémies à grands lymphocytes à grains principalement. Les causes infectieuses, virales ou bactériennes, les cancers solides (thymome) ainsi que la iatrogénie sont d'autres étiologies d'érythroblastopénies [50].

Outre les érythroblastopénies secondaires au parvovirus B19, où le traitement par immunoglobulines polyvalentes a montré son intérêt, le traitement de référence reste la corticothérapie permettant l'obtention d'une réponse complète dans 40% des cas [50,51]. Les rechutes sont cependant fréquentes et l'association à d'autres traitements immunosupresseurs semble intéressante, notamment la cyclosporine A, le cyclophosphamide ou le tacrolimus [50].

2.5. Neutropénies auto-immunes

Une neutropénie est définie par un taux de polynucléaire neutrophile inférieur à $1\ 500/\text{mm}^3$. Les neutropénies auto-immunes correspondent à sous-groupe de neutropénie en lien avec la présence d'anticorps, généralement de type IgG, dirigés principalement contre les glycoprotéines présentes à la surface du polynucléaire neutrophile et responsables de leur destruction. Les principales cibles sont le CD16, le CD11a ou le CD11b (anciens système HNA-1, HNA-4 et HNA-5 respectivement) [52].

La clinique est en lien avec les déficits des fonctions du polynucléaire neutrophile et est marquée par la survenue d'infections bactériennes ou fongiques. Les atteintes cutanéomuqueuses sont fréquentes et à rechercher systématiquement mais les atteintes sinusiennes et broncho-pulmonaires ne sont pas à négliger.

Leur diagnostic est difficile et doit faire éliminer les causes centrales ou réactionnelles. Ces neutropénies auto-immunes peuvent être isolées ou associées à d'autres cytopénies auto-immunes comme dans le syndrome d'Evans.

La mise en évidence des anticorps anti-granuleux permet d'affirmer l'origine immunologique de ces neutropénies. Cette étape de détection peut se révéler complexe du fait de la durée de vie limitée des polynucléaires neutrophiles ou de leur agglutination spontanée.

Ces neutropénies peuvent être primitives, sans cause retrouvée ou être associées à des infections (virales en premier lieu), des syndromes lymphoprolifératifs [53,54], des maladies de système, des tumeurs solides ou induites par des traitements.

Le traitement de base repose essentiellement sur la prévention avec l'utilisation de prophylaxies anti-infectieuses. Tout épisode infectieux doit bénéficier d'une antibiothérapie curative et l'adjonction de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) peut s'avérer utile. Un traitement étiologique doit être proposé quand une cause est identifiée.

Du fait de la rareté de cette manifestation, il n'existe pas de consensus franc pour la démarche thérapeutique. Les traitements immunosuppresseurs n'ont finalement que peu d'indication, leur efficacité étant relative et le risque infectieux ne devant pas être négligé [52]. La corticothérapie reste d'ailleurs d'efficacité variable et les patients sont souvent corticodépendants quand cette dernière est utilisée en monothérapie. La cyclosporine, le méthothrexate ou le cyclophosphamide ont été utilisés mais ces immunosuppresseurs ont surtout un intérêt dans la prise en charge des neutropénies auto-immunes associées aux LGL ou aux maladies de systèmes [55].

2.6. Troubles acquis de l'hémostase

Les troubles acquis de l'hémostase, hémophilies et maladies de Willebrand, sont des manifestations acquises à risque hémorragique. Rares, leur prévalence est variable mais se situe entre 1-1,5 cas/million d'habitants [56,57] pour les hémophilies acquises. Dans les deux cas, il s'agit principalement d'une pathologie du sujet âgé. Elles sont responsables d'un syndrome hémorragique spontané, volontiers sévère, récidivant et potentiellement létal.

Les hémophilies acquises sont caractérisées par la présence d'auto-anticorps de type IgG dirigés contre le facteur VIII et miment un tableau d'hémophilie congénitale [58]. Les manifestations hémorragiques sont extrêmement variables et peuvent comporter des saignements musculaires, gastro-intestinaux ou autres saignements profonds, faisant toute la gravité de ce syndrome. Le diagnostic est suspecté devant la mise en évidence d'un temps de céphaline activée (TCA) spontanément allongé associé à un taux de prothrombine (TP) normal ainsi que par la mise en évidence d'une diminution du facteur VIII, ce dernier étant en lien avec la présence d'auto-anticorps. La confirmation diagnostique est apportée par le dosage spécifique des anticorps dirigés contre le facteur VIII, quantifiés en unités Bethesda. La prise en charge repose sur des mesures visant à traiter le saignement s'il est présent, à neutraliser l'anticorps par l'utilisation d'une association de corticoïdes et d'agents alkylants et un traitement étiologique, si celui est possible [58,59]. En cas d'échec, l'utilisation de Rituximab ou d'immunosuppresseurs de seconde ligne (Cyclosporine A, Mycophénolate Mofétil) ont montré leur efficacité [59].

A l'instar des hémophilies acquises, les maladies de Willebrand acquises se comportent sur le plan clinique comme des maladies de Willebrand congénitales, à la différence près qu'il n'y a pas d'antécédent de saignement au cours de l'enfance et que l'âge de révélation est plus tardif [60]. Les manifestations hémorragiques comporteront préférentiellement des atteintes cutanéomuqueuses.

La physiopathologie est plus complexe que celle de l'hémophilie et ne peut se résumer uniquement par la présence d'anticorps anti-facteur de Willebrand. Outre ce mécanisme auto-immun, des phénomènes d'adsorption, d'excès de protéolyse ou encore d'une diminution de la synthèse du facteur de Willebrand vont également participer à la genèse de ce syndrome [60].

Ces maladies de Willebrand peuvent survenir sur des terrains néoplasiques (lymphoproliférations, gammopathies monoclonales, cancer solides), au cours des maladies de système ou encore au cours des hypothyroïdies ou de pathologies cardiovasculaires telles que les rétrécissements aortiques.

Au plan biologique, les patients présenteront des anomalies des tests de l'hémostase primaire avec des tests d'agrégation plaquettaire perturbés et parfois des allongements du TCA, en lien avec une perturbation de l'axe facteur de Willebrand/facteur VIII. L'étude spécifique de l'activité du facteur de Willebrand, antigénique et cofacteur de la Ristocétine ainsi que la recherche d'auto-anticorps permet d'affiner et de préciser le diagnostic.

Les immunoglobulines polyvalentes et la corticothérapie ont montré leur intérêt dans la prise en charge de ces patients. Là encore, outre le traitement des saignements, un traitement étiologique doit être entrepris lorsqu'une cause est identifiée [61,62]. La plasmaphérèse peut également être proposée dans les cas les plus complexes en lien avec des auto-anticorps.

3. LA VOIE DU BCR

3.1. Généralités sur le BCR

Comme évoqué, le BCR détient un rôle clé dans la vie du lymphocyte B. Unique et spécifique, il est présent à la surface de tout lymphocyte B mature, normal ou malin.

Complexe transmembranaire, il se compose de deux éléments clés (Figure 2) [63]:

- **Une immunoglobuline de surface** servant de liaison de reconnaissance à l'antigène, elle-même composée de deux chaînes lourdes formées après réarrangements V(D)J et de deux chaînes légères. Le site de liaison à l'antigène est situé au niveau de la portion variable de l'immunoglobuline.
- **Des protéines transmembranaires, le CD79a (Ig α) et CD79b (Ig β)** dont le rôle est d'initier la signalisation intracellulaire, par le biais de la phosphorylation de motifs riches en résidus en tyrosine (ou domaines ITAM).

L'activation de ce récepteur est secondaire à la fixation d'un antigène dans la poche de reconnaissance de l'immunoglobuline [63,64]. Cet antigène, pouvant être d'origine microbienne ou issu du microenvironnement, va avoir pour conséquence de provoquer la dimérisation du récepteur.

Après dimérisation, des phénomènes de recrutement de kinases intra-cellulaires vont permettre la phosphorylation de résidus tyrosine de domaines ITAM situés sur la partie intra-cellulaire du CD79a ou du CD79b, permettant la mise en place de boucles d'amplification et d'auto-phosphorylation. Ces phénomènes intra-cellulaires vont permettre le recrutement de nouvelles kinases telles que SYK (Spleen activated Tyrosine Kinase), PI3K (Phospholinoside 3-Kinase), AKT ou encore la BTK (Bruton Tyrosine Kinase). Ces différentes kinases vont secondairement permettre l'activation de nouvelles voies de signalisations intracellulaires et vont avoir un rôle dans la prolifération, la différenciation ou la survie du lymphocyte B.

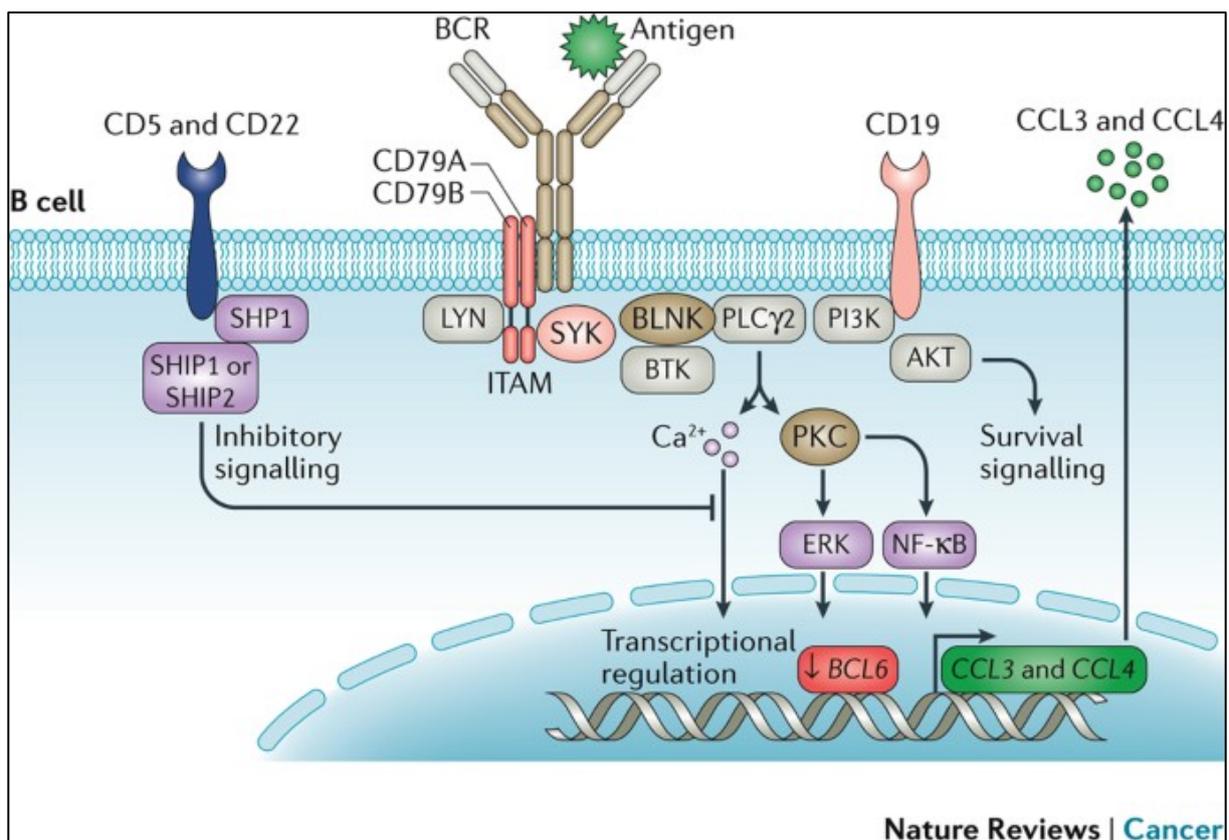


Figure 2. Le BCR et ses voies de signalisation. Après reconnaissance de l'antigène sur le BCR, l'activation du récepteur permet le recrutement de kinases (LYN, SYK, BLK) qui vont phosphoryler les domaines ITAM situés dans la portion intra-cellulaire du BCR et permettre le recrutement de nouvelles protéines d'aval dont la BTK. D'après Burger *et al.* [63].

Des systèmes de régulation négatifs existent et agissent par déphosphorylation [64]. Le CD5, le CD22, le CD72 ou d'autres phosphatases en sont des exemples et permettent un rétrocontrôle des voies de signalisation. L'absence de ces systèmes de régulation, la stimulation chronique du BCR ou encore des activations constitutives par mutation du BCR ou des voies de signalisation d'aval semblent participer grandement à la genèse de lymphoproliférations et à la survie de lymphocytes auto-réactifs.

3.2. La BTK : un acteur essentiel du BCR

3.2.1. Structure de la BTK

La BTK est une protéine intra-cytoplasmique appartenant à la famille des TEC, famille de protéines à activité tyrosine kinase partageant une structure protéique commune. Il s'agit d'une enzyme à activité tyrosine kinase permettant la phosphorylation de multiples cibles intra-cellulaires. Elle se compose de différents domaines, comportant de la partie N-Terminale vers la partie C-Terminale (Figure 3) [65]:

- **Un domaine d'homologie à la Pleckstrine (PH).** Ce domaine permet la fixation de la protéine aux lipides membranaires et permet de la mobiliser au plus proche de la membrane cellulaire, notamment à l'aide de protéines intermédiaires telles que la PIP3 (Phosphatidyl-Inositol-3,4,5-triPhosphate).
- **Un domaine d'homologie TEC (TH),** riche en proline et indispensable à la stabilité de la protéine.
- **Deux domaines d'homologie à la SRC (SH2 et SH3),** permettant la fixation et la phosphorylation de la protéine par les autres kinases de la famille des SRC
- **Un domaine kinase,** qui est le domaine catalytique de la protéine. Il permet à la fois de réaliser des autophosphorylations ou des hétérophosphorylations.

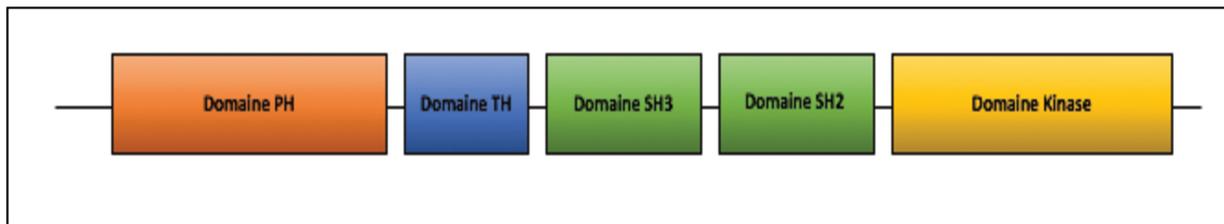


Figure 3. Représentation schématique des différents domaines de la BTK. De la partie N-terminale (gauche de l'image) à la partie C-terminale (droite de l'image).

Elle a été initialement décrite dans l'agammaglobulinémie liée à l'X (ou agammaglobulinémie de Bruton) dans les années 1950, pathologie caractérisée par un déficit complet de l'immunité humorale et responsable d'infections à répétition [66]. Ce n'est que secondairement que le gène responsable a été identifié et qu'il codait pour une protéine à activité tyrosine kinase, la BTK. Une mutation sur un locus de ce gène entraîne une perturbation de la voie du BCR en lien avec les anomalies de fonction de la BTK, empêchant la bonne différenciation du lymphocyte B qui reste bloqué au stade de pré-lymphocyte B [67]. Ce modèle physiopathologique souligne à lui seul l'importance du BCR et de ses voies de signalisation d'aval, et plus particulièrement la place de la BTK dans la vie du lymphocyte B.

Son expression n'est cependant pas limitée au lymphocyte B puisqu'il a été démontré qu'elle est également impliquée dans la transduction du signal dans d'autres cellules hématopoïétiques comme le lymphocyte T, le macrophage, la plaquette ou encore le mastocyte. Elle intervient notamment dans la signalisation du TLR (Toll-Like Receptor), des signaux induits par les chémokines (CXCR4) ou encore les FcγR.

Des systèmes de régulations négatifs naturels de la BTK existent et peuvent agir à différents niveaux. Premièrement, un recrutement membranaire de la BTK est nécessaire pour que la protéine puisse jouer son rôle. Des modulations dans l'expression de la PIP3, par déphosphorylation de la PIP3 en PIP2 à l'aide de phosphatases (SHIP1 pour SH2-Domain containing Inositol Polyphosphate 5'-phosphatase) ou la liaison d'inhibiteurs naturels de BTK (iBTK) sont autant de possibilités de régulation du trafic intra-cellulaire de cette protéine. Une autre possibilité d'inactivation de la protéine est la déphosphorylation des motifs tyrosine situés au sein des domaines SH2 et SH3 par des phosphatases [68]. L'existence de ces phosphatases ou d'inhibiteurs spécifiques naturels intra-cellulaires de BTK permettent une régulation fine de l'expression et de mobilisation de la protéine afin de maintenir une homéostasie lymphocytaire [69].

3.2.2. Les voies de signalisation de la BTK (Figure 4)

L'activation de BTK après phosphorylation et recrutement membranaire va permettre l'activation de différentes voies intracellulaires (Figure 4) [65]. La première étape d'aval comprend l'hétéro-phosphorylation de la PLC γ (Phospholipase C), qui une fois activée va permettre la formation de di-acylglycérol (DAG) et d'inositol triphosphate (PIP3). En se fixant au réticulum endoplasmique, ces deux molécules vont permettre une libération de calcium intra-cellulaire, permettant ainsi l'activation de la PKC (Protéine Kinase C) et de la calmoduline. La PKC, par son activité catalytique va phosphoryler RAS et ainsi initier la cascade des MAP-kinases dont les effecteurs finaux sont MYC et ELK. La PKC va également activer la voie de NF κ B, permettant la régulation de ce même facteur. En parallèle, la calmoduline permet la régulation de la voie de NFAT.

Il ne faut pas méconnaître non plus l'existence de cross-talk intracellulaires, c'est à dire des voies de communications intracellulaires entre différents récepteurs et différentes protéines cytoplasmiques, expliquant le lien étroit de la BTK avec des récepteurs aux chémokines (CXCR4 ou 5), le récepteur de BAFF, le BCMA ou d'autres protéines intra-cellulaires telles que AKT.

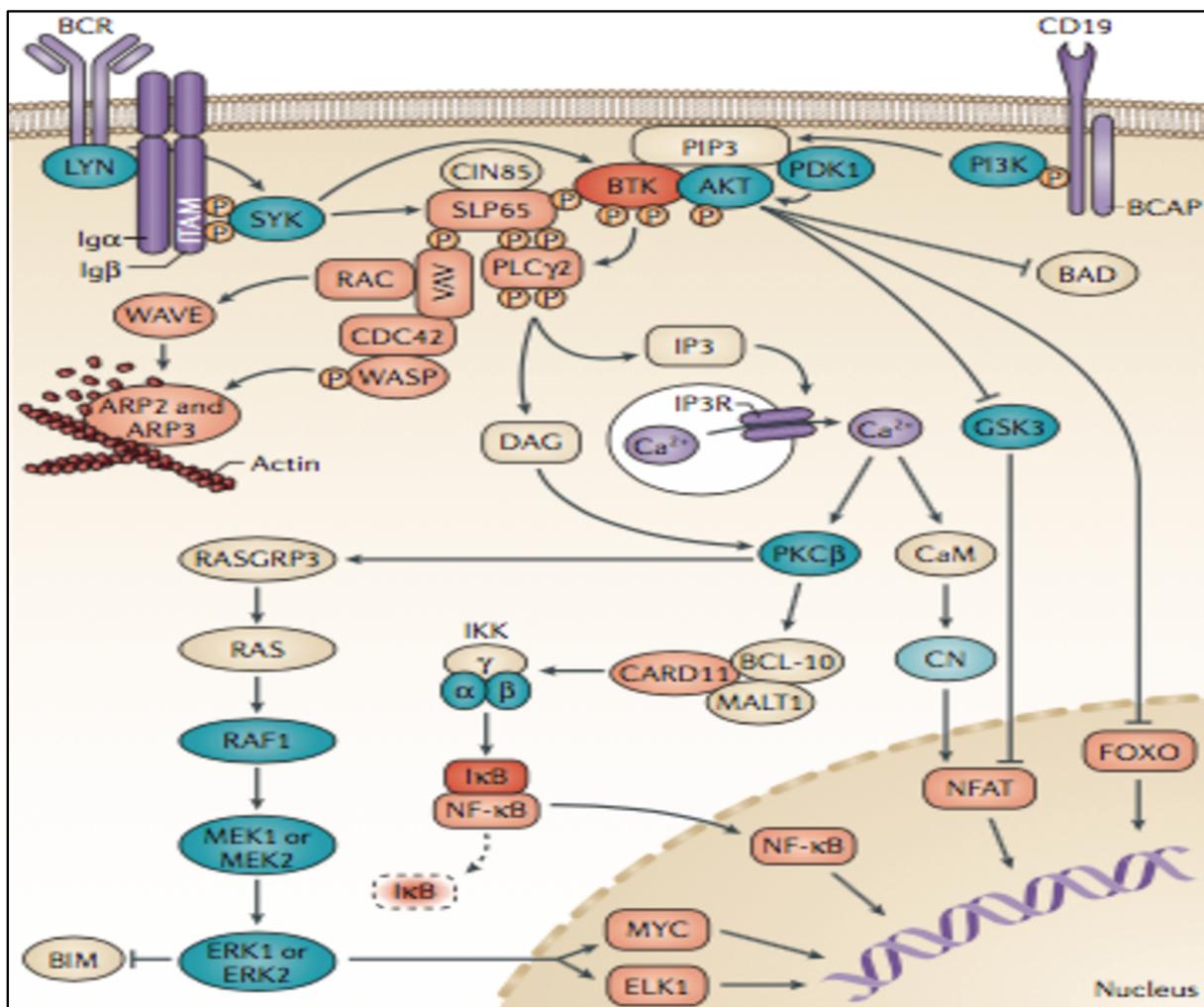


Figure 4. Voies de signalisation d'aval de la BTK.

La multiplicité des voies de signalisation d'aval (voies de la NFκB, de la PKC, de la calmoduline) a pour objectif final de favoriser la prolifération aux dépens de l'apoptose via la sur-expression de facteurs transcriptionnels tels que MYC, ELK ou FOXO. D'après Hendricks *et al.* [65].

La finalité de ces différentes voies de signalisation est commune et permet la production d'effecteurs transcriptionnels dont le rôle va être d'une part un gain de prolifération et de survie et d'autre part l'inhibition de l'expression de protéines pro-apoptiques.

2.1.1. Rôle de la BTK dans l'oncogénie et le développement de la dysimmunité

Le rôle de BTK dans la pathogénie et la génèse des lymphoproliférations n'est plus à prouver [63,68] et des modèles physiopathologiques du rôle de la BTK ont pu être décrits dans la plupart des syndromes lymphoprolifératifs, toutes en lien avec des anomalies dans les signalisations d'aval décrites précédemment. Dans la leucémie lymphoïde chronique, la présence d'une activation et d'une phosphorylation constitutive de la BTK entraîne une activation dérégulée de la voie NFκB et d'AKT, en lien avec une internalisation et activation chronique du BCR. Dans le lymphome du manteau, des similitudes sont observées avec une sur-expression de la voie de NFκB et d'AKT, en lien soit avec des phosphorylations constitutives de kinases activatrices de la BTK soit une phosphorylation constitutive de la BTK. Enfin, la maladie de Waldenström est caractérisée par la présence d'une mutation de MYD88 dans la majorité de cas, une protéine transmembranaire ayant un rôle dans la fixation de la BTK à la membrane ou des mutations impliquant les récepteurs aux chémokines, CXCR4 en l'occurrence. La BTK étant un effecteur secondaire de ces deux récepteurs, il est noté une sur-expression intra-cellulaire de NFκB et des autres voies de signalisation en aval. Des observations similaires sont également reportées pour les lymphomes diffus à grandes cellules B ou les lymphomes de la zone marginale.

Des modèles murins soulignent également l'importance de la BTK dans le développement des maladies auto-immunes [70,71]. La sur-expression de BTK chez des souris transgéniques favoriserait notamment la formation de plasmocytes et de cellules B post-germinatives, via une activation dérégulée du BCR et ces mêmes souris présentaient des taux d'auto-anticorps comparativement aux souris naïves, augmentant de façon sensible le développement de maladies telles que le lupus érythémateux disséminé. Ces observations tendent à souligner que des sur-expressions de BTK permettent un échappement à deux des mécanismes principaux de la tolérance, à savoir la sélection négative et l'anergie.

3.3. Les inhibiteurs de la BTK

Dès lors, l'importance de voies de transduction du BCR et l'identification des voies de signalisation d'aval a suscité le développement d'inhibiteurs spécifiques dès la fin des années 1990 avec une efficacité in-vitro en inhibant le domaine kinase de la protéine [72].

3.3.1. L'Ibrutinib

L'Ibrutinib est un inhibiteur de la BTK, agissant par liaison covalente irréversible à un résidu cystéine (C481) du domaine tyrosine de la BTK, empêchant ainsi son activité enzymatique [73,74]. En 2013, Advani *et al.* ont montré pour la première fois l'intérêt de l'utilisation de l'Ibrutinib dans le traitement des lymphoproliférations B réfractaires ou en rechute [75].

Dans ce travail de phase I, incluant des patients atteints de LLC, de maladie de Waldenström ou autres lymphomes non Hodgkiniens, il était montré des taux de réponse supérieur à 50% chez des patients en rechute ou réfractaires ainsi qu'un profil de tolérance acceptable, résultats confirmés dans d'autres études de phase I/II permettant l'utilisation de ce traitement en routine clinique [76].

En France, les indications thérapeutiques actuelles sont limitées au traitement de certaines lymphoproliférations B à savoir [77] :

- Pour le traitement de la LLC, il a une indication en première ligne en cas de délétion 17p ou d'une mutation TP53 ou en cas de non éligibilité à un traitement à base de fludarabine. Dans les autres cas, il est indiqué à partir de la première rechute.
- Pour le traitement de la maladie de Waldenström, il a une indication pour les patients réfractaires ou dès la première ligne pour les patients non éligibles à un traitement d'immunochimiothérapie.
- Pour le traitement du lymphome du manteau, il a une indication chez les patients en rechute ou réfractaires à une première ligne de traitement.

Ailleurs dans le monde, l'ibrutinib est autorisé dans la prise en charge de lymphomes de la zone marginale en rechute ou réfractaire après échec d'une ligne thérapeutique dont un anti-CD20 [78].

Dans les deux premiers cas, la dose recommandée est de 420 mg en une prise quotidienne alors que dans le lymphome du manteau ou le lymphome de la zone marginale, la dose recommandée est de 560 mg, également en une prise quotidienne.

Les données initiales de tolérance mentionnaient la survenue fréquente de troubles digestifs, d'arthralgies ou encore de cytopénies, principalement de grade 1 ou 2, faisant de l'ibrutinib un traitement relativement bien toléré. Des alertes ont secondairement été données avec la survenue accrue d'évènements cardio-vasculaires telle que la fibrillation auriculaire (10%) ou d'évènements hémorragiques (30-60%) [79,80]. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'activité de l'ibrutinib n'est pas limitée à l'inhibition de la BTK seule. Rappelons que la BTK est également présente dans d'autres cellules hématopoïétiques et qu'elle partage une homologie de séquence avec d'autres protéines de la famille des TEC. Les évènements hémorragiques, principalement cutanéomuqueux, semblent être en lien avec une dérégulation de l'agrégation plaquettaire. Les phénomènes d'hémostase primaire, en particulier l'interaction entre le facteur de Willebrand et les glycoprotéines membranaires plaquettaires semblent dépendantes de la voie de la PLC γ , indispensable pour l'agrégation plaquettaire [81]. Les évènements cardio-vasculaires, la fibrillation auriculaire en tête, sont secondaires à l'inhibition non spécifique de voies de signalisation du cardiomyocyte. McMullen *et al.* avaient pu montrer sur des modèles murins, puis humains, que les voies de la PI3K et d'Akt étaient protectrices vis à vis du stress cardiaque. Des dérégulations de ces mêmes voies semblent également entraîner une augmentation de la susceptibilité à la fibrillation auriculaire [82-84].

Les populations cibles de ce traitement restant des populations âgées, aux multiples comorbidités le plus souvent, il est nécessaire d'être attentif lors de la prescription de ce traitement. Des recommandations spécifiques existent et des collaborations strictes entre hématologues et cardiologues doivent être réalisées [85].

Il est recommandé d'éviter d'associer un traitement anticoagulant ou antiagrégant avec l'ibrutinib et des révisions d'ordonnance systématiques doivent être réalisées pour éviter toute interaction médicamenteuse. Des infections ont également été décrites avec des cas d'infections virales ou d'aspergilloses invasives [86] expliquées par le rôle de la BTK dans la signalisation du TLR ou du système phagocytaire avec le Fc γ R [87]. Une prophylaxie antivirale par Valaciclovir est indiquée tout au long du traitement mais il n'est pas recommandé de prophylaxie bactérienne ou fongique à titre systématique.

3.3.2. Les autres inhibiteurs

Dans une démarche d'amélioration des pratiques, il semblait nécessaire de développer des nouveaux inhibiteurs, pour améliorer la réponse clinique et la tolérance, d'autant plus que des mutations du site de liaison covalente C481 ou de la PLC γ ont été démontrées et participent aux mécanismes de résistance et à d'éventuelles pertes d'efficacités de l'ibrutinib [88,89].

Parmi eux, l'Acalabrutinib est le premier inhibiteur de deuxième génération à avoir eu une autorisation de mise sur le marché, de mécanisme d'action similaire sur la BTK mais avec un potentiel d'inhibition et de spécificité plus important que celle de l'ibrutinib [90]. Dans des essais de phase I, il a été montré des taux de réponse de plus de 90%, clinique et biologique chez des patients pris en charge pour une LLC en rechute ou réfractaire [91]. Dans cette cohorte de 61 patients, il n'était pas noté d'incidence plus élevée d'évènements cardio-vasculaires autres que l'hypertension ou hémorragiques (sous réserve de la faible taille de l'échantillon).

Un autre élément intéressant est que l'utilisation de l'Acalabrutinib chez des patients déjà exposés à l'Ibrutinib montre une persistance d'une réponse, sans modification de la tolérance mais avec toutefois des possibles récurrences hémorragiques [92]. Des études de phase II dans la prise en charge de lymphomes du manteau en rechute ou réfractaires montrent également un intérêt de ce médicament tant sur l'efficacité que sur la tolérance [93].

Le Zanubrutinib est un autre inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération, avec des propriétés sélectives, tout comme l'acalabrutinib [94]. Des études démontrent son intérêt, son efficacité et sa bonne tolérance chez les patients porteurs d'une LLC réfractaire ou en rechute, dans la maladie de Waldenström ou le lymphome du manteau [95-97]. Enfin, des études comparatives de l'Ibrutinib et du Zanubrutinib (étude ASPEN dans la maladie de Waldenström ou étude ALPINE dans la LLC) sont actuellement en cours [98,99]. D'autres inhibiteurs de nouvelles générations, agissant de façon covalente ou non covalente sont également en cours de développement et d'évaluation dans le cadre du traitement de diverses lymphoproliférations [100]

RATIONNEL DU TRAVAIL : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Basés sur les observations physiopathologiques énoncées précédemment, et compte tenu de la place du BCR et de la BTK dans le développement de manifestations auto-immunes et des lymphoproliférations, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de l'ibrutinib comme traitement des manifestations auto-immunes réfractaires associées aux syndromes lymphoprolifératifs B, en faisant l'hypothèse que le traitement du clone malin permettrait un contrôle de la manifestation et permettrait une restauration de la tolérance.

Une première étape de ce travail a consisté à recueillir les données de la littérature concernant l'utilisation de l'ibrutinib dans le traitement des manifestations auto-immunes survenant au cours des syndromes lymphoprolifératifs, et d'évaluer l'impact thérapeutique potentiel. Ceci a été réalisé au travers d'une recherche bibliographique sur PubMed.

Différentes lymphoproliférations B indolentes étaient recherchées, à savoir la LLC, la maladie de Waldenström, le lymphome du manteau ou encore le lymphome de la zone marginale. Les manifestations auto-immunes d'intérêt sont celles décrites précédemment, à savoir les cytopénies auto-immunes (AHAI, PTI, syndrome d'Evans, érythroblastopénie auto-immune, neutropénie auto-immune) et les troubles de l'hémostase acquis.

L'ensemble des données recueillies sont résumées dans le tableau 1. Ces manifestations immunologiques étant rares, la bibliographie restait limitée.

Comme attendu, la LLC de par sa prévalence, reste la principale entité décrite dans la littérature ; des cases reports impliquant des maladies de Waldenström et des lymphomes du manteau sont également décrits. Il n'était pas retrouvé de données dans la littérature concernant l'utilisation de l'Ibrutinib dans le traitement des manifestations immunologiques associées aux lymphomes de la zone marginale. Au sein même des manifestations immunologiques, on retrouve majoritairement des AHAI et des PTI, ce qui est attendu du fait de leur fréquence, comparativement aux neutropénies auto-immunes, aux érythroblastopénies ou aux syndromes d'Evans. Dans la majorité des cas, les patients présentaient des manifestations réfractaires, ayant bénéficié au moins d'une ligne thérapeutique avant l'introduction de l'Ibrutinib et bénéficiaient, toujours pour la majorité d'entre eux, d'une dépendance à un traitement pour obtenir un contrôle des manifestations. Les taux de réponses, que ce soit pour la réponse immunologie ou tumorale, sont exprimés en réponse partielle ou en réponse complète, le taux de réponse global étant l'addition de ces deux variables. Il semblerait que les résultats de l'utilisation de l'Ibrutinib à visée immunologique soient prometteurs puisque les taux de réponse complète varient entre 38 et 100% avec un taux de réponse global entre 88 et 100% lorsque ceux-ci étaient précisés. Des résultats similaires sont observables pour la composante tumorale. Il était également noté qu'un certain nombre de patients présentaient un sevrage des traitements à visée immunologique présents avant l'introduction de l'Ibrutinib. Les données de tolérance de l'Ibrutinib n'étaient pas précisées et les durées médianes de traitement non plus.

		Population		Ligne antérieure > 1	Traitement à l'inclusion	Réponse immunologique		Réponse tumorale, n(%)			Arrêt du traitement à l'inclusion	Référence	
		Effectif	Âge, moyenne			RC, n(%)	RP, n(%)	RC	RP	MS			
LLC	AHAI	1	70	Oui	Oui	1 (100)		NP			Oui	101	
		1	62	Oui	Oui	1 (100)			1(100)		Oui	102	
		21	NP	NP	Oui (5/21)	NP		NP			Oui (1/5)	103	
		3	62	Oui (1/3)	Oui (1/3)	3 (100)			3(100)		Oui (3/3)	104	
		1	53	Oui	Oui	1 (100)			Oui		Oui	105	
		2	57,5	Oui	Oui	1 (50)	1 (50)	NP			Oui	106	
		16	74	NP	Oui (12/16)	6 (38)	8 (50)	ORR : 16(100)			Oui (10/12)	107	
	PTI	4	63	Oui (3/4)	Oui (2/4)	2 (50)	2 (50)		2(50)	2 (50)	Oui (3/4)	104	
		5	70	NP	Oui (2/5)	4 (80)	1 (20)	ORR : 5(100)			Oui (1/2)	107	
		12	NP	NP	NP	NP		NP			NP	103	
	PRCA	2	68,5	Oui	Oui		2 (100)		2(100)		Oui (2/2)	104	
		1	NP	NP	NP	NP	NP	NP			NP	107	
		1	74	Oui	Oui	1 (100)			Oui		Oui	108	
	Evans	4	66	Oui	Non	4 (100)		1(25)	1 (25)	1(25)		104	
		3	73	NP	Oui	3 (100)		ORR : 3(100)			Oui (3/3)	107	
		8	NP	NP	NP	NP		NP			NP	103	
		1	63	Oui	Oui	1 (100)		NP			Oui	109	
	MW	AHAI	1	78	Oui	Oui	1 (100)				1(100)	Oui	110
	MCL	AHAI	1	75	Oui	Oui	1 (100)		1(100)			Oui	111

Tableau 1. Résumé des données disponibles dans la littérature sur l'utilisation de l'Ibrutinib à visée immunologique.

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique ; MW : Maladie de Waldenström ; MCL : Lymphome du manteau ; AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique ; PRCA : Érythroblastopénie (Pure Red Cell Aplasia) ; RP : Réponse Partielle ; RC : Réponse complète ; MS : Maladie stable ; ORR : Réponse globale (Overall Response Rate) ; NP : Non précisé

Malgré ces résultats, certaines limites semblent importantes à énoncer. La première est que la plupart des études représentées ici comportent **soit des séries de cas, soit des études rétrospectives** issues de cohortes de patients inclus dans des essais thérapeutiques de phase III induisant par conséquent un biais de sélection. Par définition, les patients présentant des manifestations immunologiques non contrôlées, comme des AHAI ou des PTI avec une corticodépendance, définie par un équivalent prednisone > 20 mg/j par exemple, étaient systématiquement exclus de ces essais. De plus, l'objectif principal de ces études visait à évaluer le bénéfice de l'ibrutinib en terme de survie globale (OS) ou de survie sans progression (PFS) sur la composante tumorale et non sur la composante immunologique limitant l'extrapolation des données.

Une autre donnée intéressante, soulevée par Rogers *et al.* [112], est la survenue de manifestations immunes au cours du traitement par Ibrutinib. Dans cette cohorte de 301 patients atteints de LLC, il était décrit la survenue de 6 épisodes de cytopénies auto-immunes, dont 3 survenant chez des patients sans antécédent d'auto-immunité. L'imputabilité de l'ibrutinib était retenue et une évolution favorable était notée après suspension du traitement et la mise en place d'un traitement spécifique. L'ibrutinib était secondairement repris après contrôle de la manifestation. Ce problème de **temporalité** ne reste que partiellement soulevé dans les articles recensés et il n'est pas à exclure que certaines des manifestations décrites dans le tableau 1 ne soient survenues sous traitement.

Il persiste également des **imprécisions quant aux traitements reçus antérieurement**, avec une confusion possible entre les traitements à visée anti-tumorale et les traitements spécifiques à visée immunologique et des patients selon les séries n'ayant même pas bénéficié des lignes thérapeutiques spécifiques comme la corticothérapie dans les AHA1. **L'absence de médiane de durée de traitement est également préjudiciable.**

Enfin, au vue des effets indésirables de l'Ibrutinib, **l'absence de données sur la tolérance** précises de l'Ibrutinib dans ces populations spécifiques ne permet pas de conclure sur la sécurité de l'utilisation de l'Ibrutinib dans cette optique de traitement.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Objectifs du travail

Après analyse de la littérature, il semble que les résultats entrevus soient prometteurs, bien que l'interprétation reste difficile du fait des limites précédemment décrites et de l'absence de travail visant à évaluer spécifiquement l'utilisation de l'Ibrutinib dans le contrôle des manifestations auto-immunes actives réfractaires associées aux syndromes lymphoprolifératifs B indolents.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la réponse clinico-biologique des manifestations auto-immunes réfractaires associées aux syndromes lymphoprolifératifs B indolents après traitement par l'Ibrutinib.

Les **objectifs secondaires** de ce travail ont également comportés :

- Une évaluation de la réponse tumorale associée, pour les patients évaluable.
- Une évaluation du maintien du (ou des) traitement(s) associé(s), chez les patients bénéficiant d'un traitement en cours au moment de l'inclusion.
- Une évaluation de la tolérance et des toxicités associées au traitement par Ibrutinib.

2. Population de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective et multicentrique (10 centres au total à savoir Lille, Roubaix, Lens, APHP, Institut Gustave Roussy, Angers, Agen, Bourgoin-Jailleux,

Clermont-Ferrand, Montpellier). Les données d'intérêt ont été recueillies entre février 2016 et mai 2021.

Le début du suivi de chaque patient commençait au premier jour de l'introduction du traitement par Ibrutinib.

Les critères d'inclusion retenus étaient les suivants :

- Âge > 18 ans au moment de l'inclusion.
- Les manifestations auto-immunes recherchées comprenaient les cytopénies auto-immunes (AHAI, PTI, Neutropénie auto-immune, Syndrome d'Evans, Erythroblastopénie) et les troubles acquis de l'hémostase.
- Les manifestations auto-immunes devaient être secondaires à un syndrome lymphoprolifératif B indolent ou à une maladie des agglutinines froides primitive.
- Le traitement par IBRUTINIB devait être instauré pour le traitement de la manifestation auto-immune et devait être consécutif à au moins une ligne thérapeutique antérieure.

Les critères de non-inclusion ou d'exclusion comportaient :

- Les manifestations auto-immunes secondaires à une autre étiologie (virale, maladie de système, iatrogène ...).
- Les manifestations associées aux autres syndromes lymphoprolifératifs non B (Lymphome de Hodgkin, Lymphome non Hodgkinien T, LGL...) ou aux autres syndromes lymphoprolifératifs B agressifs.
- Introduction de l'IBRUTINIB pour la prise en charge de la composante tumorale de l'hémopathie.

3. Recueil de données

Ce travail a initialement été présenté au conseil scientifique du CeReCAI (Centre de Référence de Cytopénies Auto-Immunes) en novembre 2020 où il a été approuvé. Les données recueillies ont été anonymisées. La participation de chaque centre était libre et révoquable à tout moment. Ce travail était purement observationnel, sans implication dans la prise en charge des patients qui était laissée libre au clinicien référent.

3.1. Données épidémiologiques

Ont été recueillies et colligées pour chaque patient l'âge, le sexe et le centre d'origine.

3.2. Données liées à l'hémopathie

Le diagnostic initial de l'hémopathie était réalisé dans chaque centre. Pour chaque patient, il était recueilli la date du diagnostic et l'âge au diagnostic.

Les données spécifiques en lien avec chaque hémopathie au diagnostic étaient également recueillies et comportaient notamment :

- Des données cliniques
- Des données biologiques
- Des données radiologiques (si réalisées)

Les données cliniques comportaient la recherche d'un syndrome tumoral, de signes d'évolutivité et de l'évaluation de l'état général.

Les données biologiques comportaient l'hémogramme avec formule sanguine et dosage des réticulocytes afin d'évaluer la part tumorale de la lymphoprolifération. Outre la présence d'une hyperlymphocytose, la détection d'un clone circulant en cytométrie en flux ou la présence d'un envahissement médullaire (myélogramme ou biopsie ostéo-médullaire) permettaient d'attester de la présence d'un envahissement myélo-sanguin. Il était également dosé, si possible, une LDH afin d'avoir un reflet indirect de la masse tumorale. L'électrophorèse des protéines sériques et le test de Coombs, s'ils étaient réalisés au diagnostic, étaient également recueillis.

Les données radiologiques, par la réalisation d'un TEP-TDM ou d'un scanner, visaient à rechercher l'existence d'un syndrome tumoral profond en accord avec les recommandations en vigueur.

En cas de composante tumorale évaluable au moment de l'introduction de l'ibrutinib (biologique ou radiologique), une réévaluation était réalisée en fin de période d'observation ou en cas d'arrêt de l'ibrutinib et permettait de statuer sur la réponse tumorale au traitement. Les réponses possibles étaient la réponse complète, la réponse partielle, la maladie stable ou progressive. Les critères de réponse sont notifiés au sein de l'annexe I.

Devant l'hétérogénéité des syndromes lymphoprolifératifs recueillis, il a été décidé de ne pas recueillir de critères pronostics spécifiques tels que les délétions 17p ou le statut mutationnel des immunoglobulines retrouvés uniquement dans les LLC ou la statut MYD88 et CXCR4 dans les maladies de Waldenström par exemple.

3.3. Données liées à la manifestation auto-immune

Le diagnostic initial de la manifestation auto-immune était réalisé dans chaque centre et devait obligatoirement être associé à un syndrome lymphoprolifératif B indolent pour que le patient puisse être inclus. La manifestation devait être considérée comme réfractaire (≥ 1 ligne antérieure) ou dépendante à un traitement associé afin de pouvoir être analysée.

Étaient ainsi colligés :

- Les caractéristiques initiales au diagnostic puis au moment de l'introduction de l'ibrutinib. Pour les AHAI, les marqueurs d'hémolyse ainsi que la spécificité du test de Coombs étaient recherchés. Pour les PTI, les anticorps anti-plaquettes étaient recueillis s'ils étaient dosés et une démarche similaire était réalisée pour les neutropénies auto-immunes avec les anticorps anti-granuleux. Enfin, pour les troubles de l'hémostase, il était systématiquement recherché la recherche d'auto-anticorps anti-facteur VIII ainsi que les taux antigéniques et de co-facteur du Facteur de Willebrand.
- Le temps d'évolution avec le calcul de la durée d'évolution de la manifestation immune jusqu'au moment de l'introduction de l'ibrutinib.
- Les lignes thérapeutiques antérieures à l'introduction de l'ibrutinib, devant être strictement supérieure ou égale à 1. L'exposition aux corticoïdes et au Rituximab étaient notamment recueillis et la réponse à ces traitements était recherchée.
- La présence d'un traitement associé au moment de l'introduction de l'ibrutinib.

Les critères de réponse spécifiques de chaque manifestation auto-immunes sont notifiés en annexe II.

En l'absence de critères de réponse déjà existant pour la réponse immunologique à l'ibrutinib, nous avons proposé des nouveaux critères spécifiques de réponse. Trois niveaux de réponses étaient possibles (Annexe III) :

- **La réponse complète**, définie par une réponse complète selon les référentiels propres à chaque manifestation en vigueur en l'absence de traitement additionnel.
- **La réponse partielle**, définie par les critères de réponse partielle selon les référentiels de chaque manifestation en vigueur en l'absence de traitement additionnel ou l'obtention de critères de réponse complète mais avec nécessité de poursuivre un traitement additionnel.
- **L'échec**, définie par une maladie stable sous ibrutinib, l'absence de critères de réponse partielle/complète ou la nécessité d'introduire un nouveau traitement adjuvant.

Pour chaque patient, la durée de traitement était calculée entre le moment d'introduction de l'ibrutinib soit jusqu'à l'arrêt du traitement soit jusqu'à la fin de la période d'observation (fixée au 31 mai 2021). En cas d'arrêt du traitement avant la date de fin d'observation, la cause était recherchée et spécifiée.

3.4. Données de tolérance

La dose d'IBRUTINIB était laissée à la discrétion de chaque praticien et respectait les recommandations établies par les autorités de santé (à savoir 420 mg en dose maximale pour les LLC par exemple). Les adaptations de doses étaient réalisées par le médecin référent du patient s'il le jugeait nécessaire.

Comme mentionné précédemment, le traitement par IBRUTINIB peut se compliquer de manifestations cardio-vasculaires, d'évènements infectieux, d'évènements hémorragiques ou encore être une cause de cytopénies. Ces derniers étaient systématiquement recherchés au cours du suivi du fait de leur potentielle gravité. Les autres effets indésirables n'étaient recherchés que s'ils avaient un impact sur l'adaptation posologique de l'Ibrutinib. Les causes de mortalité, qu'elles soient en lien avec le traitement, l'hémopathie ou la manifestation auto-immune étaient recherchées. Les données de la littérature faisant état de la survenue de cytopénies auto-immunes sous traitement, cet effet indésirable spécifique était systématiquement recherché.

4. Fin du suivi

La fin d'observation survenait en cas :

- Arrêt du suivi en lien avec la fin de l'étude (arbitrairement fixée au 31/05/2021)
- Date des dernières nouvelles en cas de perdu de vue
- Arrêt précoce de l'Ibrutinib, auquel cas la raison était spécifiée
- Décès du patient

5. Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques ont été décrits en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les incidences de la réponse clinico-biologique après traitement par l'Ibrutinib et de la réponse tumorale sous Ibrutinib ont été estimées avec un intervalle de confiance à 95%.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHU de Lille. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RÉSULTATS

1. Présentation de la population

1.1. Au diagnostic de la lymphoprolifération et de la manifestation immune

Nous avons pu identifier 25 patients incluables dans notre travail, répartis sur 10 centres de France Métropolitaine. Le tableau 2 résume l'ensemble des caractéristiques au diagnostic de la lymphoprolifération pour ces 25 patients. Une majorité des patients étaient des hommes (68%) et l'âge médian au diagnostic de la lymphoprolifération était de 63 ans, le plus jeune patient ayant 43 ans et le plus âgé de 79 ans.

Comme attendu, les leucémies lymphoïdes chroniques représentaient la pathologie lymphoïde la plus répandue parmi les patients inclus, comptant pour 72% des cas, suivies des patients atteints de Maladie de Waldenström et des lymphomes de la zone marginale. Nous avons également pu identifier un patient avec une maladie des agglutinines froides primitive (Figure 5A). Un envahissement myélo-sanguin était retrouvé pour 21 patients (84% des cas), les patients sans cellules tumorales circulantes étaient en lien avec des lymphomes lymphocytiques, formes ganglionnaires des leucémies lymphoïdes chroniques.

Caractéristiques démographiques		
Sexe,	Femme (%)	8 (32)
	Homme (%)	17 (68)
Âge, années, médiane (IIQ)		63 (59-68)
Caractéristiques clinico-radiologiques		
Envahissement myélo-sanguin	Oui (%)	21 (84)
	Non (%)	4 (16)
Atteinte ganglionnaire (n=24)	Oui (%)	13 (54,2)
	Non (%)	11 (45,8)
Atteinte d'organe (n=14)	Oui	11 (78,6)
	Non	3 (21,4)
ECOG (n=24)	0 (%)	16 (66,7)
	1 (%)	4 (16,7)
	2 (%)	3 (12,5)
	3 (%)	1 (4,2)
	4 (%)	0 (0)
Signes B (n=23)	Non (%)	22 (95,7)
	Oui (%)	1 (4,3)
Caractéristiques biologiques		
Taux de Leucocytes, /mm ³ , médiane (IIQ) (n=20)		22 250 (7 950 - 34 900)
Taux de Polynucléaires Neutrophiles, /mm ³ , médiane (IIQ) (n=17)		4 400 (2 800 - 5 300)
Taux de Lymphocytes, /mm ³ , médiane (IIQ) (n=20)		15 565 (1 950 - 21 500)
Hémoglobine, g/dL, médiane (IIQ) (n=21)		13 (10,6-14)
Taux de Plaquettes, /mm ³ , médiane (IIQ) (n=21)		210 000 (157 000 - 237 000)
Taux de Réticulocytes, /mm ³ , médiane (IIQ) (n=11)		58 000 (33 000- 250 000)
LDH, UI/L, médiane (IIQ) (n=12)		353 (208-463)
Test de Coombs (n=15)	Négatif	6 (40)
	Positif	9 (60)
IgM, g/L, médiane (IIQ) (n=6)		15,2 (1,9-27,2)
Délai d'apparition de la manifestation, mois, médiane (IIQ)		30 (2-55)
Délai d'apparition de l'AHAI, mois, médiane (IIQ)		23 (0-48)
Délai d'apparition du PTI, mois, médiane (IIQ)		48 (0-64)
Délai d'apparition du Syndrome d'Evans, mois, médiane (IIQ)		20,5 (2,5-114,5)
Délai d'apparition de la neutropénie auto-immune, mois		15
Délai d'apparition du trouble de l'hémostase, mois, médiane (IIQ)		121,5 (69-174)

Tableau 2. *Caractéristiques générales au diagnostic des syndromes lymphoprolifératifs de la cohorte.* Les données quantitatives sont exprimées en terme de médiane et d'intervalles interquartiles (IIQ).

L'atteinte ganglionnaire, au sens clinique du terme, était retrouvée dans près de la moitié des cas (13 patients soit 54,2%) et l'atteinte d'organe profond définie par les explorations radiologiques était retrouvée pour 11 patients sur les 14 ayant bénéficiés de ces examens (78,6%). L'état général, estimé indirectement à partir de l'ECOG et de la présence de signes d'évolutivité, était relativement conservé. Il est à noter que le test de Coombs, témoin indirect d'auto-immunité, revenait positif dans 60% des cas (9 patients sur 15) quand il était réalisé à la prise en charge initiale des lymphoproliférations.

Concernant la répartition des manifestations immunes (Figure 5B), les anémies hémolytiques auto-immunes comptent pour la majorité des manifestations d'intérêt (15 patients soit 60%) suivi des syndromes d'Evans (4 patients soit 16%), des purpura thrombopéniques immunologiques (3 patients soit 12%). Les neutropénies auto-immunes et les troubles acquis de l'hémostase sont plus rares.

Le délai d'apparition de la manifestation, défini par le délai entre le diagnostic de la lymphoprolifération et celui de la manifestation immune était variable. On pouvait distinguer des patients où la manifestation était présente dès le diagnostic de la lymphoprolifération et d'autres patients pour lesquelles la manifestation pouvait survenir sans limitation de durée, jusqu'à plusieurs années après le diagnostic initial du syndrome lymphoprolifératif (Tableau 2).

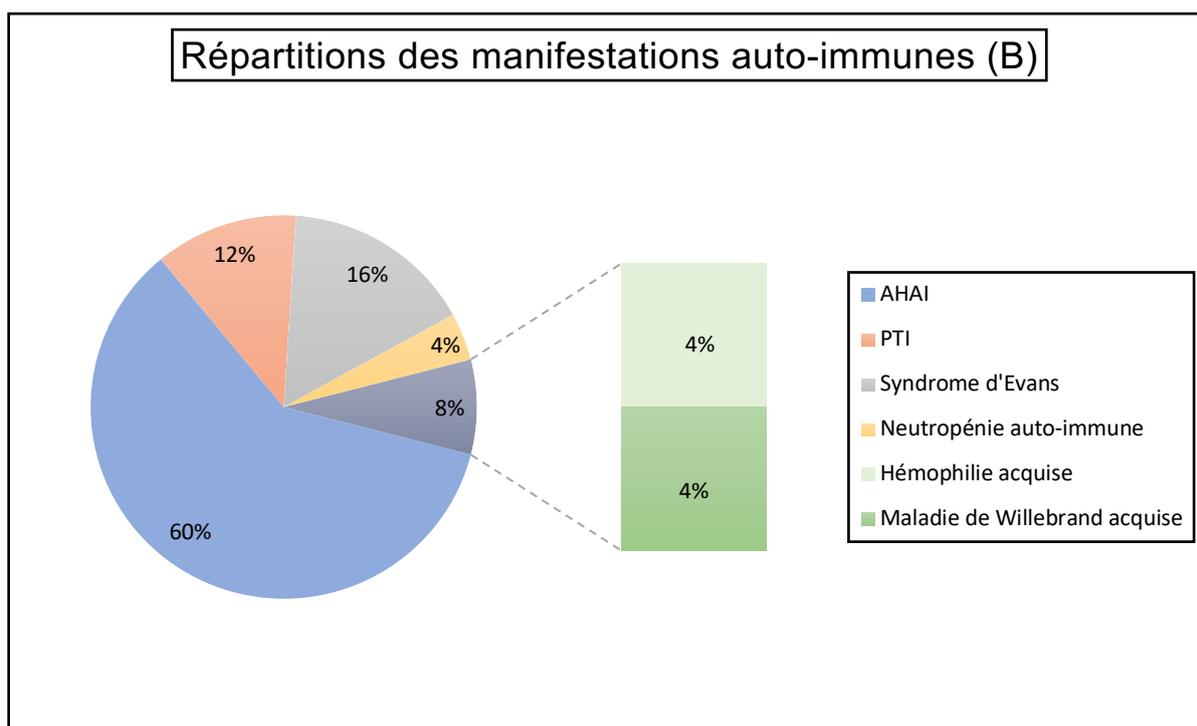
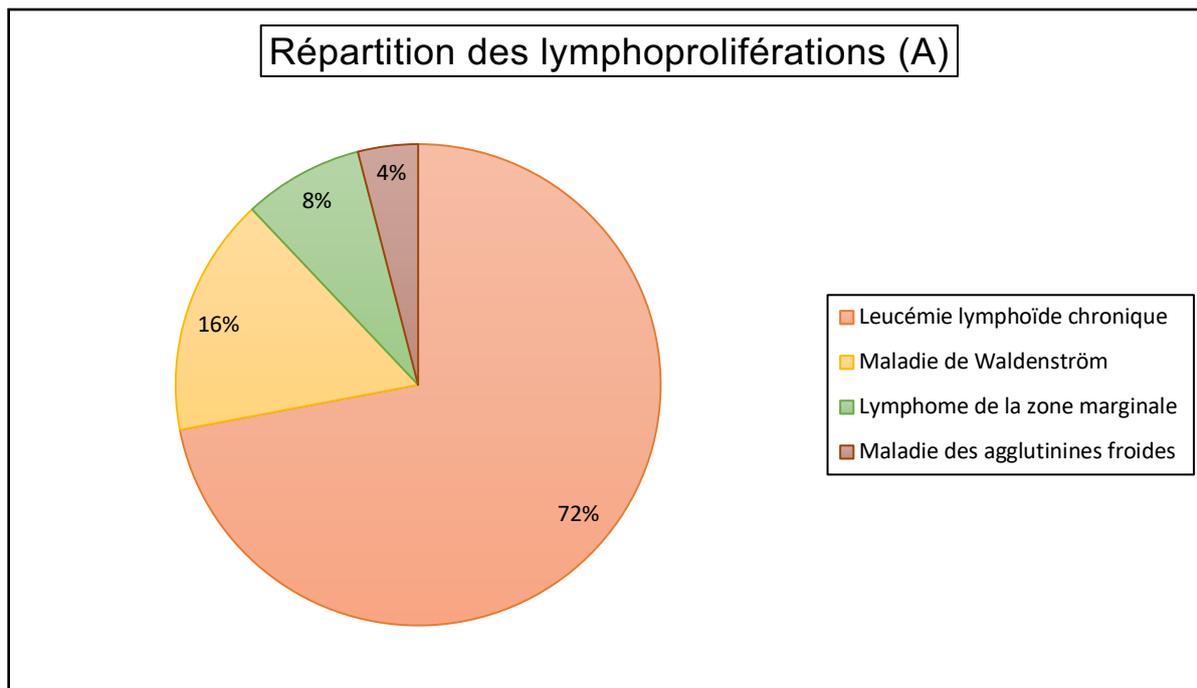


Figure 5. Répartitions des lymphoproliférations (A) et des manifestations auto-immunes (B) au sein de la cohorte. À noter que les troubles de l'hémostase acquis (5B) sont subdivisés en un cas d'hémophilie acquise et un cas de maladie de Willebrand acquise.

Les anémies hémolytiques étaient majoritairement des anémie hémolytiques à anticorps chaud, mixtes ou à IgG seules (13 patients soit 86,7%) et nous avons pu identifier deux cas d'anémies hémolytiques à anticorps froids, associant soit une IgM seule (1 patient) soit une spécificité pour le complément seul (1 patient).

Pour les syndromes d'Evans, le mode de révélation était en lien avec une thrombopénie dans 3 cas (75%) et en lien avec une anémie hémolytique dans le dernier cas (25%). Le délai entre l'apparition des deux manifestations était variable. Lorsque le test de Coombs était réalisé (2 patients soit 50%), ce dernier était positif et l'identification est en faveur d'une IgG associée au complément. Un seul patient avait bénéficié de la recherche d'anticorps anti-plaquettes et ce dernier était revenu positif.

Des inhibiteurs spécifiques avaient pu être identifiés pour la neutropénie auto-immune ainsi que pour le patient atteint d'hémophilie acquise.

1.2. Caractéristiques des manifestations immunologiques à l'introduction du traitement par Ibrutinib (Tableau 3)

Les taux d'hémoglobines associés aux AHAI étaient variables mais pouvaient être bas (étendue : 4,4 – 11,5 g/dL) ; les paramètres d'hémolyse étaient retrouvés pour les patients avec notamment une réticulocytose médiane de 171 000/mm³. Les tests de Coombs étaient identiques à ceux réalisés au diagnostic de la manifestation pour tous les patients.

Les phénotypes étaient sévères pour les syndromes d'Evans révélés sur le plan de la thrombopénie avec une médiane de plaquettes à 17 000/mm³ alors que les formes anémiantes semblaient moins présentes et moins sévères (médiane d'hémoglobine - 9,1 g/dL).

Les phénotypes associés aux neutropénies auto-immunes, aux PTI et aux troubles de l'hémostase étaient également sévères comme l'attestent respectivement des taux neutrophiles à 300/mm³, une médiane plaquettaire à 4 000/mm³ (IIQ 2 000-13 000) et une médiane de taux de facteur VIII à 24% (IIQ 18-31%) au moment de l'introduction du traitement de chaque manifestation.

Le délai d'introduction de l'ibrutinib, défini comme le délai entre le diagnostic de la manifestation immunitaire et le moment d'introduction du traitement était variable avec des médianes oscillant entre 4 et 47,5 mois selon la manifestation, ce délai semblant être plus court pour les PTI.

1.3. Historique thérapeutique des patients

En médiane, les patients bénéficiaient de 2 lignes de traitement avant l'introduction de l'ibrutinib (IIQ, 2-3) mais le nombre de ligne thérapeutique antérieure s'étendait de 1 à 7 (Tableau 4).

AHAI (n=15)	
Âge, années, médiane (IIQ)	70 (68-74)
Délai à l'introduction de l'Ibrutinib, mois, médiane (IIQ)	23 (3-40)
Hémoglobine, g/dL, médiane (IIQ)	7,6 (6,0-9)
Réticulocytes, /mm ³ , médiane (IIQ) (n=12)	171 000 (80 500 - 189 000)
LDH, UI/L, médiane (IIQ)	539 (365-737)
Haptoglobine, g/L, médiane (IIQ) (n=11)	0,1 (0,1-0,2)
Bilirubine, mg/L, médiane (IIQ) (n=13)	27 (16-49)
PTI (n=3)	
Âge, années, médiane (IIQ)	73 (69-84)
Délai à l'introduction de l'Ibrutinib, mois, médiane (IIQ)	4 (3-118)
Plaquettes, /mm ³ , médiane (IIQ)	4 000 (2 000-13000)
Syndrome d'Evans (n=4)	
Âge, années, médiane (IIQ)	65,5 (63,5-68)
Délai à l'introduction de l'Ibrutinib, mois, médiane (IIQ)	47,5 (37,5-51,5)
Hémoglobine, g/dL, médiane (IIQ)	9,1 (7,8-11,4)
Réticulocytes, /mm ³ , médiane (IIQ) (n=3)	289 000 (125 000-315 000)
LDH, UI/L, médiane (IIQ) (n=3)	707 (206-744)
Haptoglobine, g/L, médiane (IIQ) (n=2)	0,1 (0,1-0,1)
Bilirubine, mg/L, médiane (IIQ) (n=3)	21 (9-65)
Plaquettes, /mm ³ , médiane (IIQ)	17 000 (4 000-137 000)
Neutropénie auto-immune (n=1)	
Âge, années	62
Délai à l'introduction de l'Ibrutinib, mois	32
Taux de leucocytes, /mm ³	1 500
Taux de Polynucléaires Neutrophiles, /mm ³	300
Anticorps anti-granuleux (%)	1 (100)
Troubles de l'hémostase (n=2)	
Âge, années, médiane (IIQ)	75 (75-75)
Délai à l'introduction de l'Ibrutinib, mois, médiane (IIQ)	41 (14-68)
Temps de céphaline activée, ratio, médiane (IIQ)	1,5 (1,5-1,6)
Taux de facteur VIII, %, médiane (IIQ)	24,5 (18-31)
Taux de facteur de Willebrand, % (n=1)	25

Tableau 3. Caractéristiques descriptives des manifestations auto-immunes d'intérêt à l'introduction de l'Ibrutinib. Les données quantitatives sont exprimées en médiane et en intervalle inter-quartile (IIQ).

Parmi les expositions thérapeutiques, la corticothérapie seule avait été utilisée chez 20 patients (80%) pour un taux de réponse de 70% (14 patients). Une exposition au Rituximab en monothérapie était retrouvée pour 9 patients (36%) et en association pour 18 patients (72%). Les principales associations retrouvées étaient des associations à des corticoïdes, à des immunoglobulines polyvalentes ou encore à des chimiothérapies (cyclophosphamide principalement). Les taux de réponse étaient respectivement de 88,9% pour l'utilisation du Rituximab en monothérapie et de 83,3% pour le Rituximab associé à une autre molécule.

Ligne antérieure, médiane (IIQ)	2 (2-3)
Exposition à une corticothérapie seule (%)	20 (80)
Exposition au Rituximab seul (%)	9 (36)
Exposition au Rituximab en association (%)	18 (72)

Tableau 4. *Résumé des lignes thérapeutiques antérieures à l'adjonction d'Ibrutinib.* Il est à noter que certains patients ont pu être exposés successivement à la fois aux corticoïdes seuls, au Rituximab ou au Rituximab en association. Un patient était considéré en réponse si les critères de réponses partiels ou complets propres à chaque manifestation étaient respectés. Ces derniers sont décrits en annexe II.

2. Utilisation de l'Ibrutinib

L'âge médian à l'introduction de l'Ibrutinib est de 71 ans. Au moment de l'introduction de l'Ibrutinib, 22 patients (88%) bénéficiaient d'un traitement associé pour contrôler la manifestation immune. Nous avons retenu 21 patients comme étant évolutifs au niveau tumoral (87,5%) au moment de l'introduction du traitement.

2.1. Évaluation de la réponse immunologique (Figure 6A)

L'utilisation de l'ibrutinib dans cette population de 25 patients permettait l'obtention, selon nos critères, d'une réponse complète pour 11 patients (44%), une réponse partielle pour 8 patients (32%) et un échec de traitement pour 6 patients (24%), soit un taux de réponse global de 76% (IC95% [54,87-90,64]). Il était noté que parmi les échecs, 3 survenaient chez des patients atteints de LLC, 2 pour les patients atteints d'un lymphome de la zone marginale et un échec pour la patiente atteinte d'une maladie des agglutinines froides. La durée médiane de traitement était de 8 mois (IIQ 5-25 mois).

Les patients en réponse à l'ibrutinib présentaient une médiane de 3 lignes thérapeutiques (IIQ 2-3) contre 2 lignes thérapeutiques (IIQ 2-2) pour le groupe non répondeur. Plus précisément, la réponse à la corticothérapie ne semblait pas différente entre le groupe répondeur (73%) et le groupe non répondeur (60%). La réponse au Rituximab semblait cependant différente puisque tous les patients répondeurs à l'ibrutinib avaient répondu au Rituximab seul (contre 66,7% dans le groupe non répondeur) et des similitudes étaient observées en cas d'exposition au Rituximab associé à un autre traitement (84% contre 50%).

De plus, parmi les patients bénéficiant d'un traitement concomitant à l'introduction de l'ibrutinib, 13 patients du groupe répondeur (73%) ont pu sevrer ce traitement associé afin de ne poursuivre que l'ibrutinib en monothérapie.

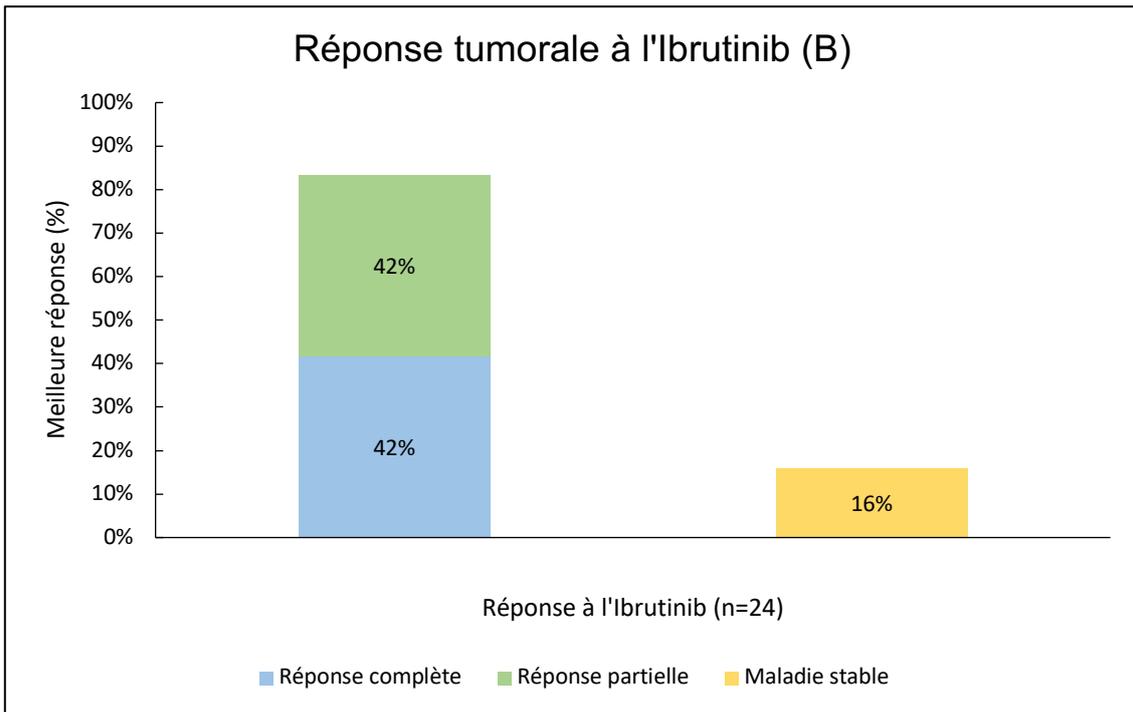
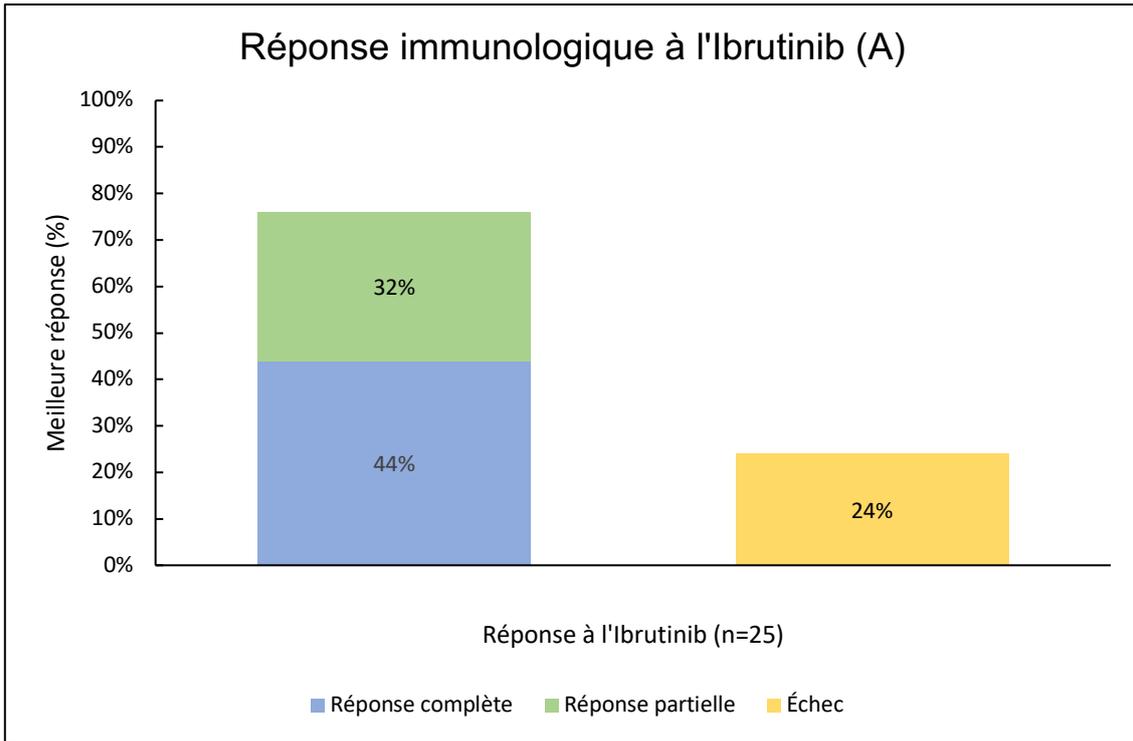


Figure 6. Réponse immunologique (A) et tumorale (B) après introduction de l'Ibrutinib. Les pourcentages représentent l'effectif répondeur de chaque groupe, l'association 'réponse complète' et 'réponse partielle' correspondant aux taux de réponse global.

2.2. Évaluation de la réponse tumorale (Figure 6B)

Au sein de notre cohorte, la réponse tumorale à l'Ibrutinib n'est pas superposable à celle de la réponse immunologique (Figure 6B). Après introduction de l'Ibrutinib, 10 patients sont en réponse complète (41,7%), 10 patients sont en réponse partielle (41,7%) et 4 patients sont en maladie stable (16,7%) et une donnée était manquante pour un patient, soit un taux de réponse global de 83,4% (IC95% [62,62-95,26]) (n=24). Nous n'avons noté aucune progression tumorale sous Ibrutinib dans notre cohorte.

Plus précisément, 2 patients atteints de LLC étaient en considérés en maladie stable ainsi qu'un patient atteint d'une maladie de Waldenström et un patient atteint de lymphome de la zone marginale.

3. Tolérance du traitement

Au sein de notre population, 14 patients ont arrêté l'Ibrutinib (56%) dont 4 patients pour toxicité, 3 patients pour cause de rémission complète persistante et 2 patients pour cause d'échec primaire. Quatre patients ont rechuté sous Ibrutinib dans un délai médian de 7 mois (IIQ 4,25-9,75).

Parmi les effets indésirables recueillis, on note la survenue d'évènements cardiovasculaires (hypertension artérielle, palpitations ou troubles du rythme) pour 5 patients (20%) et des évènements hémorragiques, cutanéomuqueux exclusivement, pour 4 patients (16%).

Des infections, virales et bactériennes, sont retrouvées respectivement pour 5 (20%) et 3 patients (12%). Il est noté la survenue d'une aspergillose cérébrale pour une patiente. Les autres effets indésirables retrouvés concernaient la survenue de cytopénies ou une toxicité digestive avec une incidence cumulée de 5 patients pour ces deux évènements.

Il n'a pas été retrouvé d'émergence de cytopénie auto-immune imputable à l'introduction de l'ibrutinib dans notre travail.

Nous notons également la survenue d'un décès en cours de traitement pour un patient, en lien avec une infection pulmonaire non documentée que le praticien référant ne considérait pas comme imputable au traitement.

DISCUSSION

1. Rappels généraux sur l'utilisation de l'Ibrutinib en hématologie

Au sein de ce travail, nous avons souhaité évaluer l'intérêt et l'efficacité de l'utilisation de l'Ibrutinib en tant que traitement des manifestations auto-immunes satellites d'un certain nombre de syndromes lymphoprolifératifs B indolents. Nous avons fait le choix de prioriser les lymphoproliférations B indolentes entre autres en raison de leur association plus fréquente à des manifestations immunologiques et de leur plus grande fréquence en terme d'épidémiologie. De plus, le développement pharmaceutique des inhibiteurs de BTK et de l'Ibrutinib s'est focalisé dans le traitement précis de ces pathologies, initialement dans la leucémie lymphoïde chronique puis secondairement dans d'autres lymphoproliférations B telles que le lymphome du manteau ou la maladie de Waldenström.

En ce qui concerne la leucémie lymphoïde chronique, l'étude RESONATE avait démontré, sur une cohorte de 391 patients en rechute précoce ou réfractaire et avec des caractéristiques cytogénétiques défavorables (délétion 17p chez 32% des patients), une amélioration considérable de la survie sans progression médiane en comparaison à l'Ofatumumab (non atteint contre 8,1 mois) après un suivi médian de 9,4 mois [113] ; ces résultats étaient secondairement confirmés après un suivi de 74 mois avec une survie sans progression médiane de 44,1 mois dans le groupe Ibrutinib et un taux de réponse globale de 91% [114]. Un autre travail de Woyach *et al.* montrait que l'Ibrutinib, seul ou en association au Rituximab, était supérieur au traitement par immunochimiothérapie (Rituximab-Bendamustine en l'occurrence) en terme de survie

sans progression à 2 ans (87 et 88% vs 74% respectivement) chez des patients atteints de LLC et naïfs de tout traitement [115].

D'autres essais thérapeutiques réalisés dans le lymphome du manteau en rechute ou réfractaire (étude RAY) [116], dans la maladie de Waldenström en rechute ou réfractaire [117] montraient systématiquement des avantages de l'ibrutinib en monothérapie, que ce soit en terme de survie sans progression ou de réponse globale.

Plus récemment, des travaux portant sur l'évaluation de l'ibrutinib dans le lymphome de la zone marginal en rechute ou réfractaire ayant déjà bénéficié d'un traitement par anti-CD20 (médiane de traitement 2 ; étendue 1-9) ont été réalisés [78]. Il avait pu être démontré sur cette cohorte de 61 patients un taux de réponse global de 48% (IC 95%-[35-62]), très majoritairement des réponses partielles avec une survie sans progression médiane de 14,2 mois après deux ans de suivi. Le profil de tolérance était également acceptable et non différent de celui décrit dans les études portant sur l'utilisation de l'ibrutinib dans les autres syndromes lymphoprolifératifs, avec la survenue notable de deux épisodes d'anémie hémolytiques auto-immunes imputable au traitement.

Enfin, l'ensemble de ces données converge sur l'utilisation de l'ibrutinib dans le traitement de nombreuses lymphoproliférations B, augmentant l'arsenal thérapeutique et une alternative intéressante à l'immunochimiothérapie classiquement proposée et permettant l'usage de cette thérapie ciblée dans la pratique clinique routinière.

Ces lymphoproliférations B, outre leur composante tumorale, sont également associées à des manifestations paranéoplasiques diverses dans leur nature et leur présentation et pouvant atteindre un ou plusieurs systèmes physiologiques dont l'hématopoïèse et l'hémostase.

L'hématopoïèse peut être perturbée de différentes façons. Une première possibilité est une perturbation centrale médiée par un envahissement médullaire des cellules tumorales des niches hématopoïétiques, perturbant l'hématopoïèse physiologique ; plus rarement, l'autre mécanisme central pouvant être évoqué est celui d'un déficit quantitatif de l'hématopoïèse (on parle d'aplasie médullaire), possiblement sur un mécanisme immuno-médié. La perturbation périphérique de l'hématopoïèse est quant à elle beaucoup plus fréquente et peut toucher toutes les cellules sanguines comme l'érythrocyte dans les anémies hémolytiques, la plaquette dans la thrombopénie immunologique, le neutrophile dans la neutropénie auto-immune ou le précurseur érythroïde dans les érythroblastopénies auto-immunes. L'ensemble de ces cytopénies est d'ailleurs médié soit par un mécanisme en lien avec la production d'auto-anticorps soit en lien avec une présentation pathologique de l'antigène.

De façon similaire, les troubles de l'hémostase acquis sont immuno-médiés comme l'atteste la présence d'auto-anticorps anti-facteur de la coagulation dans les hémophilies acquises ou contre le facteur de Willebrand dans les maladies de Willbrand acquises, même si dans cette dernière les mécanismes de survenue sont plus divers et ne répondent pas uniquement à un mécanisme en lien avec la production d'auto-anticorps.

Nous avons pu voir précédemment que la physiopathologie des lymphoproliférations et des manifestations auto-immunes est complexe mais répond à des mécanismes communs. Il est cependant réducteur de limiter la survenue de maladies auto-immunes uniquement en raison d'une dysfonction du compartiment B, l'altération du compartiment T et son interaction avec le compartiment B restant essentiel dans la survenue de ces pathologies. Il n'en demeure pas moins vrai que dans le cadre de manifestations médiées par la survenue d'auto-anticorps, l'effecteur final reste le lymphocyte B ou son corolaire tissulaire qu'est le plasmocyte, ces deux cellules étant responsables respectivement de la présentation d'antigène et de la sécrétion des immunoglobulines. Nous avons également pu mentionner précédemment qu'au cours de la lymphopoïèse normale, l'acquisition d'un BCR mature, fonctionnel et non auto-réactif était nécessaire et indispensable pour la maturation et la vie du lymphocyte B, même si là encore il est réducteur et insuffisant de résumer le bon déroulement de la lymphopoïèse B à la simple acquisition du BCR. Plusieurs modèles physiopathologiques abondent en ce sens puisque l'absence de BCR ou de ces effecteurs principaux, comme dans l'agammaglobulinémie de Bruton, implique des blocages de maturation lymphocytaires. À l'inverse, des stimulations excessives du BCR par des agents extérieurs ou des mutations survenant sur les voies effectrices favoriseront un développement clonal lymphocytaire responsable de la survenue de lymphoproliférations.

L'ensemble de ces éléments, associés aux données existantes sur le traitement des lymphoproliférations par des thérapies ciblées ciblant le BCR et ses voies de signalisation, semble converger vers l'utilisation de ces nouvelles thérapies à visée non pas tumorale mais immunologique.

Un travail précurseur en vie réelle par Hampel *et al.* en 2018 visait à évaluer l'utilisation de l'ibrutinib dans cette indication [118]. Dans cette cohorte regroupant 193 patients issus d'une base de données américaine et répertoriant des patients traités par ibrutinib en dehors de tout essai thérapeutique entre novembre 2013 et janvier 2017. 29 patients (15%) avaient été identifiés comme ayant un antécédent de cytopénie auto-immune et seulement 12 patients présentaient une manifestation auto-immune non contrôlée, définie comme nécessitant une corticothérapie > 20mg par jour. Les résultats montraient l'obtention d'un contrôle de la manifestation (défini alors par le recours à une corticothérapie < 20mg) chez 7 patients soit un taux de réponse de 58%. Il était également noté que parmi ces 7 patients, 4 avaient pu arrêter tout traitement associé à visée immunologique lors de l'introduction de l'ibrutinib (57%). Les auteurs alertaient également sur la survenue de cytopénies auto-immunes acquises sous traitement chez 11 patients soit un taux d'incidence évalué à 5,6% dont 8 épisodes survenant chez des patients sans antécédent immunologique (72%). Ces résultats bien que prometteurs, étaient limités par la faible taille de l'échantillon et nécessitaient la vérification par des travaux de plus grande envergure.

Dans cette démarche, Vitale *et al.* ont récemment présenté une cohorte multicentrique de 815 patients traités pour une LLC par thérapie ciblée, soit par ibrutinib, soit par idelalisib soit par venetoclax [119]. Parmi ces 815 patients, 572 ont bénéficié d'un traitement par ibrutinib, en monothérapie pour 522 patients (91%) ou associé à un anti-CD20 pour 50 patients. Un antécédent de cytopénie auto-immune était retrouvé pour 66 patients dans la cohorte traitée par ibrutinib (12%). Comme attendu, les AHAI et les PTI représentent la majorité des cas décrits, suivi des syndromes d'Evans et des érythroblastopénies.

Le statut de la manifestation au moment de l'introduction de l'ibrutinib était réparti comme tel :

- **25/66 patients (38%) présentaient une manifestation résolue**, définie comme une numération formule sanguine normale sans signe d'hémolyse, de support transfusionnel ou de traitement autre à visée immunologique
- **25/66 patients (38%) présentaient une manifestation contrôlée**, définie par une numération formule sanguine stable dans le temps sans être strictement normale ou associée à des stigmates d'hémolyse
- **16/66 patients (24%) présentaient une manifestation active**, définie par une aggravation de la numération formule sanguine, une nécessité de changement de traitement ou la nécessité d'ajout d'un traitement additionnel

La majorité des patients avaient bénéficié d'une ligne de traitement antérieure (95%) et seule une minorité de patient bénéficiait d'un traitement associé au moment de l'inclusion (6 patients). La durée médiane de suivi était de 31 mois (étendue 0-78 mois) et la durée médiane de traitement par Ibrutinib était de 23 mois (étendue 0-74 mois). Les résultats montraient une résolution de la manifestation pour 46 patients (70%), un contrôle pour 14 patients (21%) et une stabilité pour 9 patients (9%). Finalement, en ne prenant en compte que les patients avec une manifestation active à l'introduction du traitement (16 patients), le taux de réponse global est de 93%. Il était noté la survenue de 5 cytopénies auto-immune sous traitement par Ibrutinib soit un taux de 1%.

Ces deux études représentent les deux plus importantes cohortes utilisant l'ibrutinib à visée immunologique en vie réelle.

Dans notre travail, nous nous sommes concentrés sur l'introduction de l'Ibrutinib à visée immunologique chez des patients atteints de LLC mais aussi à d'autres syndromes lymphoprolifératifs indolents (maladie de Waldenström et lymphome de la zone marginale principalement). Tous les patients inclus présentaient une manifestation active, non contrôlée au moment de l'introduction de l'Ibrutinib. Il s'agit à ce jour de la plus importante cohorte présentée avec ces caractéristiques spécifiques.

2. Principaux résultats

Les caractéristiques démographiques des patients inclus correspondaient à ce qui était retrouvé dans les données de la littérature, à savoir la survenue de ces lymphoproliférations et de ces manifestations immunes chez des sujets âgés de plus de 60 ans. Les manifestations immunes survenaient sur un terrain de LLC principalement, suivies des maladies de Waldenström et des lymphomes de la zone marginale, ce qui correspond là encore aux données de la littérature par argument de fréquence. La répartition des manifestations immunes est cependant atypique, avec un faible nombre de patients inclus atteints de PTI proportionnellement à la fréquence de survenue de cette manifestation. Cette faible répartition peut notamment s'expliquer, outre la rareté de la manifestation et la petite taille de l'échantillon, par un biais de sélection en lien avec un risque hémorragique sur-ajouté sous traitement par Ibrutinib, le clinicien ne souhaitant pas que cet effet indésirable ne survienne chez un patient ayant déjà un risque hémorragique important.

Tous les patients présentaient des manifestations réfractaires, avec une médiane de ligne thérapeutique antérieure à 2. Cependant, il n'était pas rare de retrouver des patients plus lourdement traités, avec un maximum de 7 lignes thérapeutiques avant traitement par Ibrutinib. Finalement, la meilleure réponse immunologique à l'Ibrutinib dans cette population spécifique, en terme de réponse globale était de 76% (19/25) pour 24% d'échec (6/25), ce qui correspond finalement aux taux retrouvés dans la littérature. Rappelons tout de même que ces taux décrits dans la littérature correspondaient uniquement aux patients atteints de LLC et aux patients présentant une manifestation qui pouvait être soit active soit résolue au moment de l'introduction de l'Ibrutinib. Ce résultat montre bien l'intérêt de l'Ibrutinib dans les populations atteintes de lymphoproliférations B, et non seulement aux patients atteints de LLC. Par ailleurs, si l'on s'intéresse aux échecs, nous notons que 3 échecs surviennent sur des terrains de LLC, 2 échecs sur un terrain de lymphome de la zone marginale et un échec sur un terrain de maladie des agglutinines froides primitive. Notre effectif est bien entendu trop faible pour extrapoler ces données mais si l'on compare ces données à celles retrouvées dans la littérature pour le traitement des lymphomes de la zone marginale, il semblerait tout de même que ces pathologies soient moins sensibles à l'action des inhibiteurs de BTK. Nous avons également noté que la réponse au Rituximab semblait mieux corrélée à une réponse à l'Ibrutinib que ne l'était la réponse à la corticothérapie.

Un autre élément intéressant est l'obtention d'une indépendance thérapeutique avec un arrêt du traitement associé pour 13 des patients répondeurs ayant un traitement associé à l'inclusion (76,5%).

Ceci pourrait indiquer un rôle d'épargne cortisonique ou d'immunosuppresseurs de l'ibrutinib. La réponse à l'ibrutinib était également soutenue puisque la médiane de traitement était de 8 mois, avec des patients long-répondeurs jusqu'à 36 mois de suivi.

Il est notable que la réponse tumorale à l'ibrutinib n'est pas strictement superposable à la réponse immunologique. En effet dans notre travail, 10 patients étaient considérés en réponse complète (41,7%), 10 patients en réponse partielle (41,7%) et 4 patients en maladie stable (16,7%). Nous n'avons noté aucune progression tumorale sous traitement qui aurait été synonyme d'échappement thérapeutique. Plusieurs explications semblent plausibles.

Une première hypothèse pourrait être qu'il existe une **évolution sous clonale lymphocytaire** et qu'il pourrait exister à la fois un clone 'malin' responsable de la part tumorale de la maladie et un clone 'immunologique' responsable des manifestations immunes. Il a pu être démontré dans les LLC que les manifestations immunologiques survenaient préférentiellement sur des clones de haut risque cytogénétique (statut IgVH non muté, mutation TP53) ou ayant déjà été exposé à des immunochimiothérapies antérieures, notamment les analogues des purines [120-122]. L'apparition des manifestations immunes pouvant survenir à n'importe quel moment de l'évolution de la maladie, l'ensemble de ces éléments pourrait sous-tendre que du fait d'une pression de sélection pourrait émerger un sous-clone responsable des manifestations immunes restant sensible aux thérapies ciblées mais que le clone tumoral, déjà exposé à d'autres traitements antérieurs, répondrait de façon différente.

Cependant, devant l'hétérogénéité de notre population, nous avons fait le choix de ne pas étudier de façon systématique les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de chaque lymphoprolifération ne pouvant permettre d'affirmer cette hypothèse.

Nous rappelons également que l'action de l'ibrutinib, et les autres inhibiteurs de BTK ne sont pas limités uniquement à une activité anti-lymphocytaire B, physiologique ou tumorale, mais **agit également sur les cellules du micro-environnement que sont le lymphocyte T ou le système monocyte/macrophage**. Des perturbations dans l'expression et la circulation de sous-populations T, ainsi que la modification des profils d'expression cytokiniques ont pu être démontrés dans différentes lymphoproliférations B associées à des manifestations auto-immunes, comparativement à des populations atteintes des mêmes lymphoproliférations sans manifestations auto-immunes associées. Par exemple, un travail de Lad *et al.* portait sur l'étude de la répartition des lymphocytes T régulateurs et auxiliaires circulants chez des patients atteints de LLC avec composante dysimmunitaire [123]. Ils ont pu montrer que ces patients avaient un ratio T_{reg}/Th_{17} modifié avec une augmentation du taux de Th_{17} circulants. Des observations similaires sont notables pour les patients atteints de maladie de Waldenström avec manifestations dysimmunitaires où l'axe $IL17/Th_{17}$ semble essentiel à la prolifération lymphoplasmocytaire [124]. Rappelons également que des perturbations de ce ratio en faveur des lymphocytes T helper auxiliaires a été mis en évidence dans la pathogénie de différentes maladies auto-immunes ou anti-inflammatoires tels que la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis [125]. L'ibrutinib, par le biais de l'inhibition de protéines de composition proche de la BTK et appartenant à la même famille de protéine présentes dans le lymphocyte T (e.g SYK, ITK) peut donc avoir un effet sur l'expression de ces sous populations T et pourrait favoriser la

prolifération de cellules T Th₁, plus impliquées dans l'immunosurveillance et la défense anti-tumorale plutôt que Th₂ ou Th₁₇, volontiers impliqués dans les manifestations allergiques, inflammatoires ou auto-immunes. Enfin, par le biais d'une action sur les effecteurs du Fc γ R situés sur le macrophage, une action immunologique peut également être observée, le macrophage étant impliqué dans la physiopathologie de certaines manifestations immunes dont le PTI.

Toutes ces observations nous montrent que l'utilisation de l'Ibrutinib, et les autres inhibiteurs de BTK à visée immunologique n'est donc pas limitée qu'à une action sur le lymphocyte B malin et son BCR activé mais que son champ d'action est beaucoup plus large. Nous pourrions donc être amenés à penser que l'utilisation de l'Ibrutinib pourrait ne pas être limitée qu'aux cytopénies auto-immunes associées aux syndromes lymphoprolifératifs mais également aux cytopénies auto-immunes primitives. Dans cette optique, Kuter *et al.* proposaient l'utilisation du Rilzabrutinib, un inhibiteur de BTK de nouvelle génération agissant de manière non covalente sur une cohorte de 32 patients en rechute de PTI [126]. Ces PTI étaient primaires pour 97% des patients, déjà lourdement traités (médiane de 6 lignes de traitement avec exposition systématiques aux ARTPO et aux corticoïdes). L'objectif principal était d'obtenir un taux de plaquettes supérieur à 50 000/mm³ avec une augmentation de plus de 20 000/mm³ par rapport au taux basal à l'introduction du traitement. 67% des patients obtenaient un taux de plaquettes > 30 000/mm³, qui est l'objectif plaquettaire à atteindre pour les patients suivis pour un PTI chronique. Sur cette population, l'objectif principal a pu être obtenu chez 14 des 32 patients (44%) avec une médiane basale plaquettaire de 13 000/mm³ et un suivi médian de 18 semaines.

La réponse était prolongée puisque 9 patients ont poursuivi le traitement pendant une médiane de 20 semaines, dont 4 sans nécessité de traitement additionnel. La tolérance était également excellente avec la survenue rare d'effets indésirables reliés au traitement de grade I/II, sans manifestation hémorragique. Basé sur ces résultats préliminaires, un essai de phase III multicentrique, randomisé, en double aveugle et contre placebo visant à étudier l'efficacité de ce traitement chez les patients atteints de PTI primaires persistants ou chronique est actuellement en cours. Hors hématologie, Zarrin *et al.* proposent également l'utilisation des inhibiteurs de BTK dans le traitement de l'auto-immunité et de manifestations inflammatoires chroniques associées aux pemphigus, aux lupus érythémateux disséminé ou aux polyarthrites rhumatoïdes, sur les bases physiopathologiques énoncées précédemment [127]. Cette approche semble prometteuse et des essais thérapeutiques de phase II/III sont en cours.

Le profil de tolérance retrouvé dans ce travail est superposable à celui décrit dans la littérature avec la survenue d'événements cardio-vasculaires, d'évènements infectieux ou encore d'évènements hémorragiques. Il est intéressant de noter que les évènements infectieux étaient surtout représentés par des réactivations de virus du groupe Herpès mais nous avons pu observer également une hépatite virale de grade 3, une endocardite infectieuse non documentée de grade 3 ainsi qu'une aspergillose invasive cérébrale ayant nécessité des interruptions de traitement. Ces évènements infectieux, bien que rares, sont cependant importants à prendre en compte dans le cadre de ces populations immunodéprimées du fait d'exposition à des corticothérapies récurrentes ou à d'autres immunosuppresseurs ou du fait de l'hémopathie sous-jacente.

Pour exemple, la patiente ayant présentée l'aspergillose cérébrale a notamment été prise en charge initialement pour une neutropénie auto-immune. Même si notre effectif de patients ne permet pas de conclure formellement, les manifestations hémorragiques étaient finalement de bas grade, limitées à des manifestations cutanéomuqueuses. Il n'était pas retrouvé de sur-incidence de saignements malgré l'inclusion de 3 patients porteurs de PTI, de 2 patients atteints de troubles de l'hémostase ou encore des patients porteurs des syndromes d'Evans avec thrombopénie.

Un autre point important de la littérature était la description de cytopénies auto-immunes imputables aux thérapies ciblées. L'incidence est difficile à estimer mais varie entre 1% et 6% selon certaines séries [118,119] et est un effet non seulement retrouvé pour l'ibrutinib mais également pour d'autres thérapies ciblées telles que les inhibiteurs de PI3K ou de BCL2. Cet événement est important à rechercher car il modifie l'histoire naturelle de l'auto-immunité et peut avoir des implications thérapeutiques non négligeables, notamment sur la poursuite ou non de la thérapie ciblée. Ces cytopénies émergentes avaient déjà été décrites par le passé avant l'avènement des thérapies ciblées et les analogues des purines avaient été incriminés [122]. Dans notre travail, aucun cas de cytopénie auto-immune induite par le traitement n'a été objectivé. A noter que dans les LLC, outre la présence d'une cytogénétique de mauvais pronostic et un grand nombre de ligne thérapeutique antérieur qui semblaient prédisposants, la présence d'un test de Coombs positif au diagnostic de la lymphoprolifération ne semble pas interférer dans la survenue de cette auto-immunité [119].

3. Limites

Le **caractère rétrospectif** de cette analyse, avec certains patients ayant déclarés la manifestation de nombreuses années avant l'introduction de l'Ibrutinib, parfois même avant l'avènement des anti-CD20 empêche d'avoir une population totalement homogène sur le plan thérapeutique et sur le plan des recommandations scientifiques. Par exemple, à la lumière des recommandations actuelles, tous les patients présentant une manifestation auto-immune, notamment en cas de survenue de PTI et d'AHAI devraient avoir bénéficiés au cours de leur prise en charge d'une corticothérapie voir l'adjonction d'anti-CD20.

D'autre part, la présence d'histoires anciennes médicales incomplètes non suivies dans notre centre rendait parfois le recueil plus complexe et certaines **données étaient donc manquantes**, ce qui reste problématique devant nos faibles effectifs.

Il s'agit également d'une cohorte de **petite taille** avec un faible nombre de patient répondant aux critères d'inclusion. Outre la rareté de ces manifestations, l'utilisation hors AMM de l'Ibrutinib dans cette indication ainsi que la présence d'un biais de sélection en lien avec les effets indésirables potentiels de l'Ibrutinib pouvait limiter le nombre de patient à inclure ne nous permettant que de réaliser des statistiques descriptives sans possibilité de comparaison directe des groupes. La réalisation d'un travail prospectif, incluant des patients avec des critères d'inclusion/exclusion similaires, améliorerait fortement la portée de ces résultats.

Par ailleurs d'autres biais sont importants à mentionner :

- **Un biais en lien avec les lignes de traitement antérieur.** Nous avons fait le choix de ne recueillir que les traitements à visée immunologique. Il ne faut pas oublier que ces lymphoproliférations restent des entités malignes à part entière et que la survenue de cytopénies auto-immunes vient émailler l'histoire naturelle de ces pathologies. Nous avons évoqué plus tôt que certains traitements comme les analogues des purines (Fludarabine entre autre) pouvaient entraîner la survenue de cytopénies auto-immunes et pourraient avoir perturbé l'histoire des cytopénies auto-immunes recueillies.
- **Un biais en lien avec les caractéristiques cytogénétiques intrinsèques de chaque lymphoprolifération ;** l'ibrutinib ayant été développé initialement dans des LLC de haut risque cytogénétique (délétion TP53 notamment) et la présence de ces caractéristiques pouvait inconsciemment guider le clinicien vers l'utilisation de l'ibrutinib.

La réalisation d'analyses multivariées prenant en compte ces variables serait intéressante pour identifier des populations à risque et vérifier l'homogénéité de notre population.

4. Points forts

Il s'agit dans ce travail de la première cohorte spécifiquement dédiée à l'utilisation de l'ibrutinib dans le traitement de manifestations immuno-hématologiques actives hors essai clinique. À notre connaissance, il n'avait également jamais été rapporté l'utilisation de l'ibrutinib dans la prise en charge de troubles de l'hémostase acquis.

La population étudiée ne se limitait pas uniquement au champ des cytopénies auto-immunes associées aux LLC, déjà bien décrits dans la littérature mais incluait d'autres syndromes lymphoprolifératifs tels que la maladie de Waldenström ou le lymphome de la zone marginale ce qui n'avait encore jamais été réalisé auparavant. La diversité des lymphoproliférations proposée montre les possibilités d'utilisation de ce traitement dans le contrôle de manifestations auto-immunes réfractaires associées aux syndromes lymphoprolifératifs B indolents au sens large du terme. Ces résultats tendent à confirmer ce qui avait déjà été entrevu à la fois dans les essais cliniques rétrospectifs, les case-reports publiés ou encore dans les études en vie réelle proposées par les équipes d'Hampel et Vitale [118,119]. De plus, l'absence de corrélation stricte de la réponse immunologique avec la réponse tumorale laisse à penser que le champs d'utilisation est plus vaste que celui des cytopénies auto-immunes associées aux syndromes lymphoprolifératifs et que l'ibrutinib pourrait être utilisé dans le contrôle de manifestations primitives ou associées à des maladies de systèmes telles que le syndrome de Goujerot-Sjögren ou le lupus érythémateux disséminé.

Le caractère multicentrique de notre analyse, avec des patients suivis pour l'extrême majorité par des praticiens habitués à la prise en charge de ces manifestations accroît la reproductibilité de notre travail et de ses potentielles implications thérapeutiques.

En ce qui concerne **le profil de tolérance**, nous n'avons pas mis en évidence de sur-risque hémorragique dans notre population comprenant des pathologies à haut risque de saignement tels que les PTI ou les troubles de l'hémostase.

Le sur-risque infectieux semble être marqué essentiellement par des réactivations virales de bas grade et les infections graves limitant l'utilisation de l'ibrutinib chez ces patients déjà immunodéprimés par les traitements antérieurs et semble finalement être limité.

5. Perspectives et mise en application

Notre travail montre donc l'intérêt de l'ibrutinib dans la prise en charge de ces patients fragiles, comorbides pour la plupart, déjà antérieurement traités parfois lourdement, possiblement immunodéprimés mais avec des possibilités de sevrage de traitements associés et des effets indésirables qui restent contrôlables dans la majorité des cas. Même si notre expérience reste limitée de ce point de vue, il ne semble pas déraisonnable de proposer l'ibrutinib pour le traitement de ces pathologies, en cas de manifestation réfractaire.

Ceci soulève une autre question qui est celle de l'application de ces données : quels patients devraient bénéficier de ce traitement et à quel moment de la prise en charge doit-on proposer l'ibrutinib ?

Des premiers éléments de réponse nous sont fournis par Moreno *et al.* dans une revue récente publiée dans *Blood* et reprenant les résultats publiés par Vitale et son équipe [128]. L'idée générale serait dans un premier temps d'évaluer séparément la part tumorale et la part immunologique afin de déterminer laquelle est prépondérante dans la présentation clinique du patient et nécessaire à traiter.

Rappelons par exemple qu'une LLC n'est pas traitée en fonction de sa lymphocytose tout comme une maladie de Waldenström n'est pas traitée uniquement en fonction de son composant monoclonal circulant. Le retentissement sur l'hématopoïèse ou sur le syndrome tumoral sont prépondérants dans la décision thérapeutique. Il en va de même pour les autres syndromes lymphoprolifératifs indolents.

Nous proposons une possibilité d'application de nos résultats, démarche résumée dans la figure 7.

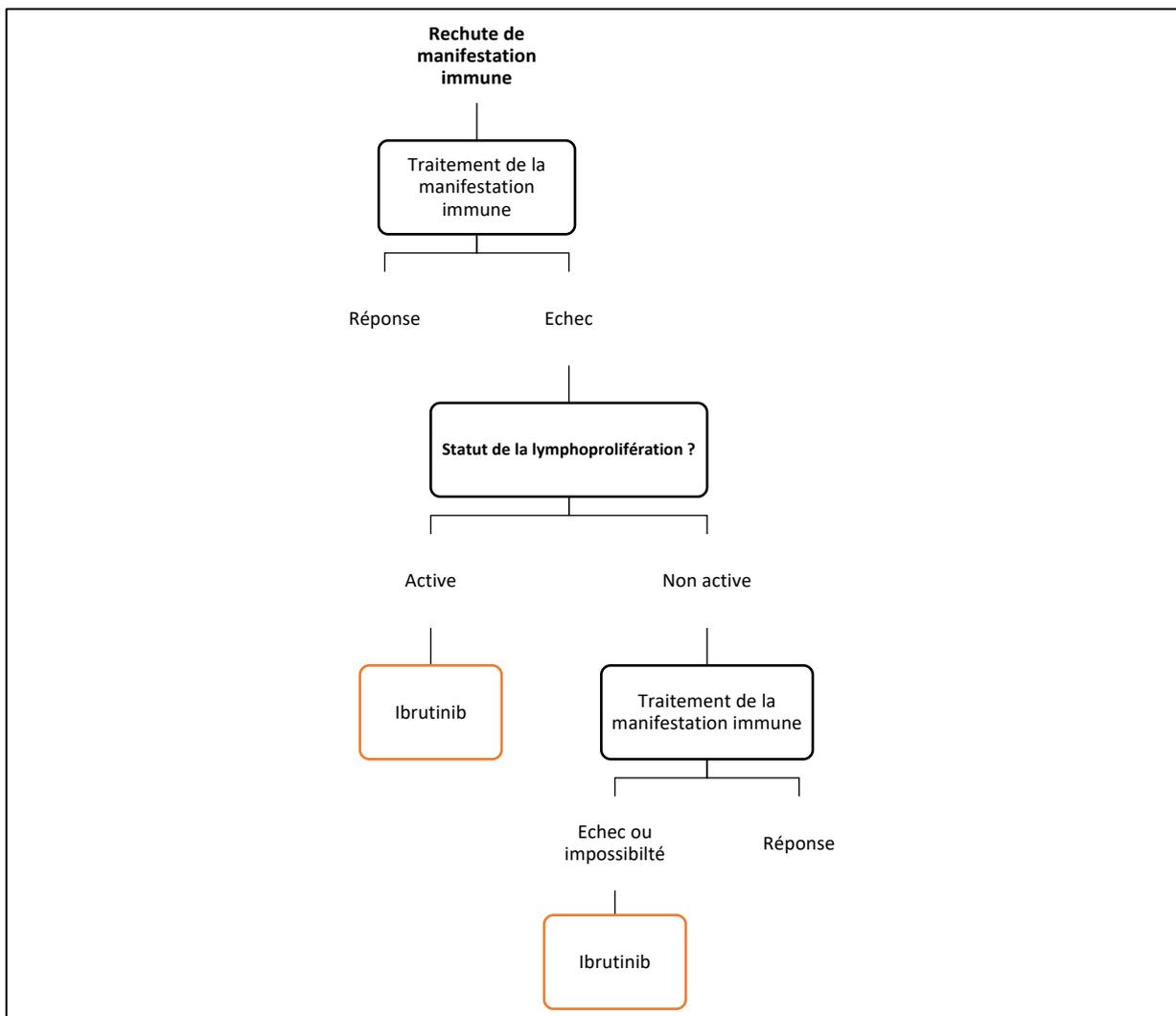


Figure 7. Applicabilité de l'utilisation de l'ibrutinib au cours des manifestations immunes associées aux syndromes lymphoprolifératifs.

En cas de rechute d'une cytopénie auto-immune ou d'un trouble de l'hémostase acquis associé à un syndrome lymphoprolifératif, le traitement de rattrapage conventionnel avec introduction de traitement de 2^{ème} ligne reste la règle, comme l'utilisation du Rituximab ou des ARTPO dans le PTI par exemple. En cas de réponse au traitement de rattrapage, la poursuite du traitement est conseillée et l'Ibrutinib ne pourrait être finalement proposé qu'en cas d'impossibilité de sevrage ou la survenue de complications en lien avec ce traitement (hémochromatose post-transfusionnel en cas de support transfusionnel récurrent, risque infectieux pour les traitements immunosupresseurs au long cours...).

En cas d'échec du traitement de rattrapage, l'évaluation de l'activité tumorale du syndrome lymphoprolifératif doit être réalisée. En cas de lymphoprolifération peu ou pas active, cibler la manifestation immune toujours selon les traitements conventionnels semble être la priorité et l'Ibrutinib ne serait proposé qu'en cas d'échec ou l'absence d'autre possibilité thérapeutique. Là encore, en cas d'impossibilité de sevrage de ce traitement de rattrapage, l'introduction de l'Ibrutinib pourrait se discuter à visée d'épargne. En revanche, en cas de clone lymphocytaire important et nécessitant un traitement, l'Ibrutinib semble être une bonne possibilité thérapeutique dans cette population spécifique.

CONCLUSION

En conclusion, l'utilisation de l'Ibrutinib à visée de contrôle immunologique paraît être une stratégie intéressante, surtout à l'ère du développement des thérapies ciblées et offre une nouvelle possibilité dans l'arsenal thérapeutique des manifestations auto-immunes réfractaires. Notre travail tend à montrer que le champ d'application n'est pas uniquement limité aux LLC mais que des applications potentielles aux autres syndromes lymphoprolifératifs B indolents semblent réalisables avec une relative sécurité. Par extension, nous pouvons possiblement imaginer une extension à d'autres indications hors hématologiques telles que les cytopénies auto-immunes primitives ou associées aux maladies de système sur les différentes bases physiopathologiques énoncées au cours de ce travail.

Cependant, du fait d'un concept relativement récent avec parfois des difficultés à différencier la prédominance de l'atteinte immunologique de l'atteinte tumorale dans les symptômes du patient, il n'y a actuellement pas de place encore clairement définie en pratique clinique de l'Ibrutinib dans cette indication. Il pourrait donc être intéressant de confirmer ces données par des essais prospectifs avec des effectifs plus importants, notamment au cours d'essais de phase III afin de confirmer le bénéfice clinique de l'Ibrutinib dans cette sous-population de patients atteints de lymphoproliférations avec manifestations immunes actives, d'essayer de mieux définir la place de l'Ibrutinib dans une stratégie thérapeutique, de réévaluer les profils de tolérance sur des échantillons plus importants et enfin d'essayer d'identifier des facteurs prédictifs de réussite de ce traitement.

ANNEXES

Annexe I : Critères de réponse des lymphoproliférations

Critères de réponse de LLC (selon IwCLL [129])					
		Réponse complète	Réponse partielle	Maladie progressive	Maladie stable
A	Adénopathie	Aucune $\geq 1,5$ cm	Diminution de 50% par rapport à la base	Augmentation de plus de 50% par rapport à la base ou la meilleure réponse	Modification entre -49% et +49%
	Foie et/ou rate	Taille de la rate < 13cm ; foie de taille normal	Diminution de 50% par rapport à la base	Augmentation de plus de 50% par rapport à la base ou la meilleure réponse	Modification entre -49% et +49%
	Signes B	Aucun	Présence	Présence	Présence
	Envahissement myélo-sanguin	Aucun	Diminution de 50% par rapport à la base	Augmentation de plus de 50% par rapport à la base	Modification entre -49% et +49%
B	Taux de plaquettes	$\geq 100\ 000/\text{mm}^3$	$\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ou augmentation de 50% par rapport à la base	Diminution de plus de 50% par rapport à la base	Modification entre -49% et +49%
	Taux d'hémoglobine	≥ 11 g/dL sans transfusion ou EPO	≥ 11 g/dL ou augmentation de 50% par rapport à la base	Diminution de plus de 2 g/dL par rapport à la base	Augmentation ≤ 11 g/dL ou < 50% par rapport à la base ou diminution de moins de 2 g/dL
	Moelle osseuse	Richesse normale Pas de cellules de LLC ou de nodules B	Présence de cellules de LLC ou de nodules B ou non réalisée	Augmentation des cellules de LLC de plus de 50%	Pas de modification

Critères de réponse de la maladie de Waldenström (selon ESMO [130])	
Réponse complète	Absence de composant monoclonal IgM à l'immunofixation Résolution du syndrome tumoral si présent Normalité des explorations médullaires
Très bonne réponse partielle	Composant monoclonal IgM détectable mais avec diminution $\geq 90\%$ par rapport à la base Résolution du syndrome tumoral et/ou des signes extramédullaires Pas de nouveaux signes ou symptômes en lien avec la maladie
Réponse partielle	Composant monoclonal IgM détectable mais avec diminution $\geq 50\%$ mais $< 90\%$ par rapport à la base Réduction du syndrome tumoral et/ou des signes extramédullaires Pas de nouveaux signes et/ou symptômes en lien avec la maladie
Réponse mineure	Composant monoclonal IgM détectable mais avec diminution $\geq 25\%$ mais $< 50\%$ par rapport à la base Pas de nouveaux signes et/ou symptômes en lien avec la maladie
Maladie stable	Composant monoclonal IgM détectable mais avec diminution $< 25\%$ mais pas d'augmentation de plus de 25% par rapport à la base Pas de nouveaux signes et/ou symptômes en lien avec la maladie Pas de progression du syndrome tumoral ou des signes extramédullaires
Maladie progressive	Composant monoclonal IgM détectable et augmenté $\geq 25\%$ Progression clinique attribuable à la maladie

Critères de réponse des autres lymphoproliférations (Selon Cheson et al. [131])

Response	Definition	Nodal Masses	Spleen, Liver	Bone Marrow
CR	Disappearance of all evidence of disease	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; mass of any size permitted if PET negative (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression to normal size on CT	Not palpable; nodules disappeared	Infiltrate cleared on repeat biopsy; if indeterminate by morphology, immunohistochemistry should be negative
PR	Regression of measurable disease and no new sites	$\geq 50\%$ decrease in SPD of up to 6 largest dominant masses; no increase in size of other nodes (a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; one or more PET positive at previously involved site (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression on CT	$\geq 50\%$ decrease in SPD of nodules (for single nodule in greatest transverse diameter); no increase in size of liver or spleen	Irrelevant if positive prior to therapy; cell type should be specified
SD	Failure to attain CR/PR or PD	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; PET positive at prior sites of disease and no new sites on CT or PET (b) Variably FDG-avid or PET negative; no change in size of previous lesions on CT		
Relapsed disease or PD	Any new lesion or increase by $\geq 50\%$ of previously involved sites from nadir	Appearance of a new lesion(s) > 1.5 cm in any axis, $\geq 50\%$ increase in SPD of more than one node, or $\geq 50\%$ increase in longest diameter of a previously identified node > 1 cm in short axis Lesions PET positive if FDG-avid lymphoma or PET positive prior to therapy	$> 50\%$ increase from nadir in the SPD of any previous lesions	New or recurrent involvement

Abbreviations: CR, complete remission; FDG, [¹⁸F]fluorodeoxyglucose; PET, positron emission tomography; CT, computed tomography; PR, partial remission; SPD, sum of the product of the diameters; SD, stable disease; PD, progressive disease.

Annexe II : Critères de réponse des manifestations immunologiques

Critères de réponse des AHAI, selon le PNDS [28]	
Réponse complète	Hémoglobine \geq 11g/dL (Femme) ou 12 g/dL (Homme) à distance d'une transfusion
Réponse partielle	Hémoglobine \geq 10 g/dL avec un gain d'au moins 2g par rapport au taux initial avant traitement et à distance d'une transfusion
Non réponse	Hémoglobine $<$ 10 g/dL ou \geq 10 g/dL mais avec un gain $<$ 2g/dL par rapport au taux avant traitement et après délai tenant compte du mécanisme d'action du médicament
Critères de réponse des PTI, selon Rodeghiero [132]	
Réponse complète	Taux de plaquettes \geq 100 000/mm ³ et absence de saignement
Réponse partielle	Taux de plaquettes \geq 30 000/mm ³ et augmentation de plus de 2 fois le taux initial et absence de saignement
Non réponse	Taux de plaquettes $<$ 30 000/mm ³ ou augmentation inférieure à 2 fois le taux initial ou présence d'un saignement
Critères de réponse des hémophilies acquises, selon Kruse-Jarre [58]	
Réponse complète	F VIII \geq 50% et indépendance à un traitement hémostatique $>$ 24h et absence d'inhibiteur détectable et corticothérapie $<$ 15 mg/J et tout autre immunosupresseur arrêté
Réponse partielle	F VIII \geq 50% et indépendance à un traitement hémostatique $>$ 24h
Non répondeur	Ne remplit pas les critères des réponse complète ou partielle

Il n'était pas retrouvé dans la littérature de critères objectifs formellement définis de réponse pour les neutropénies auto-immunes ou pour les maladies de Willebrand acquises qui étaient laissées à la discrétion du praticien.

Annexe III. Critères de réponses des manifestations auto-immunes sous traitement par Ibrutinib

Critères de réponse des manifestations auto-immunes sous Ibrutinib	
Réponse complète	Réponse complète selon les critères de référence de chaque cytopénie en l'absence de traitement additionnel
Réponse partielle	Réponse partielle selon les critères de référence de chaque cytopénie en l'absence de traitement additionnel OU Réponse complète selon les critères de référence de chaque cytopénie ET poursuite d'un traitement additionnel à l'Ibrutinib
Échec	Maladie stable OU Critères ne répondant pas aux critères de réponse complète ou de réponse partielle OU Nécessité d'introduction d'un traitement complémentaire

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cited 2021 Aug24].
2. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2017 Jul 15;390(10091):298–310.
3. Ebbe S, Wittels B, Dameshek W. Autoimmune thrombocytopenic purpura ('ITP' type) with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1962 Jan;19:23–37
4. Rosenthal MC, Pisciotta AV, Komninos ZD, Goldenberg H, Dameshek W. The auto-immune hemolytic anemia of malignant lymphocytic disease. *Blood*. 1955;10(3):197-227.
5. Jachiet V, Mekinian A, Carrat F, Grignano E, Retbi A, Boffa J-J, et al. Autoimmune manifestations associated with lymphoma: characteristics and outcome in a multicenter retrospective cohort study. *Leuk Lymphoma*. 2018 Jun;59(6):1399–405.
6. Dührsen U, Augener W, Zwingers T, Brittinger G. Spectrum and frequency of autoimmune derangements in lymphoproliferative disorders: analysis of 637 cases and comparison with myeloproliferative diseases. *Br J Haematol*. 1987 Oct;67(2):235
7. Váróczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi G, Illés A. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases--a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int*. 2002 Nov;22(6):233–7.
8. Goldin LR, Landgren O. Autoimmunity and lymphomagenesis. *International Journal of Cancer*. 2009 Apr 1;124(7):1497–502.
9. Stern M, Buser AS, Lohri A, Tichelli A, Nissen-Druey C. Autoimmunity and malignancy in hematology—More than an association. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2007 Aug 1;63(2):100–10.
10. Jardin F. Development of autoimmunity in lymphoma. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2008 Mar 1;4(2):247–66.
11. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant Lymphomas in Autoimmunity and Inflammation: A Review of Risks, Risk Factors, and

- Lymphoma Characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Nov 1;15(11):2069–77.
12. Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cells Mol Dis.* 2001 Aug;27(4):750–6. te
 13. Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2010 Feb 1;125(2, Supplement 2):S24–32.
 14. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S33-40.
 15. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural Innate and Adaptive Immunity to Cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011 Mar 22;29(1):235–71.
 16. Herzog S, Reth M, Jumaa H. Regulation of B-cell proliferation and differentiation by pre-B-cell receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2009 Mar;9(3):195–205.
 17. Melchers F. Checkpoints that control B cell development. *J Clin Invest.* 2015 Jun 1;125(6):2203–10.
 18. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Apr;131(4):959
 19. Wardemann H, Nussenzweig MC. B-cell self-tolerance in humans. *Adv Immunol.* 2007;95:83–110.
 20. Meffre E, O'Connor KC. Impaired B-cell tolerance checkpoints promote the development of autoimmune diseases and pathogenic autoantibodies. *Immunol Rev.* 2019 Nov;292(1):90–101.
 21. Goodnow CC. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell.* 2007 Jul 13;130(1):25–35.
 22. Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood.* 2010 Oct 7;116(14):e35–40.
 23. Worth A, Thrasher AJ, Gaspar HB. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: molecular basis of disease and clinical phenotype. *British Journal of Haematology.* 2006;133(2):124–40.

24. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015 Jun 1;125(6):2228–33.
25. Mackay IR, Rose NR. Autoimmunity and lymphoma: tribulations of B cells. *Nature Immunology*. 2001 Sep;2(9):793–5.
26. Jardin F, Lévesque H, Tilly H. Manifestations dysimmunitaires associées aux lymphomes. *La Revue de Médecine Interne*. 2005 Jul 1;26(7):557–71.
27. Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):382–9.
28. Anémie Hémolytique Auto-Immune de l'enfant et de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2021 Mar 21]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2747976/fr/anemie-hemolytique-auto-immune-de-l-enfant-et-de-l-adulte
29. Roumier M, Loustau V, Guillaud C, Languille L, Mahevas M, Khellaf M, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol*. 2014 Sep;89(9):E150-155.
30. Barcellini W. Immune Hemolysis: Diagnosis and Treatment Recommendations. *Semin Hematol*. 2015 Oct;52(4):304–12.
31. Hauswirth AW, Skrabbs C, Schützinger C, Gaiger A, Lechner K, Jäger U. Autoimmune hemolytic anemias, Evans' syndromes, and pure red cell aplasia in non-Hodgkin lymphomas. *Leukemia & Lymphoma*. 2007 Jun;48(6):1139–49.
32. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M, Ebbo M, Le Guenno G, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol*. 2017 Jan;92(1):23–7.
33. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017 Feb;176(3):395–411.
34. Berentsen S. Cold agglutinin disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):226–31.
35. Berentsen S. New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front Immunol*. 2020;11:590.

36. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2021 Apr 5]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2772874/fr/purpura-thrombopenique-immunologique-de-l-enfant-et-de-l-adulte
37. Frederiksen H, Schmidt K. The Incidence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults Increases With Age. *Blood*. 1999 Aug 1;94(3):909–13.
38. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019 Sep 5;381(10):945–55.
39. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica*. 2005 Jun;90(6):829–32.
40. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007 Jan 2;146(1):25–33.
41. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Feb 2;371(9610):395–403.
42. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011 Jan 29;377(9763):393–402.
43. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2623–34.
44. Evans RS, Takahashi K, Duane RT, Payne R, Liu C. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia; evidence for a common etiology. *AMA Arch Intern Med*. 1951 Jan;87(1):48–65.
45. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Evans syndrome in adults - incidence, prevalence, and survival in a nationwide cohort. *Am J Hematol*. 2019 Oct;94(10):1081–90.

46. Audia S, Griénay N, Mounier M, Michel M, Bonnotte B. Evans' Syndrome: From Diagnosis to Treatment. *J Clin Med*. 2020 Nov 27;9(12):E3851.
47. Carli G, Visco C, Falisi E, Perbellini O, Novella E, Giaretta I, et al. Evans syndrome secondary to chronic lymphocytic leukaemia: presentation, treatment, and outcome. *Ann Hematol*. 2016 May;95(6):863–70.
48. García-Muñoz R, Rodríguez-Otero P, Pegenaute C, Merino J, Jakes-Okampo J, Llorente L, et al. Splenic marginal zone lymphoma with Evans' syndrome, autoimmunity, and peripheral gamma/delta T cells. *Ann Hematol*. 2009 Feb;88(2):177–8.
49. Delezé M, Oria CV, Alarcón-Segovia D. Occurrence of both hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura (Evans' syndrome) in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 1988 Apr;15(4):611–5.
50. Means RT Jr. Pure red cell aplasia. *Blood*. 2016 Nov 24;128(21):2504–9.
51. Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Teramura M, Bessho M, Dan K, et al. Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) following immunosuppressive therapy: a final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA collaborative study group. *Br J Haematol*. 2015 Jun;169(6):879–86.
52. Autrel-Moignet A, Lamy T. Autoimmune neutropenia. *Presse Med*. 2014 Apr;43(4 Pt 2):e105-118.
53. Heyman MR, Walsh TJ. Autoimmune neutropenia and Hodgkin's disease. *Cancer*. 1987 Jun 1;59(11):1903–5.
54. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *Br J Haematol*. 2011 Jul;154(1):14–22.
55. Akhtari M, Curtis B, Waller EK. Autoimmune neutropenia in adults. *Autoimmun Rev*. 2009 Sep;9(1):62–6.
56. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1870–7.

57. Tay L, Duncan E, Singhal D, Al-Qunfoidi R, Coghlan D, Jaksic W, et al. Twelve years of experience of acquired hemophilia A: trials and tribulations in South Australia. *Semin Thromb Hemost.* 2009 Nov;35(8):769–77
58. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissing CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol.* 2017 Jul;92(7):695–705.
59. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2020 Jul;105(7):1791–801.
60. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. 1. 2020 Aug 1;105(8):2032–7.
61. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood.* 2011 Jun 23;117(25):6777–85.
62. Charlebois J, Rivard G-É, St-Louis J. Management of acquired von Willebrand syndrome. *Transfusion and Apheresis Science.* 2018 Dec 1;57(6):721–3.
63. Burger JA, Wiestner A. Targeting B cell receptor signalling in cancer: preclinical and clinical advances. *Nat Rev Cancer.* 2018 Mar;18(3):148–67.
64. Efremov DG, Turkalj S, Laurenti L. Mechanisms of B Cell Receptor Activation and Responses to B Cell Receptor Inhibitors in B Cell Malignancies. *Cancers (Basel).* 2020 May 28;12(6):E1396.
65. Hendriks RW, Yuvaraj S, Kil LP. Targeting Bruton’s tyrosine kinase in B cell malignancies. *Nature Reviews Cancer.* 2014 Apr;14(4):219–32.
66. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952 Jun;9(6):722–8.
67. Vetrie D, Vorechovský I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature.* 1993 Jan 21;361(6409):226–33.
68. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton’s tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer.* 2018 Feb 19;17(1):57.
69. Corneth OBJ, Klein Wolterink RGJ, Hendriks RW. BTK Signaling in B Cell Differentiation and Autoimmunity. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016;393:67–105.

70. Crofford LJ, Nyhoff LE, Sheehan JH, Kendall PL. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 Jul;12(7):763–73.
71. Kil LP, de Bruijn MJW, van Nimwegen M, Corneth OBJ, van Hamburg JP, Dingjan GM, et al. Btk levels set the threshold for B-cell activation and negative selection of autoreactive B cells in mice. *Blood*. 2012 Apr 19;119(16):3744–56.
72. Mahajan S, Ghosh S, Sudbeck EA, Zheng Y, Downs S, Hupke M, et al. Rational design and synthesis of a novel anti-leukemic agent targeting Bruton's tyrosine kinase (BTK), LFM-A13 [alpha-cyano-beta-hydroxy-beta-methyl-N-(2, 5-dibromophenyl)propenamide]. *J Biol Chem*. 1999 Apr 2;274(14):9587–99.
73. Pan Z, Scheerens H, Li S-J, Schultz BE, Sprengeler PA, Burrill LC, et al. Discovery of Selective Irreversible Inhibitors for Bruton's Tyrosine Kinase. *ChemMedChem*. 2007 Jan 15;2(1):58–61.
74. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Loury D, Chang B, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jul 20;107(29):13075–80.
75. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Has Significant Activity in Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):88–94.
76. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013 Jul 4;369(1):32–42.
77. Haute Autorité de Santé - IMBRUVICA (ibrutinib) [Internet]. [cited 2021 Jul 26]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983527/fr/imbruvica-ibrutinib
78. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, Martin P, Flowers CR, Morschhauser F, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood*. 2017 Apr 20;129(16):2224–32.

79. Thompson PA, Lévy V, Tam CS, Al Nawakil C, Goudot F-X, Quinquenel A, et al. Atrial fibrillation in CLL patients treated with ibrutinib. An international retrospective study. *Br J Haematol*. 2016 Nov;175(3):462–6.
80. Shatzel
81. Liu J, Fitzgerald ME, Berndt MC, Jackson CW, Gartner TK. Bruton tyrosine kinase is essential for botrocetin/VWF-induced signaling and GPIIb-dependent thrombus formation in vivo. *Blood*. 2006 Oct 15;108(8):2596–603.
82. McMullen JR, Boey EJH, Ooi JYY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood*. 2014 Dec 11;124(25):3829–30
83. McMullen JR, Amirahmadi F, Woodcock EA, Schinke-Braun M, Bouwman RD, Hewitt KA, et al. Protective effects of exercise and phosphoinositide 3-kinase(p110 α) signaling in dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jan 9;104(2):612–7.
84. Pretorius L, Du X-J, Woodcock EA, Kiriazis H, Lin RCY, Marasco S, et al. Reduced Phosphoinositide 3-Kinase (p110 α) Activation Increases the Susceptibility to Atrial Fibrillation. *Am J Pathol*. 2009 Sep;175(3):998–1009.
85. Stephens DM, Byrd JC. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019 Mar 21;133(12):1298–307.
86. Ghez D, Calleja A, Protin C, Baron M, Ledoux M-P, Damaj G, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood*. 2018 Apr 26;131(17):1955–9.
87. Bercusson A, Colley T, Shah A, Warris A, Armstrong-James D. Ibrutinib blocks Btk-dependent NF- κ B and NFAT responses in human macrophages during *Aspergillus fumigatus* phagocytosis. *Blood*. 2018 Nov 1;132(18):1985–8.
88. Estupiñán HY, Berglöf A, Zain R, Smith CIE. Comparative Analysis of BTK Inhibitors and Mechanisms Underlying Adverse Effects. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Mar 11;9:630942.
89. George B, Mullick Chowdhury S, Hart A, Sircar A, Singh SK, Nath UK, et al. Ibrutinib Resistance Mechanisms and Treatment Strategies for B-Cell Lymphomas. *Cancers (Basel)*. 2020 May 22;12(5):1328.

90. Harrington BK, Gardner HL, Izumi R, Hamdy A, Rothbaum W, Coombes KR, et al. Preclinical Evaluation of the Novel BTK Inhibitor Acalabrutinib in Canine Models of B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159607.
91. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):323–32.
92. Awan FT, Schuh A, Brown JR, Furman RR, Pagel JM, Hillmen P, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv*. 2019 May 14;3(9):1553–62.
93. Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith SD, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Feb 17;391(10121):659–67.
94. Guo Y, Liu Y, Hu N, Yu D, Zhou C, Shi G, et al. Discovery of Zanubrutinib (BGB-3111), a Novel, Potent, and Selective Covalent Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. *J Med Chem*. 2019 Sep 12;62(17):7923–40.
95. Tam CS, Trotman J, Opat S, Burger JA, Cull G, Gottlieb D, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*. 2019 Sep 12;134(11):851–9.
96. Trotman J, Opat S, Gottlieb D, Simpson D, Marlton P, Cull G, et al. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia: 3 years of follow-up. *Blood*. 2020 Oct 29;136(18):2027–37.
97. Song Y, Zhou K, Zou D, Zhou J, Hu J, Yang H, et al. Safety and Activity of the Investigational Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Mantle Cell Lymphoma from a Phase 2 Trial. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):148–148.
98. Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee H-P, Cull G, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020 Oct 29;136(18):2038–50.
99. Hillmen P, Brown JR, Eichhorst BF, Lamanna N, O'Brien SM, Qiu L, et al. ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic

- lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Future Oncol.* 2020 Apr;16(10):517–23.
100. Bond DA, Woyach JA. Targeting BTK in CLL: Beyond Ibrutinib. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019 Jun 1;14(3):197–205.
 101. Manda S, Dunbar N, Marx-Wood CR, Danilov AV. Ibrutinib is an effective treatment of autoimmune haemolytic anaemia in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2015 Sep;170(5):734–6.
 102. Cavazzini F, Lista E, Quaglia FM, Formigaro L, Cavallari M, Martinelli S, et al. Response to ibrutinib of refractory life-threatening autoimmune hemolytic anemia occurring in a relapsed chronic lymphocytic leukemia patient with 17p deletion. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(11):2685–8.
 103. Montillo M, O'Brien S, Tedeschi A, Byrd JC, Dearden C, Gill D, et al. Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune cytopenias in the RESONATE study. *Blood Cancer J.* 2017 Feb;7(2):e524.
 104. Vitale C, Ahn IE, Sivina M, Ferrajoli A, Wierda WG, Estrov Z, et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica.* 2016 Jun;101(6):e254–8
 105. Molica S, Levato L, Mirabelli R. Chronic lymphocytic leukemia, autoimmune hemolytic anemia and ibrutinib: A case report with review of literature. *Leukemia & lymphoma.* 2015 Sep 4;57:1–10.
 106. St Bernard R, Hsia CC. Safe utilization of ibrutinib with or without steroids in chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol.* 2015 Dec;94(12):2077–9.
 107. Quinquenel A, Godet S, Dartigeas C, Ysebaert L, Dupuis J, Ohanyan H, et al. Ibrutinib and idelalisib in the management of CLL-associated autoimmune cytopenias: a study from the FILO group. *Am J Hematol.* 2019;94(7):E183–5.
 108. Goldschmidt N, Rund D. Refractory pure red cell aplasia associated with chronic lymphocytic leukemia successfully treated with ibrutinib. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(2):498–500.
 109. Nakamura M, Yoshioka S, Yamashita D, Hara S, Ishikawa T. [Improvement of autoimmune cytopenia with ibrutinib in a chronic lymphocytic leukemia patient complicated by monoclonal immunoglobulin deposition disease]. *Rinsho Ketsueki.* 2019;60(10):1449–54.

110. Tripathi A, Steingart R. Resolution of Waldenström Macroglobulinemia-Associated Autoimmune Hemolysis With Ibrutinib. *J Oncol Pract.* 2016;12(5):490–1.
111. Galinier A, Delwail V, Puyade M. Ibrutinib Is Effective in the Treatment of Autoimmune Haemolytic Anaemia in Mantle Cell Lymphoma. *Case Rep Oncol.* 2017 Apr;10(1):127–9.
112. Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, Andritsos LA, Awan FT, Blum KA, et al. Incidence and Description of Autoimmune Cytopenias During Treatment with Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia Autoimmune Cytopenias During Ibrutinib Treatment. *Leukemia.* 2016 Feb;30(2):346–50.
113. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med.* 2014 Jul 17;371(3):213–23.
114. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2019 Dec;94(12):1353–63.
115. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018 Dec 27;379(26):2517–28.
116. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet.* 2016 Feb 20;387(10020):770–8.
117. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2015 Apr 9;372(15):1430–40.
118. Hampel PJ, Larson MC, Kabat B, Call TG, Ding W, Kenderian SS, et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in routine clinical practice at an academic medical centre. *Br J Haematol.* 2018;183(3):421–7.
119. Vitale C, Salvetti C, Griggio V, Porrizzo M, Schiattone L, Zamprogna G, et al. Preexisting and treatment-emergent autoimmune cytopenias in patients with CLL treated with targeted drugs. *Blood.* 2021 Jun 24;137(25):3507–17.

120. De Back TR, Kater AP, Tonino SH. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: a concise review and treatment recommendations. *Expert Rev Hematol*. 2018 Aug;11(8):613–24.
121. Visco C, Barcellini W, Maura F, Neri A, Cortelezzi A, Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2014 Nov;89(11):1055–62.
122. Myint H, Copplestone JA, Orchard J, Craig V, Curtis D, Prentice AG, et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1995 Oct;91(2):341–4
123. Lad DP, Varma S, Varma N, Sachdeva MUS, Bose P, Malhotra P. Regulatory T-cell and T-helper 17 balance in chronic lymphocytic leukemia progression and autoimmune cytopenias. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(8):2424–8.
124. Prabhala RH, Pelluru D, Fulciniti M, Nanjappa P, Pai C, Lee S, et al. Interleukin-17 and TH17 Pathway Supports Waldenstrom's Macroglobulinemia Cell-Growth: Potential Therapeutic Implications. *Blood*. 2010 Nov 19;116(21):446–446.
125. Lee GR. The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 3;19(3):730.
126. Kuter D. Oral Rilizabrutinib, a Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Showed Clinically Active and Durable Platelet Responses and Was Well-Tolerated in Patients with Heavily Pretreated Immune Thrombocytopenia. In ASH; 2020 [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134932.html>
127. Zarrin AA, Bao K, Lupardus P, Vucic D. Kinase inhibition in autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2020 Oct 19;1–25.
128. Moreno C. Autoimmune cytopenia and CLL ride together. *Blood*. 2021 Jun 24;137(25):3464–5.
129. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745–60.
130. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines

for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv41–50.

131. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):3059–68.
132. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009 Mar 12;113(11):2386–93.

AUTEUR : Nom : DANIEL

Prénom : Adrien

Date de soutenance : 16 septembre 2021

Titre de la thèse : Utilisation de l'IBRUTINIB dans le traitement des manifestations auto-immunes réfractaires associées aux syndromes lymphoprolifératifs indolents

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Hématologie, Médecine interne

DES + spécialité : Hématologie

Mots-clés : Ibrutinib, BTK, cytopénie auto-immune, trouble de l'hémostase acquis, syndrome lymphoprolifératif,

Résumé :

Introduction. La survenue de manifestations immuno-hématologiques au cours des lymphoproliférations est un événement fréquent. La corticothérapie tient une place centrale dans la prise en charge de ces manifestations mais nombres de patients deviennent réfractaires ou dépendants motivant l'introduction de nouvelles lignes thérapeutiques. L'Ibrutinib est un inhibiteur de Bruton Tyrosine Kinase (BTK), une enzyme clé dans le développement et la survie lymphocytaire et bénéficie d'une AMM dans la prise en charge de certaines lymphoproliférations B indolentes telles que la leucémie lymphoïde chronique ou la maladie de Waldenström. Notre travail consiste à évaluer l'utilisation de l'Ibrutinib dans le traitement de manifestations réfractaires associées à de telles lymphoproliférations.

Méthode. À travers un travail multicentrique et rétrospectif, les patients présentant une manifestation immuno-hématologique (cytopénie auto-immune ou trouble acquis de l'hémostase) active, réfractaire et associée à une lymphoprolifération B indolente pouvaient être inclus. Vingt-cinq patients ont pu être identifiés.

Résultats. L'âge médian à l'introduction de l'Ibrutinib était de 71 ans et la médiane de ligne thérapeutique avant Ibrutinib était de 2 (étendue 1-7). Vingt-deux patients (88%) bénéficiaient d'un traitement associé à l'introduction de l'Ibrutinib. Le taux de réponse global était de 76% (IC 95% [54,87-90,64]), avec 44% de réponse complète et une durée médiane de traitement de 8 mois. Treize patients (73%) ont pu sevrer le traitement associé à l'inclusion. La réponse tumorale n'était pas strictement superposable à la réponse immunologique avec un taux de réponse globale de 83% dont 41% de réponse complète. Le profil de tolérance ne différait pas de ce qui était retrouvé dans la littérature et quatre patients ont interrompus le traitement pour toxicité. Aucune cytopénie auto-immune sous traitement par Ibrutinib n'a été observée.

Conclusion. L'utilisation de l'Ibrutinib dans cette indication semble être une stratégie prometteuse avec des taux de réponse intéressants pour ces patients réfractaires. Le profil bénéfice-risque est acceptable mais la place dans la démarche thérapeutique reste à définir.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Thierry FACON, PU-PH

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Franck MORSCHHAUSER, PU-PH

Monsieur le Professeur David LAUNAY, PU-PH

Madame le Docteur Hélène DEMARQUETTE, PH

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur LOUIS TERRIOU, PH