



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année : 2021**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact d'un traitement par l'ibrutinib sur les fonctions plaquettaires  
et le risque hémorragique chez les patients traités pour une  
hémopathie lymphoïde B**

Présentée et soutenue publiquement le 11 Octobre 2021 à 14 heures  
au Pôle Formation

**par Alexandre BRAEM-BUTELET**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame la Professeure Sophie SUSEN**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Salomon MANIER**

**Madame la Docteure Marie de CHARETTE de la CONTRIE**

**Directeur de thèse :**

**Madame la Professeure Annabelle DUPONT**

---

## Table des matières

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>I.1 SYNDROMES LYMPHOPROLIFERATIFS B CHRONIQUES RELEVANT D'UN TRAITEMENT PAR L'IBRUTINIB .....</b>	<b>2</b>
I.1.1 Leucémie lymphoïde chronique.....	4
I.1.2 Lymphome à cellules du manteau .....	6
I.1.3 Maladie de Waldenström .....	6
I.1.4 Autres syndromes lymphoprolifératifs B et pathologies dont le traitement par l'ibrutinib est à évaluer .....	7
<b>I.2 INHIBITEUR PHARMACOLOGIQUE DE LA TYROSINE KINASE DE BRUTON : L'IBRUTINIB ..</b>	<b>8</b>
I.2.1 Structure chimique et pharmacodynamie .....	8
I.2.2 Pharmacocinétique .....	9
I.2.3 Principaux effets indésirables .....	10
I.2.4 Principales interactions médicamenteuses et impact sur le kinome .....	13
<b>I.3 EFFETS DE L'IBRUTINIB SUR LES PLAQUETTES ET CONSEQUENCES SUR L'HEMOSTASE PRIMAIRE .....</b>	<b>16</b>
I.3.1 Voies de signalisations plaquettaires impactées par l'ibrutinib.....	17
I.3.2 Analyses biologiques mettant en évidence une altération de la fonction plaquettaire chez les patients traités par ibrutinib .....	24
I.3.2.1 Agrégation plaquettaire.....	24
I.3.2.2 Dosage de l'ATP intraplaquettaire par chimiluminescence.....	27
I.3.2.3 Temps d'occlusion plaquettaire sur PFA .....	28
I.3.2.4 Cytométrie en flux .....	29

I.4 MANIFESTATIONS CLINIQUES HEMORRAGIQUES ASSOCIEES A UN TRAITEMENT PAR L'IBRUTINIB.....	31
I.4.1 Signes cliniques.....	31
I.4.2 Prise en charge du syndrome hémorragique immédiat.....	35
I.4.3 Prise en charge périopératoire d'un patient sous ibrutinib .....	36
I.4.4 Adaptations du traitement antinéoplasique lors des syndromes hémorragiques graves.....	37
I.4.5 Prise en charge du syndrome hémorragique secondaire au traitement par ibrutinib en cas de pathologie hémorragique associée .....	43
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>51</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>55</b>
<b>PERSPECTIVES .....</b>	<b>56</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>57</b>

## Liste des abréviations

AC : adénylyl cyclase

ADP : adénosine diphosphate

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANO6 : canal chlore anoctamine 6

ATP : adénosine triphosphate

BCR : récepteur des cellules B

BLNK : protéine de liaison des cellules B

BTK : tyrosine kinase de Bruton

CLEC2 : récepteur à la podoplanine

COX1 : cyclo-oxygénase de type 1

CRP : peptides issus du collagène, : peptides issus du collagène

CTCAE : *common terminology criteria for adverse events*

CYP 3A4 : cytochrome P450 3A4

DAG : diacylglycérol

EGFR : récepteur au facteur de croissance épidermique

FA : fibrillation atriale

FcR $\gamma$  : récepteurs aux fragments constants des immunoglobulines  $\gamma$

FRANCIM : réseau français des registres des cancers

FW : facteur Willebrand

GP : glycoprotéine

HAS : haute autorité de santé

HHS : *U.S. department of health and human services*

IgM : immunoglobuline M

Ins(1,4,5)P3 : inositol-1,4,5 triphosphate

IRAK : *IL-1R-associated kinase*

ISTH : société internationale d'hémostase et thrombose

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase

ITyrK : kinase inductible par l'interleukine 2 des cellules T

LCM : lymphome à cellules du manteau

LLC : leucémie lymphoïde chronique

MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée

MWa : maladie de Waldenström

MYD88 : *myeloid differentiation primary response 88*

NCBI : *national center for biotechnology information*

NO : monoxyde d'azote

OMS : organisation mondiale de la santé

PAR : récepteurs activés par les protéases

PGI<sub>2</sub> : prostaglandine I<sub>2</sub>

PI3K : phosphoinositide 3-kinase

PKA : protéine kinase A

PKC : protéine kinase C

PLC $\gamma$ 2 : phospholipase C $\gamma$ 2

PLC $\beta$  : phospholipase C beta

SFKs : kinases de la famille Src

SGRs : régulateurs des petites protéines G

SLP : syndromes lymphoprolifératifs

SNARE : récepteurs SNAP

STKs : sérines/thréonine protéines kinases

SYK : tyrosine kinase splénique

TIR : *Toll/IL-1 receptor*

TLRs : *Toll-like receptors*

TP : récepteur à la TXA2

TXA2 : thromboxane A2

## Liste des figures

Figure 1 : Agents pharmacologiques ciblant la transduction du signal intracellulaire, dont la BTK, et la signalisation médiée par le BCR au sein des cellules B .....	3
Figure 2 : Structure de la BTK et ses domaines d'interaction moléculaire .....	8
Figure 3 : Structure chimique de la PCI-32765 ou ibrutinib .....	9
Figure 4 : Expression relative des ARNm codant pour la protéine BTK au sein de différents tissus humains ; données issues de la base de données « Gene » du national center for biotechnology information (NCBI), consulté en ligne le 01/08/2021 .....	11
Figure 5 : Cinétique d'apparition des principaux effets indésirables du traitement par l'ibrutinib.....	13
Figure 6: Profil de sélectivité de l'ibrutinib et impact sur le kinome et d'autres familles de protéines.....	15
Figure 7 : Représentation simplifiée de l'anatomie plaquettaire .....	16
Figure 8 : Principaux acteurs cellulaires et moléculaires impliqués dans l'hémostase primaire.....	19
Figure 9 : Principales voies d'activation plaquettaire et réponse moléculaire associée. ....	20
Figure 10 : Mécanismes moléculaires d'activation plaquettaire par le collagène .....	22
Figure 11 : Impact du traitement par l'ibrutinib sur la signalisation plaquettaire .....	23
Figure 12 : Agrégation plaquettaire de plaquettes issues de patients traités par l'ibrutinib pour une LLC.....	25
Figure 13 : Agrégation plaquettaire de plaquettes saines pré-traitées par une concentration croissante d'ibrutinib en réponse à des peptides issus du collagène .	26

Figure 14 : Agrégation plaquettaire induite par la ristocétine (0,77 mg/mL) avant et après traitement par l'ibrutinib chez des patients traités pour une LLC.....	27
Figure 15 : Dosage du relargage d'ATP intraplaquettaire en réponse au collagène (1 et 5 µg/ml) et à l'ADP (10 µM) par chimiluminescence chez des sujets contrôles, des patients présentant une LLC traités ou non par l'ibrutinib et des sujets atteints de l'agammaglobulinémie de Bruton (XLA) .....	28
Figure 16 : Temps d'occlusion plaquettaire mesuré par automate PFA-200™ à partir de sang total incubé avec différents inhibiteurs de BTK.....	29
Figure 17 : Quantification de l'expression membranaire du complexe GPIb-IX-V et de l'intégrine αIIbβ3 à la surface plaquettaire par cytométrie en flux chez des sujets contrôles, atteints de LLC non traités ou traités par l'ibrutinib ou le zanubrutinib .....	30
Figure 18 : Algorithme de prise en charge de la fibrillation atriale survenant au cours d'un traitement par l'ibrutinib ou préexistante .....	40
Figure 19 : Agrégation plaquettaire en réponse au collagène et à la convulxine .....	48
Figure 20 : Réponse biologique sous traitement par l'ibrutinib.....	50



## Liste des tableaux

Tableau I : Score de Matutes .....	4
Tableau II : Classification de Binet .....	5
Tableau III : Fréquence des effets indésirables précoces et tardifs de l'ibrutinib .....	12
Tableau IV : Principales interactions médicamenteuses de l'ibrutinib (liste non-exhaustive) .....	14
Tableau V : Relation structure-fonction des principaux constituants plaquettaires ...	17
Tableau VI : Grades de certains effets indésirables associés au syndrome hémorragique reliés à un traitement protocolaire selon les critères du CTCAE version 5.0 de 2017.....	32
Tableau VII : Score CHA2DS2-VASc.....	39
Tableau VIII : Résultats des examens biologiques.....	46

## INTRODUCTION

Les hémopathies lymphoïdes B relevant d'un traitement par l'ibrutinib sont des syndromes lymphoprolifératifs B matures pour lesquels la signalisation intracellulaire médiée par la tyrosine kinase de Bruton (BTK) est altérée, faisant de cette protéine une cible thérapeutique d'intérêt. L'ibrutinib est un inhibiteur pharmacologique de BTK, son action provoque une abolition de la cascade de signalisation intracellulaire médiée par le récepteur des cellules B (BCR). Parmi les effets indésirables de l'ibrutinib, les manifestations hémorragiques chez les patients traités pour une hémopathie lymphoïde B telles que la leucémie lymphoïde chronique (LLC), le lymphome à cellules du manteau (LCM) ou encore la maladie de Waldenström (MWA) concernent plus d'un patient sur deux, notamment dans le LCM (1). BTK est également exprimée au sein des plaquettes sanguines, son inhibition est à l'origine d'une thrombopathie fonctionnelle acquise sous l'effet du traitement par ibrutinib.

L'objectif principal de cette thèse est d'établir une revue des données de la littérature sur les mécanismes de la thrombopathie acquise à l'origine du risque hémorragique associé à un traitement par l'ibrutinib. Enfin il s'agira de faire un état des lieux des conduites à tenir pour la gestion médicale de ce risque ainsi que des modalités de poursuite du traitement anti-néoplasique. Un cas clinique sera également présenté pour illustrer cette thrombopathie acquise sous ibrutinib et sa prise en charge.

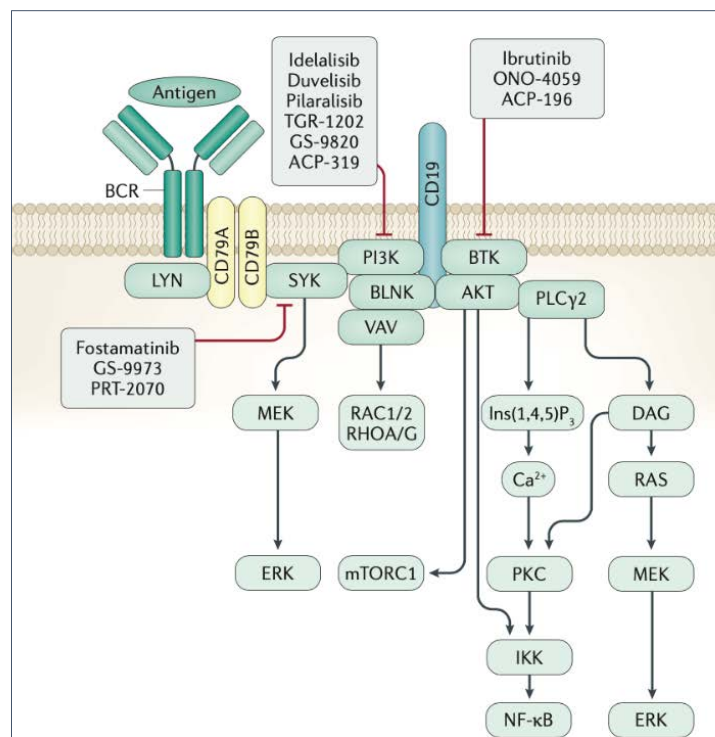
## **I.1 Syndromes lymphoprolifératifs B chroniques relevant d'un traitement par l'ibrutinib**

En 2018, en France, on estime le nombre de cas incidents pour les syndromes lymphoprolifératifs (SLP) B matures à environ 17 000, faisant de ces pathologies un véritable enjeu de santé publique (2). L'un des mécanismes clés dans la pathogénèse des hémopathies lymphoïdes B concerne les anomalies touchant la signalisation cellulaire médiée par le BCR. En aval de ce récepteur, au niveau intracellulaire, se situe la protéine tyrosine kinase mise en évidence par Bruton dans les années 1950. Cette protéine est une cible thérapeutique d'intérêt puisqu'elle est directement impliquée dans la survie et la prolifération cellulaire, l'échappement à la régulation anti-tumorale du micro-environnement et enfin la résistance à l'apoptose ; tous ces mécanismes étant impliqués dans la physiopathologie de ces hémopathies lymphoïdes B (3).

Les pathologies pour lesquelles un traitement par l'ibrutinib est validé par une autorisation de mise sur le marché (AMM) et indiqué par la haute autorité de santé (HAS) sont en France à ce jour la LLC, le LCM et la MWa.

La transduction du signal intracellulaire médiée par le BCR débute par la phosphorylation du CD79a et du CD79b par des kinases de type Src dont l'activation est dépendante de la phosphorylation, le chef de file de ces activateurs étant la protéine LYN. Il s'en suit une activation de la tyrosine kinase splénique (SYK) formant un complexe d'amarrage appelé « signalosome ». Ce complexe moléculaire comprend notamment la BTK, l'AKT, la phosphoinositide 3-kinase (PI3K), la phospholipase C $\gamma$ 2 (PLC $\gamma$ 2) et la protéine de liaison des cellules B (BLNK). Le CD19 est le co-récepteur

du BCR, son activation génère l'activation de la PI3K qui à son tour recrutera et activera la PLC $\gamma$ 2, BTK et AKT. La PLC $\gamma$ 2, phosphorylase intracellulaire, provoque la libération de diacylglycérol (DAG) et d'inositol-1,4,5 triphosphate (Ins(1,4,5)P $_3$ ) qui sont les déclencheurs de la libération de calcium intracellulaire (Ca $^{2+}$ ) à partir du réticulum endoplasmique. Le Ca $^{2+}$  libéré conduit à l'activation de la tyrosine kinase MEK, régulée par des signaux extracellulaires, activant elle-même la kinase ERK et conjointement le facteur de transcription NF- $\kappa$ B. Les autres voies d'activation initiées par l'activation du BCR comprennent également l'activation de mTORC1 et des petites protéine G telles que les Rho-GTPases RAC1 et RHOA qui ont un effet direct sur l'architecture du cytosquelette. Les principaux inhibiteurs pharmacologiques de SYK, PI3K et BTK sont représentés figure 1. Cette représentation schématique du signal d'activation positive du BCR et des molécules associées n'est pas exhaustive (4).



**Figure 1 : Agents pharmacologiques ciblant la transduction du signal intracellulaire, dont la BTK, et la signalisation médiée par le BCR au sein des cellules B (4)**

### I.1.1 Leucémie lymphoïde chronique

La LLC est un syndrome lymphoprolifératif B mature défini par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 2008 par une lymphocytose B monoclonale dans le sang périphérique supérieure ou égale à 5 G/L avec un phénotype compatible dès lors qu'aucun autre symptôme, cytopénie ou atteinte d'organe ne soit relié avec une atteinte médullaire (5). La révision de la classification OMS en 2016 apporte la nuance d'un état précurseur de la LLC, la lymphocytose B monoclonale, comme nouvelle entité diagnostique lorsque la lymphocytose B monoclonale avec un phénotype aberrant et compatible est inférieure à 5 G/L (6). Les critères diagnostiques de la LLC sont inchangés depuis 2008, le phénotype cellulaire est par définition CD5+, CD23+ avec restriction isotypique des chaînes légères des immunoglobulines. Le score de Matutes évalué par cytométrie en flux permet de poser le diagnostic de LLC et de ses formes atypiques lorsque la somme des items du score est supérieure ou égale à 3 sur un total de 5 marqueurs (Tableau I). D'autres scores issus de celui de Matutes, plus sensibles et plus spécifiques, ont été évalués dans la prise en charge diagnostique de la LLC (7,8) ; nous ne les traiterons pas ici car ils ne sont pas couramment utilisés.

**Tableau I : Score de Matutes**

Marqueur	Points	
	1	0
CD5	Positif	Négatif
CD23	Positif	Négatif
FMC7	Négatif	Positif
Immunoglobuline de surface	Faible	Modéré à fort
CD22/CD79b	Faible/négatif	Modéré à fort

La classification bioclinique établie par Binet *et al.* en 1981 permet d'établir le pronostic de la maladie selon le taux d'hémoglobine, le taux de plaquettes ainsi que le nombre d'aires lymphoïdes atteintes (tableau II). La définition des aires lymphoïdes décrites dans cette classification est organisée par région, soit : cervicale, axillaire, inguinale, présence d'une hépatomégalie et/ou d'une splénomégalie (9).

**Tableau II : Classification de Binet**

<b>Stade A</b>	Hémoglobine $\geq$ 10 g/dL et plaquettes $\geq$ 100 G/L < 3 aires lymphoïdes atteintes
<b>Stade B</b>	Hémoglobine $\geq$ 10 g/dL et plaquettes $\geq$ 100 G/L $\geq$ 3 aires lymphoïdes atteintes
<b>Stade C</b>	Hémoglobine < 10 g/dL et/ou plaquettes < 100 G/L Quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes atteintes

L'incidence de la LLC est estimée en France en 2018 à environ 4700 nouveaux cas/an dont 59% chez l'homme. Au niveau mondial, l'incidence standardisée est de 4,4 pour 100 000 personnes-années chez les hommes et 2,2 pour 100 000 personnes-années chez les femmes, soit un sex ratio de 2 hommes pour une femme. Elle augmente avec l'âge pour atteindre 52,5 et 22,6 pour 100 000 pour, respectivement, les hommes et les femmes. L'âge médian au diagnostic est de 71 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme (2,10). La LLC représente moins de 1% des cancers toutes causes confondues cependant elle compte pour 30% des leucémies de l'adulte d'après les données du réseau français des registres des cancers (FRANCIM) de l'institut national du cancer. La LLC tous stades confondus a un pronostic favorable avec une survie nette standardisée sur la période 2010-2015 estimée à 97% à un an et 89% à cinq ans (2). A ce jour, aucun facteur de risque environnemental n'a été clairement identifié. En revanche des facteurs de prédisposition génétique semblent

jouer un rôle dans la pathogenèse de la LLC puisque le risque relatif est 8,5 fois plus élevé chez les descendants de patients porteurs de cette affection (11,12).

### 1.1.2 Lymphome à cellules du manteau

Le LCM est une hémopathie lymphoïde B chronique incurable définie par la translocation (11;14)(q13;q32) responsable de l'activation constitutive, au sein des cellules lymphomateuses, de la cycline D1 qui joue un rôle majeur dans l'initiation du cycle cellulaire (5). Historiquement, le LCM est décrit comme un lymphome agressif, faisant de cette pathologie une urgence diagnostique et thérapeutique. La version révisée de la classification OMS de 2016 fait état de deux voies moléculaires distinctes impliquées dans la pathogenèse de cette affection (les voies PI3K/AKT et NFκB/STAT3), le statut moléculaire ne conditionnant pas l'attitude thérapeutique (6). Les données françaises issues du registre FRANCIM estiment l'incidence à 887 cas pour l'année 2018 (673 chez l'homme et 214 chez la femme soit respectivement 76% *versus* 24%). L'âge médian au diagnostic est de 70 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme. Le pronostic du LCM est intermédiaire, la survie nette standardisée sur la période 2010-2015 est estimée à 86% par an et 63% à cinq ans. L'évolution de la survie du LCM est en amélioration constante sur la période 2005-2015 pour tous les âges, notamment grâce à l'arrivée sur le marché de thérapies ciblées pouvant être combinées aux chimiothérapies standards (2).

### 1.1.3 Maladie de Waldenström

La MWa ou lymphome lympho-plasmocytaire est une hémopathie lymphoïde B à petites cellules. Le processus néoplasique est représenté par une prolifération

cellulaire dont l'aspect morphologique est un continuum de différenciation lymphoplasmocytaire composé de petits lymphocytes, de lymphoplasmocytes et de plasmocytes. La présence d'une immunoglobuline monoclonale M (IgM) sérique est indispensable au diagnostic. La localisation majoritaire de ce lymphome est médullaire bien que dans de rares cas il puisse y avoir une localisation splénique ou ganglionnaire si toutefois les critères pour une autre hémopathie B à différenciation plasmocytaire ne sont pas remplis (5). La révision de la classification OMS en 2016 apporte des données moléculaires utiles au diagnostic. En effet, la mutation L265P du gène *MYD88* est présente dans une grande majorité des diagnostics de MWa, bien que non spécifique de cette affection (13). D'autre part, les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) de type IgM sont plus fréquemment précurseurs de MWa que du myélome multiple (6). En 2018, on estime l'incidence globale de cette affection à 1320 cas en France dont 68% de cas chez l'homme. L'âge médian au diagnostic est de 73 ans chez l'homme et la femme. Le pronostic de la MWa est favorable ; sur la période 2010-2015, la survie nette standardisée est estimée à 94% à un an et à 82% à 5 ans. La survie nette standardisée sur la période 1995-2015 est également en amélioration constante puisqu'elle est passée de 68% à 94% à 10 ans chez les patients de plus de 50 ans (2).

#### 1.1.4 Autres syndromes lymphoprolifératifs B et pathologies dont le traitement par l'ibrutinib est à évaluer

Bien qu'en France l'ibrutinib ait une AMM concernant certains SLP B, l'indication de ce traitement reste à établir pour d'autres SLP B (lymphome de la zone marginale, lymphome B diffus à grandes cellules) ainsi que certains cancers solides (glioblastome, cancer de la prostate, etc.). En effet, des essais cliniques sont en cours

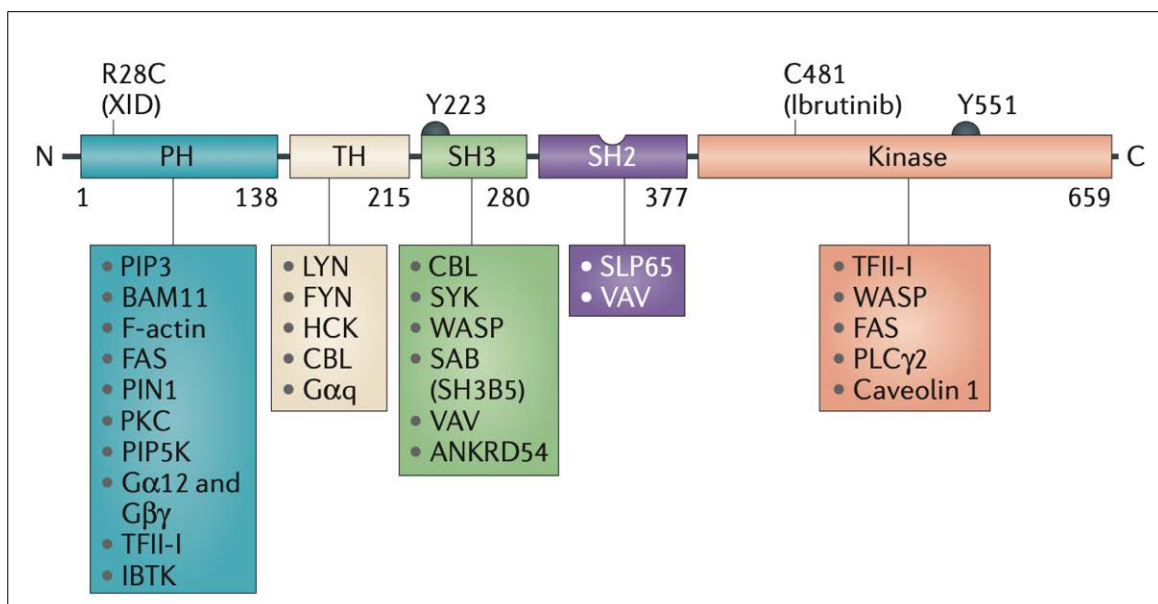


afin de préciser les modalités d'indication et la pertinence de ce traitement seul ou en combinaison avec d'autres agents thérapeutiques (14).

## I.2 Inhibiteur pharmacologique de la tyrosine kinase de Bruton : l'ibrutinib

### I.2.1 Structure chimique et pharmacodynamie

La BTK comporte 5 domaines moléculaires (Figure 2), chaque domaine intervenant dans les voies de signalisation moléculaire convergeant vers BTK. Bien que certains domaines d'interaction et leurs partenaires moléculaires soient connus, il demeure des protéines pour lesquelles le domaine d'interaction reste à déterminer comme pour la protéine *myeloid differentiation primary response 88* (MYD88), l'*IL-1R-associated kinase* (IRAK) et le *Toll/IL-1 receptor* (TIR) de certains *Toll-like receptors* (TLRs) (15).

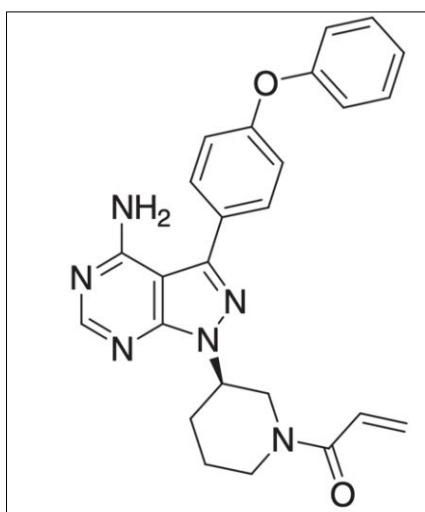


**Figure 2 : Structure de la BTK et ses domaines d'interaction moléculaire d'après (15)**

ANKRD54, *ankyrin repeat domain containing protein 54* ; F-actin, *filamentous actin* ; IBTK, *inhibitor of Bruton's agammaglobulinemia kinase* ; PH, *pleckstrin homology* ;

PIP3, *phosphatidylinositol-3,4,5,-trisphosphate* ; PIP5K, *phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase* ; PIN1, *peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1* ; PKC, *protein kinase C* ; PLC $\gamma$ 2, *phospholipase Cy2* ; SH, *SRC homology* ; SLP65, *SH2 domain-containing leukocyte protein of 65 kDa*; SYK, *spleen tyrosine kinase* ; TH, *TEC homology* ; WASP, *Wiskott–Aldrich syndrome protein*.

L'ibrutinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) synthétique dont l'action est l'inhibition spécifique de la protéine kinase non-membranaire BTK en se liant au niveau du site actif de manière covalente, donc irréversible (Figure 3). L'ibrutinib et son métabolite actif, la PCI-45227, forment une liaison covalente au niveau de la cystéine 481 dans le domaine de liaison à l'adénosine triphosphate (ATP) de BTK. L'encombrement stérique provoqué par l'ibrutinib et son métabolite, inactive la fonction biologique de la kinase BTK. En conséquence, la cascade de phosphorylation intracellulaire convergeant vers BTK est abolie (16).



**Figure 3 : Structure chimique de la PCI-32765 ou ibrutinib d'après (16,17).**

### 1.2.2 Pharmacocinétique

L'ibrutinib est un inhibiteur très puissant et sélectif de BTK, l'inhibition de l'activité kinase est atteinte pour une concentration médiane inhibitrice IC<sub>50</sub> de 0,5 nM

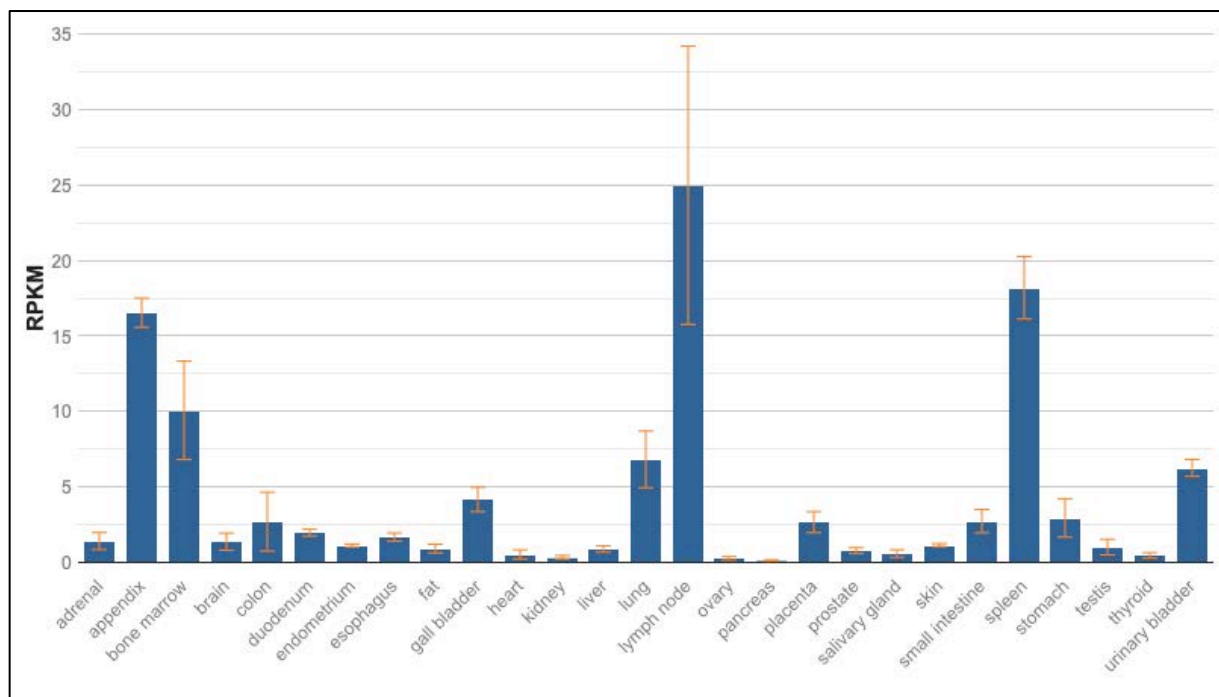
(16). Chez le volontaire sain, l'ibrutinib administrée à la dose de 140 mg par jour est complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal avec un temps d'atteinte de la concentration maximale  $T_{max}$  médian de 1 à 2 heures. La demi-vie plasmatique de l'ibrutinib est estimée entre 4 à 13 heures. La pharmacocinétique de l'ibrutinib n'est pas significativement modifiée chez les patients avec différentes hémopathies lymphoïdes B. L'ibrutinib se lie aux protéines plasmatiques *in vitro* à environ 97%. Le métabolisme de la molécule est assuré par oxydoréduction au niveau hépatique. L'ibrutinib est principalement métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4). L'activité de la PCI-45227, le métabolite actif, est 15 fois plus faible que l'ibrutinib. Le taux d'occupation du site de liaison à l'ATP est supérieur à 95% dans les 4 heures qui suivent l'administration du médicament *per os* (16,18). L'excrétion est majoritairement fécale (> 90%), moins de 10% des métabolites sont à élimination urinaire et enfin 1% de la molécule demeure inchangée (19). L'âge ne semble pas influencer de manière significative la clairance de l'ibrutinib bien qu'il n'existe pas de données pour les patients de moins de 18 ans. De même le sexe, le poids et l'insuffisance rénale ne semblent pas modifier significativement le métabolisme de ce médicament. En revanche, l'insuffisance hépatique est un point de surveillance qui doit conduire à adapter les posologies du traitement (18).

### 1.2.3 Principaux effets indésirables

La spécificité de liaison de l'ibrutinib à la BTK exprimée par les cellules B permet en partie d'expliquer la faible toxicité de ce médicament. En revanche, bien que cette molécule ait été développée avec une bonne spécificité, il existe des effets collatéraux par l'inhibition de tyrosines kinases telles que la kinase inductible par l'interleukine 2

des cellules T (ITyrK), le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) ou encore la tyrosine kinase TKX (16).

De même, bien que la BTK soit exprimée par les cellules B médullaires et sanguines, elle est aussi produite par d'autres populations cellulaires au sein de tissus tels que les ganglions lymphatiques, la rate, les poumons, la vessie ou encore la vésicule biliaire (inventaire non exhaustif) (figure 4).



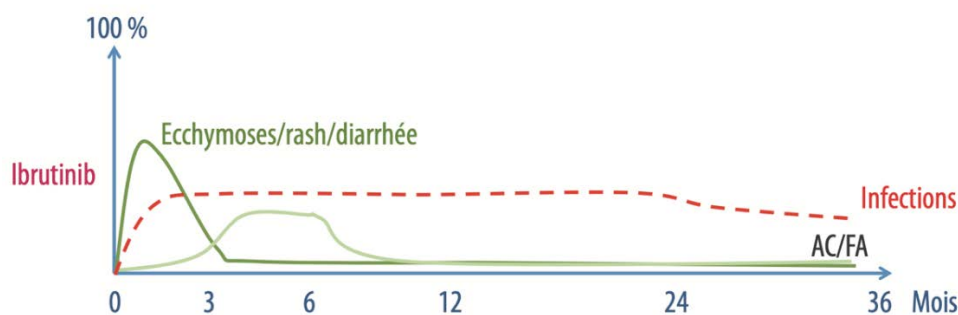
**Figure 4 : Expression relative des ARNm codant pour la protéine BTK au sein de différents tissus humains ; données issues de la base de données « Gene » du *national center for biotechnology information (NCBI)*, consulté en ligne le 01/08/2021, d'après (20).**

La conjonction du manque de spécificité de l'ibrutinib envers BTK associée à l'expression de BTK au sein de multiples populations cellulaires est probablement à mettre en rapport avec les effets indésirables généraux de ce médicament (tableau III).

**Tableau III : Fréquence des effets indésirables précoces et tardifs de l'ibrutinib (16)**

Effet indésirable	Fréquence
<b><i>Effets indésirables précoces mineurs</i></b>	
Diarrhées	50-60%
Cytopénies	50-60%
Nausées	40-50%
Asthénie	30-40%
Myoclonies ou myalgies	30-40%
Prédisposition aux infections (principalement infections respiratoires hautes)	30-35%
Hyperthermie	20-25%
Rash cutané	20-25%
Céphalées	10-14%
Syndrome hémorragique	10-14%
<b><i>Effets indésirables précoces majeurs</i></b>	
Neutropénie	10-15%
Thrombopénie	5-8%
Anémie	6-8%
Saignement	3-5%
Arythmie atriale	5-8%
<b><i>Effets indésirables majeurs à long terme</i></b>	
Hypertension artérielle	20-23%
Infections dont pneumopathies	6-25%
Sepsis	7%
Cytopénies	3-15%
Fibrillation atriale	5%

L'apparition des effets indésirables est souvent concomitante avec l'initiation du traitement par l'ibrutinib, notamment lors de la première année de traitement (figure 5) (21).



**Figure 5 : Cinétique d'apparition des principaux effets indésirables du traitement par l'ibrutinib d'après (21)**

*AC/FA : arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire.*

#### 1.2.4 Principales interactions médicamenteuses et impact sur le kinome

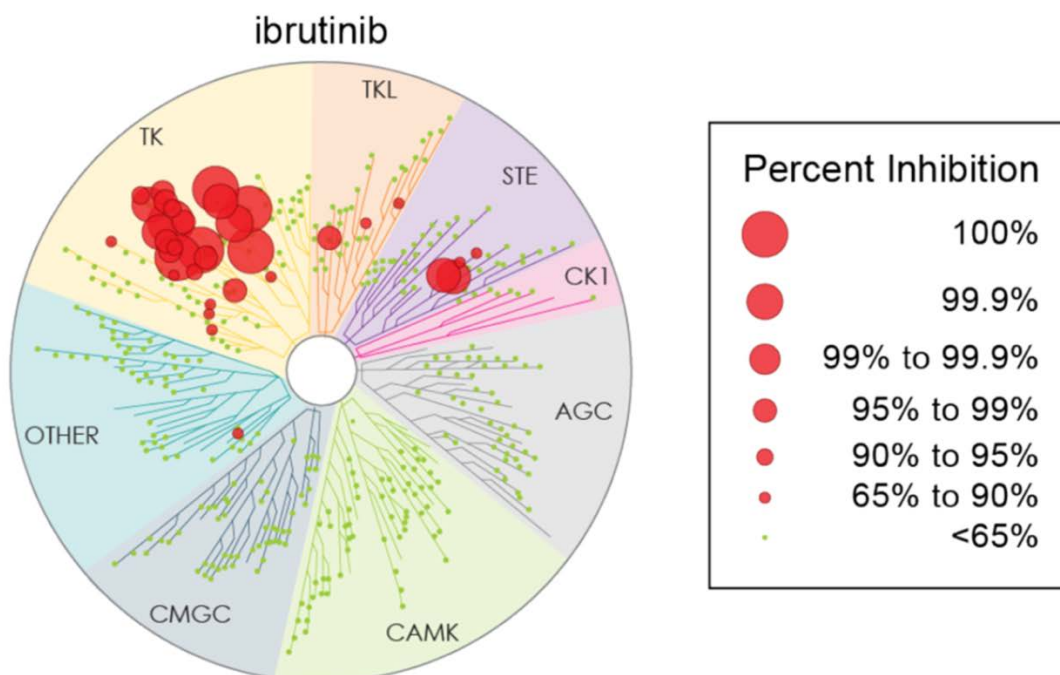
Certains médicaments sont susceptibles de moduler l'activité du cytochrome P450 CYP3A4 qui lui-même intervient dans le métabolisme de l'ibrutinib ; cela aboutissant soit à un effet toxique par surdosage de l'ibrutinib plasmatique soit à une baisse d'efficacité par augmentation de sa clairance plasmatique. Une liste de quelques médicaments à usage fréquent et leurs impacts sur le CYP3A4 est présentée tableau IV. D'une manière générale, il est suggéré de ne pas associer si possible les médicaments inhibiteurs du CYP3A4 avec l'ibrutinib. Toutefois, en combinaison avec un inhibiteur modéré, il apparaît licite de réduire la dose quotidienne à 280 mg d'ibrutinib et à 140 mg pour un inhibiteur fort pendant la durée du traitement par le médicament inhibiteur du CYP3A4. S'il existe une indication au traitement par posaconazole, et si la posologie requise est supérieure à 200 mg par jour, la suspension de l'ibrutinib est recommandée. Si la durée d'utilisation de l'inhibiteur du

CYP3A4 est inférieure à 14 jours, l'ibrutinib peut être temporairement suspendu. La combinaison de l'ibrutinib avec un inducteur puissant du CYP3A4 doit être évitée, cependant si le contexte clinique justifie cette association, il est conseillé de surveiller l'efficacité du traitement par l'ibrutinib (22).

**Tableau IV : Principales interactions médicamenteuses de l'ibrutinib (liste non-exhaustive)**

Classe thérapeutique	Substrat et interactions
<b>Inhibiteurs du CYP3A4</b>	<b>Baisse de la clairance de l'ibrutinib</b>
Antibiotiques	Clarithromycine, érythromycine, ciprofloxacine
Antidépresseurs	Néfazodone, fluvoxamine
Antifongiques	Itraconazole, ketoconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole
Antiviraux	Nelfinavir, ritonavir, saquinavir
Antiémétiques	Aprépitants
Médicaments à visée cardiaque	Amiodarone, diltiazem, vérapamil
Antinéoplasiques	Crizotinib, imatinib
Autres	Oranges, jus de raisin, naloxone
<b>Inducteurs du CYP3A4</b>	<b>Augmentation de la clairance de l'ibrutinib</b>
Antibiotiques	Rifampicine
Anticonvulsivants	Carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital
Autres	Millepertuis
<b>Substrats du CYP3A4</b>	<b>Risque de toxicité due à l'inhibition du CYP3A4 par l'ibrutinib</b>
Immunosuppresseurs	Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus
Autres	Ergotamine, pimozide, quinidine, fentanyl

L'ibrutinib a été développé pour inhiber spécifiquement la BTK, intervenant dans la lymphopoïèse B et l'oncogenèse dans certaines hémopathies B. Malgré sa forte spécificité envers la BTK, l'ibrutinib présente des effets hors-cible sur d'autres kinases. Le kinome représente l'ensemble des protéines kinases exprimées par les cellules humaines. Bien qu'il y ait un kinome propre à chaque type cellulaire, l'impact du traitement par l'ibrutinib n'est pas uniquement relié à son inhibition de la BTK mais également à d'autres protéines kinases, voire à d'autres familles de protéines cellulaires (Figure 6).



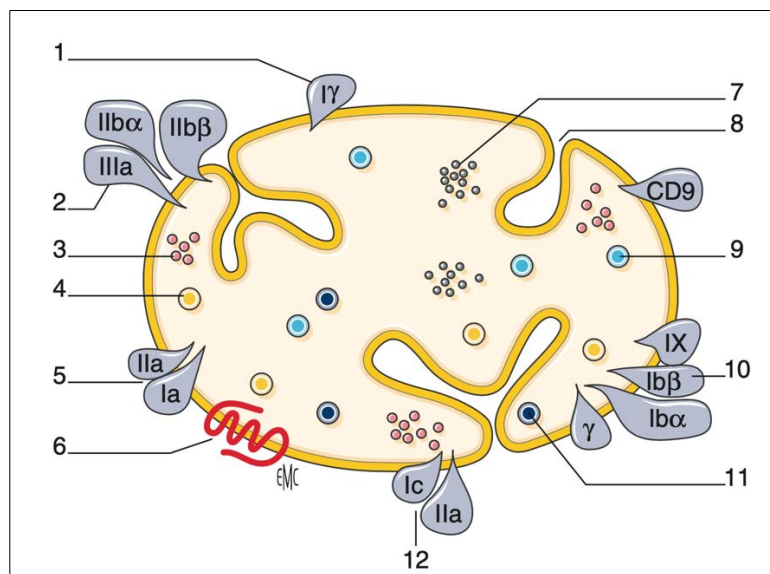
**Figure 6: Profil de sélectivité de l'ibrutinib et impact sur le kinome et d'autres familles de protéines (23)**

*AGC = protein kinase A, G, and C families ; BLK : B-lymphocyte kinase; BMX : BMX non-receptor tyrosine kinase; CMGC : CDK, MAPK, GSK3, and CLK; CAMK : calmodulin/calcium-regulated kinases; CK1 : casein kinase 1; STE : homologs of the yeast STE7, STE11 and STE20 genes ; TK : tyrosine kinases; TKL : tyrosine kinase-like.*



### I.3 Effets de l'ibrutinib sur les plaquettes et conséquences sur l'hémostase primaire

Les plaquettes sont des cellules sanguines circulantes de 2 à 3  $\mu\text{m}$  de diamètre, dépourvues de noyau et dont la forme au repos est discoïde. La structure schématique d'une plaquette au repos est présentée figure 7.



**Figure 7 : Représentation simplifiée de l'anatomie plaquettaire d'après (24)**

1 : Glycoprotéine IV ; 2 : GPIIb/IIIa ; 3 : microtubules ; 4 : lysosome ; 5 : GP Ila ; 6 : récepteur d'agoniste primaire ; 7 : glycogène ; 8 : système canaliculaire ouvert ; 9 : granule  $\alpha$  ; 10 : GP Ib-IX-V ; 11 : granule dense ; 12 : GP IcIIa.

Les différents composants des plaquettes sont organisés en organites distincts avec une ou plusieurs fonctions spécifiques associées (tableau V).

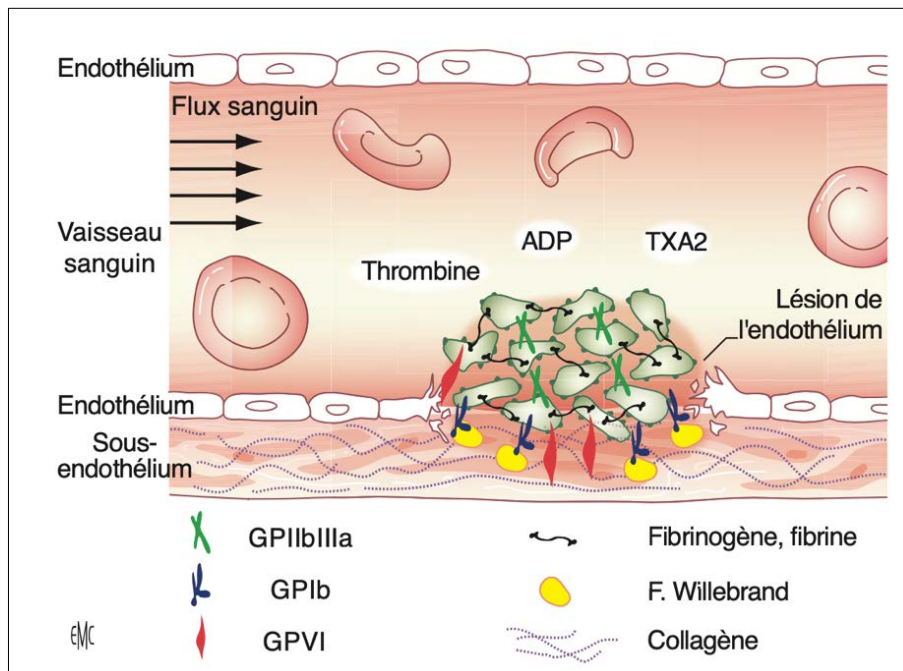
**Tableau V : Relation structure-fonction des principaux constituants plaquettaires**

Structure	Fonctions
Protéines membranaires	Source d'acide arachidonique, récepteurs, enzymes, transduction du signal intracellulaire
Gp Ib-V-IX	Adhésion au sous-endothélium <i>via</i> le facteur Willebrand
GpIIb/IIIa	Agrégation
GPIIa	Adhésion au sous-endothélium <i>via</i> le collagène
GPVI	Signalisation, activation <i>via</i> le collagène
Système canaliculaire ouvert	Sécrétion
Système tubulaire dense	Séquestration du calcium Synthèse du thromboxane A2
Cytosquelette	Morphologie
Microtubules	Contraction, rétraction du caillot
Microfilaments d'actine et de myosine	Sécrétion, changement de forme, rétraction
Granules denses	ADP, ATP, sérotonine, calcium
Granules alpha	Facteur 4 plaquettaire, facteur Willebrand, fibrinogène, facteur V, PDGF
Mitochondries, glycogène	Source d'énergie

### 1.3.1 Voies de signalisations plaquettaires impactées par l'ibrutinib

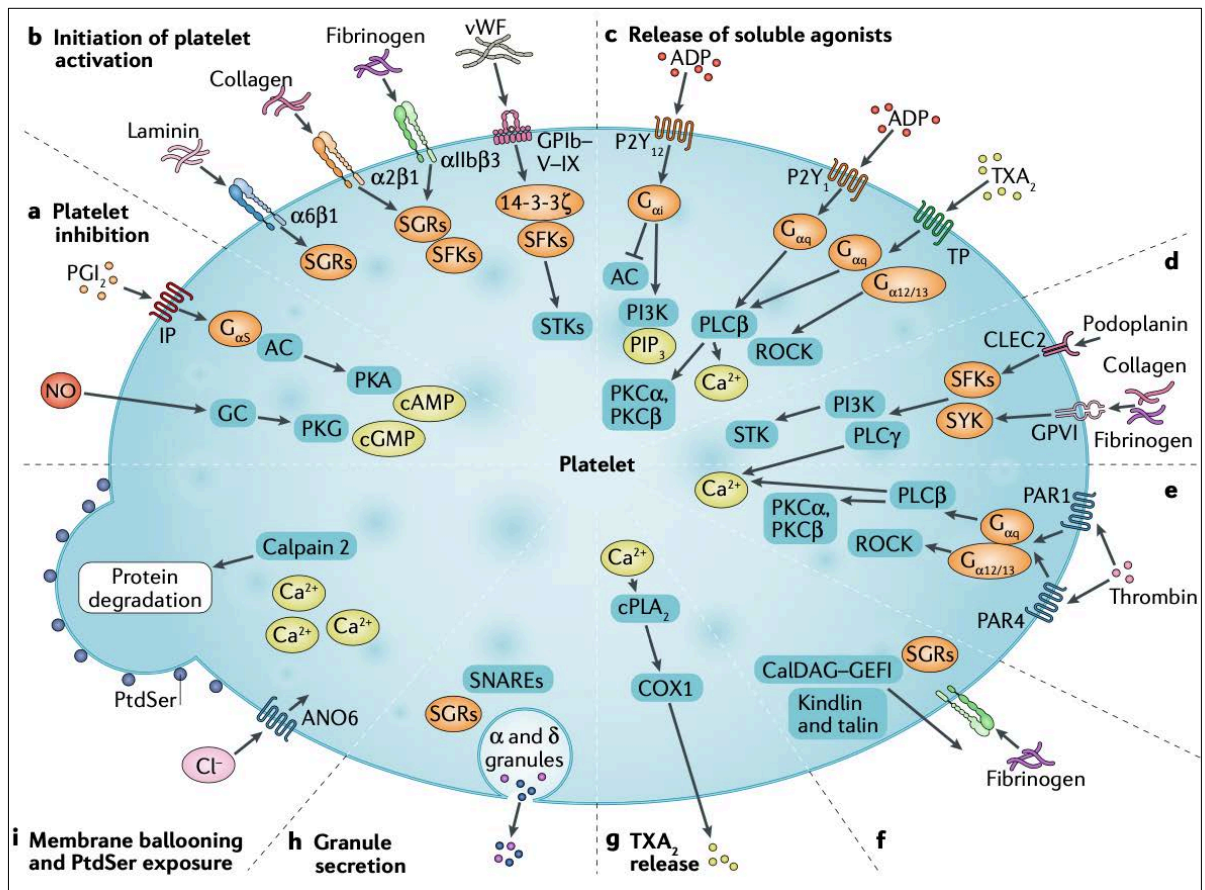
L'hémostase est un processus complexe permettant le maintien du flux sanguin tout en concourant à la prévention et à l'arrêt des saignements. En réponse à une brèche vasculaire, un ensemble d'acteurs moléculaires et cellulaires interviennent dans ce processus pour initier la première étape de ce processus nommé hémostase

primaire (Figure 8) et qui comprend classiquement trois phases : l'adhésion, l'activation puis l'agrégation plaquettaire. Lors d'une perte d'intégrité du vaisseau, le flux sanguin subit tout d'abord une modification par augmentation des forces de cisaillement liée à une phase de vasoconstriction réflexe. Les multimères du facteur Willebrand (FW) passent alors d'une conformation globulaire à une conformation étirée ce qui démasque les sites de liaison du FW au sous-endothélium et aux plaquettes. En parallèle, l'exposition du collagène sous-endothélial permet l'adhésion des plaquettes à celui-ci par l'intermédiaire des glycoprotéines (GP) VI et la-IIa (ou intégrines  $\alpha 2\beta 1$ ) plaquettaires. L'adhésion des plaquettes conduit à leur activation qui se traduit par une modification de leur morphologie (émissions de pseudopodes), la sécrétion de leur contenu granulaire, l'augmentation intracellulaire de calcium qui provoque l'activation de la phospholipase A2 et la synthèse de thromboxane A2 (TXA2) aux propriétés proagrégantes et vasoconstrictrices. La libération de ces agonistes positifs (adénosine diphosphate (ADP), sérotonine, etc.) permet de renforcer l'activation des plaquettes et de recruter de nouvelles plaquettes (25). L'activation des plaquettes conduit également à une modification de la conformation du récepteur GPIIb/IIIa qui passe alors en conformation activée, permettant à ce récepteur de fixer des molécules de fibrinogène capables de relier les plaquettes entre elles et donc d'entraîner l'agrégation plaquettaire. On aboutit alors à la formation d'un « thrombus blanc » ou clou plaquettaire, étape finale de l'hémostase primaire (24).



**Figure 8 : Principaux acteurs cellulaires et moléculaires impliqués dans l'hémostase primaire d'après (26)**

Les voies de signalisation impliquées dans l'activation plaquettaire sont redondantes, interconnectées et complémentaires (Figure 9). A l'exception des glycoprotéines, l'activation des récepteurs membranaires plaquettaires est le plus souvent prise en charge par des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G hétérotrimériques ( $\alpha\beta\gamma$ ) qui organisent la régulation (positive ou négative) des flux calciques intraplaquettaires. Ces variations de concentrations de calcium intracellulaire conditionnent l'activation de petites protéines G telle que la Rap1-GTP. Par des modifications post-traductionnelles, ces petites protéines G peuvent conduire un signal modifiant l'activité des protéines intra-cytosoliques (27).



**Figure 9 : Principales voies d'activation plaquettaire et réponse moléculaire associée d'après (28).**

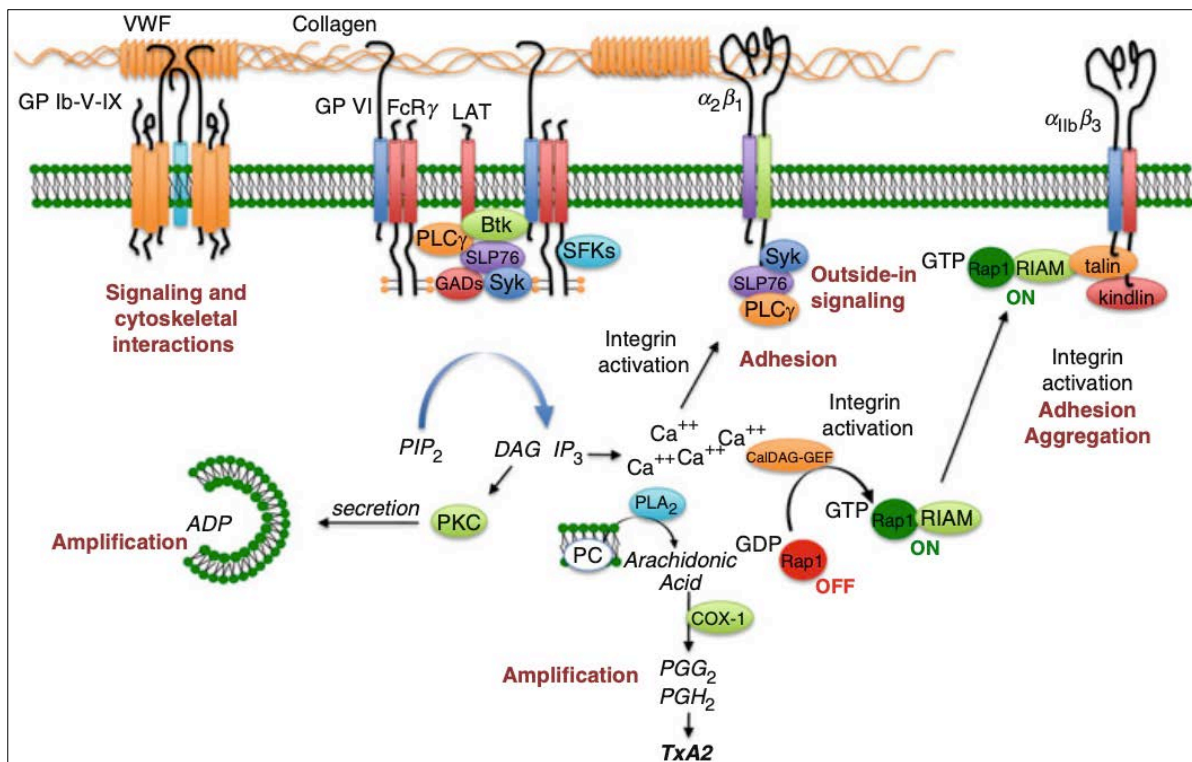
L'activation plaquettaire est initiée par l'interaction entre des récepteurs d'adhésion tels que les intégrines  $\alpha6\beta1$ ,  $\alpha2\beta1$  et le complexe GPIb-IX-V et leurs ligands comme la laminine, le collagène, le fibrinogène et FW. Le signal en aval de ces récepteurs est limité et implique de multiples régulateurs des petites protéines G (SGRs), des kinases de la famille Src (SFKs), ainsi que des sérines/thréonines protéines kinases (STKs). Le relargage d'agonistes solubles tels que l'ADP et la TXA2 aboutit à l'activation de récepteurs purinergiques P2Y12 et P2Y1 ainsi que du récepteur à la TXA2 (TP). Le récepteur P2Y12 agit par transduction du signal en activant la sous-unité  $G_{\alpha i}$  qui inhibe l'adénylyl cyclase (AC) capable de stimuler la PI3K. Les récepteurs P2Y1 et TP agissent en stimulant la sous-unité  $G_{\alpha q}$  aboutissant

à l'activation de la phospholipase C beta (PLC $\beta$ ) induisant le relargage de calcium intracytoplasmique ainsi que l'activation de la protéine kinase C (PKC) et d'autres évènements moléculaires en aval. Le récepteur TP active aussi les protéines G12/13, évènement conduisant à l'activation de la protéine ROCK impliquée dans les modifications de la morphologie plaquettaire et l'émission de pseudopodes.

L'amplification de l'activation plaquettaire fait suite aux évènements moléculaires sus-décrits. L'activation de la GPVI et du récepteur à la podoplanine (CLEC2) induit un signal fort *via* l'activation de la voie des tyrosines kinases impliquant les SFKs et SYK aboutissant à l'activation de la PI3K, de la phospholipase C gamma (PLC $\gamma$ ) et au relargage intracytoplasmique de calcium. La thrombine, produit de la coagulation, est un agoniste plaquettaire fort conduisant à l'activation de la sous-unité G $\alpha_q$  couplée aux récepteurs activés par les protéases (PAR) PAR1 et PAR4. L'intégrine  $\alpha IIb\beta 3$  en réponse aux signaux d'amplification passe d'une conformation de basse affinité pour ses ligands à un statut de haute affinité par l'action des SGRs et de molécules liées au cytosquelette comme la kindline et la taline. Le calcium active la PLA2 cytosolique et la cyclo-oxygénase de type 1 (COX1) conduisant au relargage de TXA2 extracellulaire puis à la sécrétion des granules alpha et des granules denses par des agonistes forts dépendants du calcium et de la PKC et impliquant les SGRs et les récepteurs SNAP (SNARE). Le ballonnement de la membrane plaquettaire et l'exposition extracellulaire des phosphatidylsérines sont provoqués par le canal chlore anoctamine 6 (ANO6) en réponse à l'augmentation des concentrations de calcium intracellulaire. A l'inverse, l'inhibition des fonctions plaquettaires est supportée par le monoxyde d'azote (NO) qui diffuse passivement dans la plaquette et la prostaglandine I2 (PGI2) ou prostacycline. Le NO active la guanylate cyclase et la PGI2 par fixation

sur son récepteur IP aboutit à la stimulation de l'AC conduisant à l'activation de, respectivement, la protéine kinase G et la protéine kinase A (PKA) (28).

L'activation plaquettaire par le collagène est supportée par plusieurs complexes moléculaires (Figure 10). On distingue au moins 4 récepteurs dont deux se fixent directement au collagène : l'intégrine  $\alpha_2\beta_1$  et la GPVI ; tandis que les autres se fixent au collagène *via* le WF : l'intégrine  $\alpha_{IIb}\beta_3$  et la GPIb $\alpha$ .



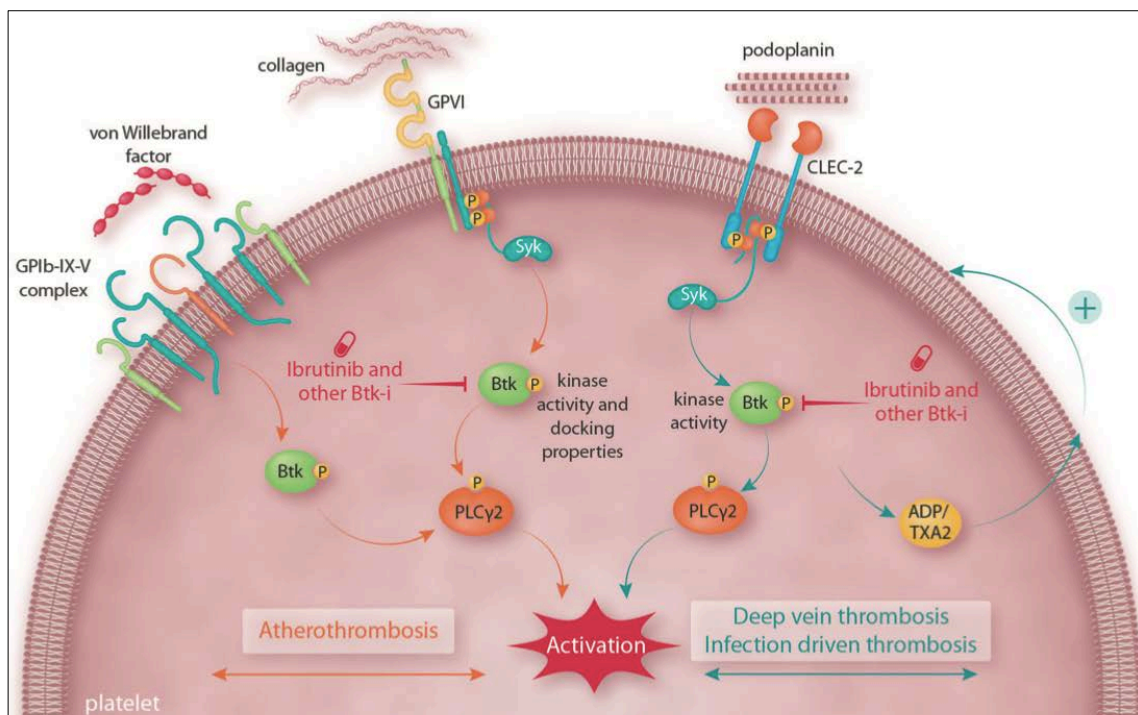
**Figure 10 : Mécanismes moléculaires d'activation plaquettaire par le collagène d'après (27)**

En réponse à des agonistes du collagène tels que la convulxine (issue de venin de vipère) ou encore de peptides issus du collagène, la GPVI conduit à un signal collagène-dépendant puissant (29). La liaison de la GPVI à ses agonistes provoque la formation de complexes GPVI/récepteurs aux fragments constants des immunoglobulines gamma (FcR $\gamma$ ) aboutissant à la phosphorylation des FcR $\gamma$  par les



SFKs puis à la phosphorylation de la kinase Syk. Syk sous sa forme phosphorylée est un activateur de la PLC $\gamma$ 2, protéine nécessaire à l'activation des intégrines  $\alpha$ 2 $\beta$ 1 (adhésion) et  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 (« *outside-in signaling* ») ainsi qu'à la sécrétion d'ADP et de TXA2 (amplification) (30).

La BTK est au carrefour de la signalisation dépendante du collagène dans la plaquette (Figure 11). D'autre part, la BTK et l'un de ses activateurs en aval, Syk, joueraient un rôle conjoint dans la réponse plaquettaire à des signaux thrombo-inflammatoires et vasculaires (31).



**Figure 11 : Impact du traitement par l'ibrutinib sur la signalisation plaquettaire d'après (32)**

L'inhibition de la BTK par l'ibrutinib abolit la cascade de phosphorylation intracellulaire convergeant vers la PLC $\gamma$ 2, induit une baisse d'expression à la surface plaquettaire du complexe GPIb-IX-V ainsi que de l'intégrine  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 et enfin retarde l'adhésion plaquettaire au collagène par la GPVI (33–35). D'autre part, l'ibrutinib exerce une action inhibitrice sur la voie du récepteur transmembranaire à la



podoplanine (CLEC-2). Ce dernier joue un rôle dans la stabilité du caillot lors de l'adhésion plaquettaire à une lésion endothéliale (36). Il a été montré que de faibles doses d'inhibiteurs de BTK étaient suffisantes pour l'altérer la voie CLEC-2 (37).

### 1.3.2 Analyses biologiques courantes mettant en évidence une altération de la fonction plaquettaire chez les patients traités par l'ibrutinib

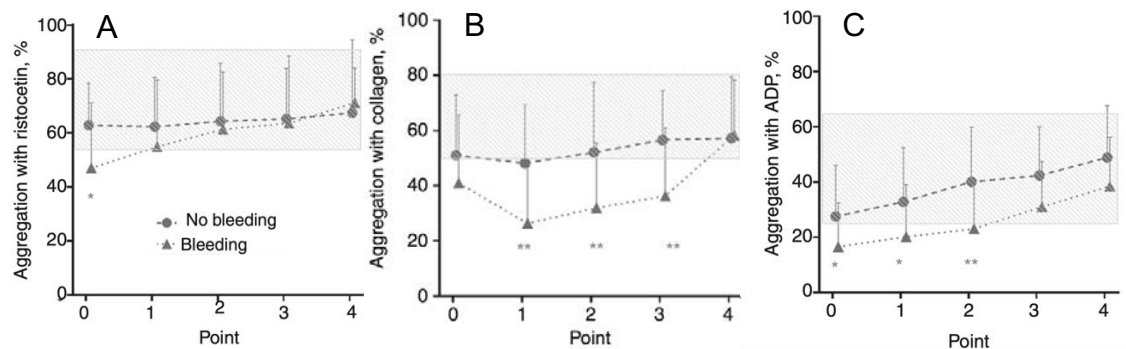
Bien qu'il soit possible de réaliser de multiples examens complémentaires des fonctions plaquettaires, ne seront ici décrites que les techniques les plus couramment réalisées en laboratoire de biologie médicale et dont les résultats sont fréquemment modulés chez les patients traités par l'ibrutinib.

#### 1.3.2.1 Agrégation plaquettaire

L'agrégation plaquettaire réalisée en laboratoire est un test fonctionnel permettant de rendre compte de la capacité des plaquettes à agréger en réponse à un agoniste donné.

Dans l'étude de Dmitrieva *et al.*, l'agrégation plaquettaire de 50 patients traités par l'ibrutinib pour une LLC en présence de ristocétine à la concentration de 1,5 mg/mL reste dans des valeurs normales avec une légère tendance à la diminution dans le groupe de patients ayant présenté des manifestations hémorragiques (28 patients) (Figure 12 A). L'agrégation des plaquettes en réponse au collagène à 0.2 mg/mL est diminuée avant mise sous traitement et après 2, 4 et 8 semaines de traitement et a tendance à se normaliser au long cours (entre 6 et 12 semaines après l'instauration du traitement) (Figure 12 B). De plus, les patients ayant présenté des manifestations

hémorragiques présentent une agrégation plaquettaire en réponse au collagène diminuée par rapport aux patients sans syndrome hémorragique. Enfin, l'agrégation en réponse à l'ADP 5  $\mu\text{mol/L}$  est diminuée avant initiation de l'ibrutinib mais seulement dans le groupe de patients ayant présenté des manifestations hémorragiques et ce défaut persiste 2 et 4 semaines après l'instauration du traitement (Figure 12 C). Chez les patients traités par l'ibrutinib pour un LCM, les agrégations plaquettares en réponse à la ristocétine, au collagène et à l'ADP aux mêmes concentrations que celles susmentionnées ne présentent pas d'anomalies notables (38).

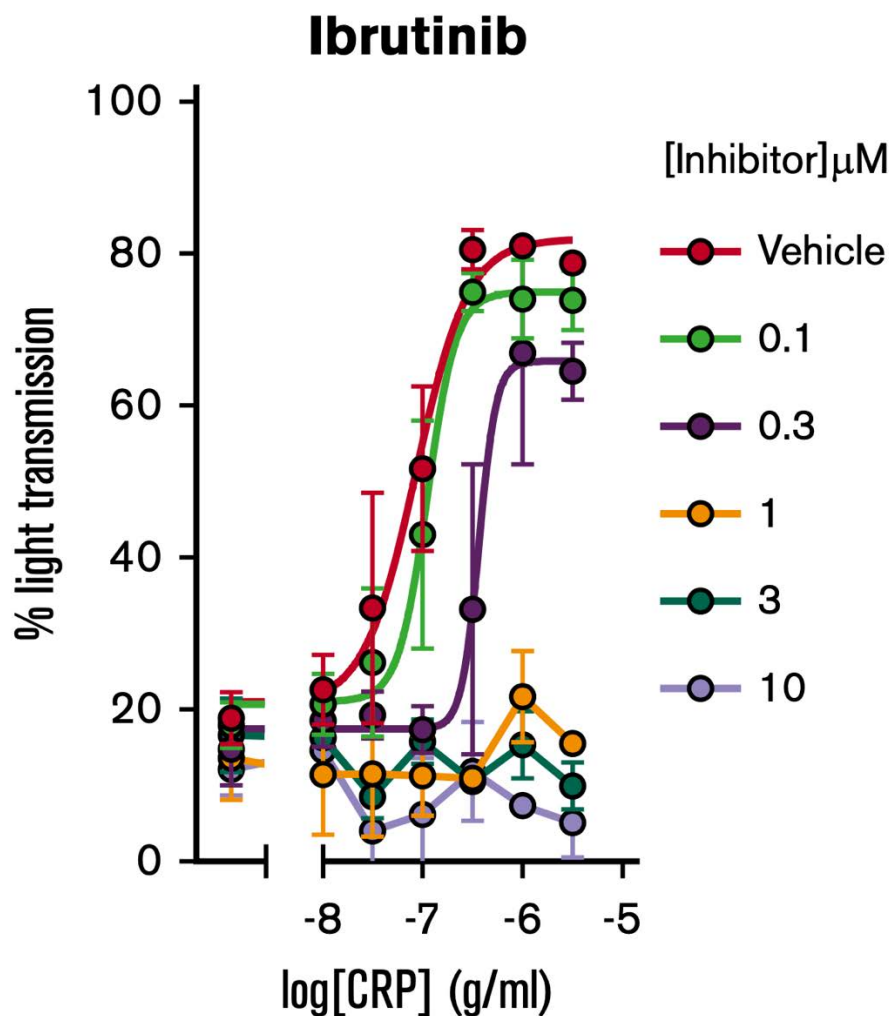


**Figure 12 : Agrégation plaquettaire de plaquettes issues de patients traités par l'ibrutinib pour une LLC d'après (38)**

A : agrégation à la ristocétine ; B : agrégation au collagène ; C : agrégation à l'ADP. (0) : avant traitement, (1) : 2 semaines après l'initiation du traitement puis (2) 4 semaines (3), 8 semaines et (4) entre 6 et 12 mois. Les ronds correspondent aux analyses réalisées chez des patients sans manifestations hémorragiques, les triangles correspondent aux patients ayant eu des manifestations hémorragiques.

Au regard des résultats de cette étude, la réponse plaquettaire au collagène semble altérée chez les patients sous ibrutinib, notamment dans un contexte de LLC. La stimulation de plaquettes issues de donneurs sains avec une gamme croissante (de 0,01 à 3  $\mu\text{g/mL}$ ) de peptides issus du collagène (CRP), agoniste du récepteur GPVI, montre que pour des concentrations de 1 à 10  $\mu\text{M}$  d'ibrutinib, l'agrégation plaquettaire est inefficace *in vitro* (Figure 11) (39). Au regard des résultats de cette étude, la réponse plaquettaire au collagène semble altérée, notamment dans la LLC.

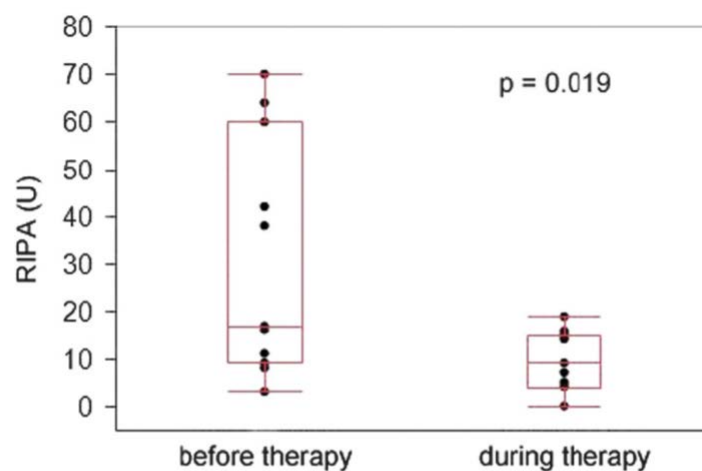
La stimulation de plaquettes issues de donneurs sains avec une gamme croissante (de 0,01 à 3  $\mu\text{g/mL}$ ) de peptides issus du collagène (CRP) montre que pour des concentrations de 1 à 10  $\mu\text{M}$  d'ibrutinib, l'agrégation plaquettaire est inefficace *in vitro* (figure 13) (39).



**Figure 13 : Agrégation plaquettaire de plaquettes de sujets sains pré-traitées par une concentration croissante d'ibrutinib en réponse à des peptides issus du collagène d'après (39)**

L'agrégation plaquettaire en présence de ristocétine permet l'étude de la liaison de la GPIb au domaine A1 du FW (la ristocétine induit une modification de la conformation du FW). Dans une autre étude, après l'initiation d'un traitement par

l'ibrutinib chez 11 patients atteints de LLC, on constate une diminution significative de réponse des plaquettes à la ristocétine 0,77 mg/mL avant traitement dans un petit groupe de patient et chez tous les patients après 13 jours de traitement (figure 14) (40). La présence d'un défaut de réponse à la ristocétine 0,77 mg/mL chez quelques patients avant mise sous traitement suggère que les voies de signalisation associées au récepteur GPIb peuvent également être défectueuses chez les patients atteints d'une LLC.

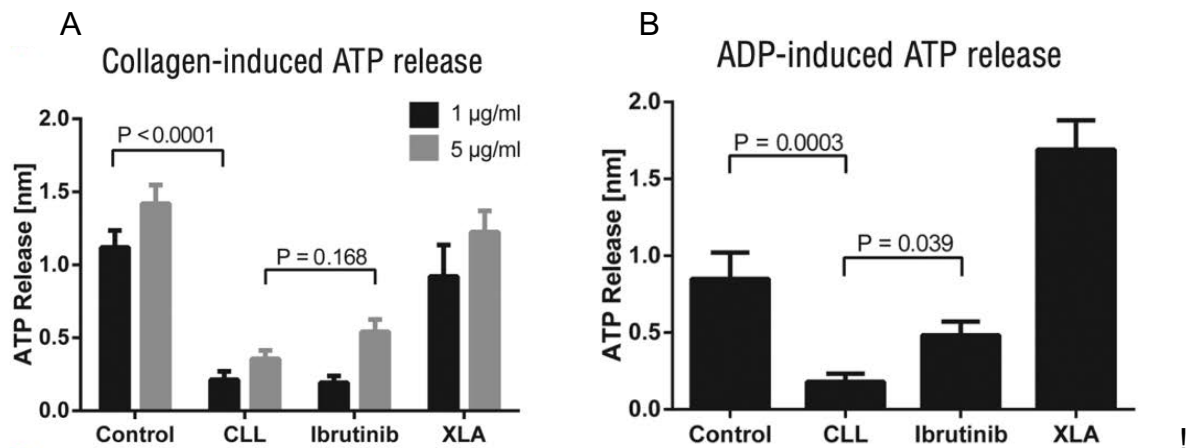


**Figure 14 : Agrégation plaquettaire induite par la ristocétine (0,77 mg/mL) avant et après traitement par l'ibrutinib chez des patients présentant une LLC d'après (40)**

#### 1.3.2.2 Dosage de l'ATP intraplaquettaire par chimiluminescence

La mesure du relargage d'ATP plaquettaire est le reflet de l'exocytose des granules denses. Ce dosage réalisé en réponse au collagène (1 ou 5 µg/mL) est significativement diminué chez les patients atteints de LLC et se corrige partiellement chez les patients traités par l'ibrutinib pour cette même affection. Il faut noter qu'en revanche le relargage d'ATP, tout comme d'ailleurs les autres fonctions plaquettares, est normal chez les patients atteints de l'agammaglobulinémie de Bruton, déficit constitutionnel en BTK, suggérant que d'autres voies de signalisation plaquettaire sont

impliquées dans ce relargage (Figure 15 A). Lors de la stimulation par l'ADP (10  $\mu$ M), le relargage des granules denses est défectueux chez les patients en surveillance simple et partiellement corrigé chez les patients traités par l'ibrutinib pour une LLC (Figure 15 B) (41).



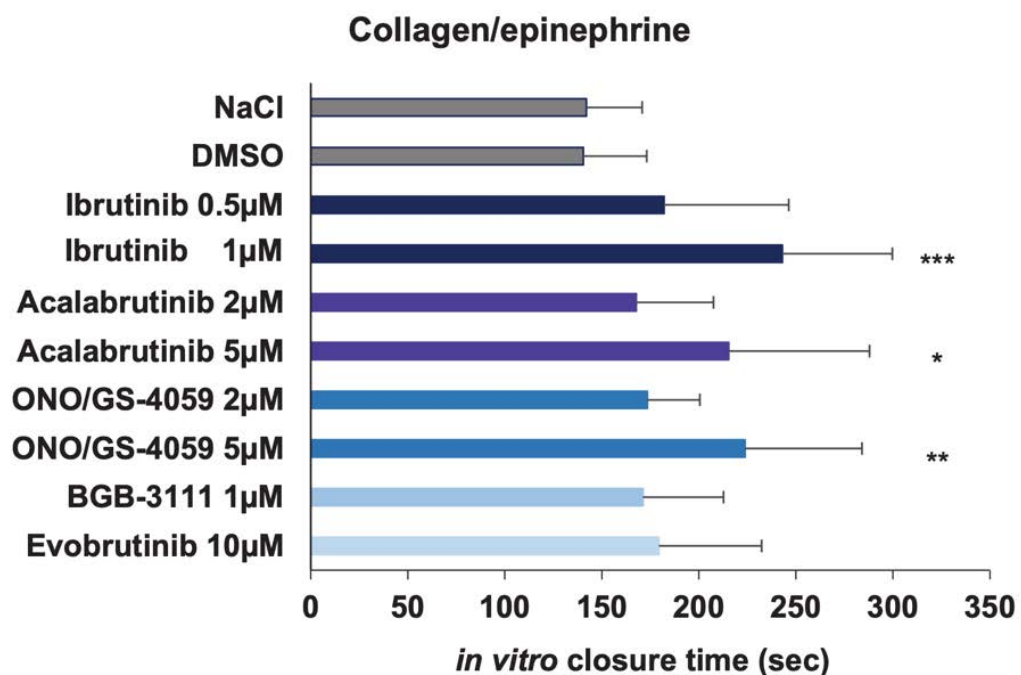
**Figure 15 : Dosage du relargage d'ATP intraplaquettaire en réponse au collagène (1 et 5  $\mu$ g/ml) et à l'ADP (10  $\mu$ M) par chimiluminescence chez des sujets contrôles, des patients présentant une LLC (CLL) traités ou non par l'ibrutinib et des sujets atteints de l'agammaglobulinémie de Bruton (XLA) d'après (41)**

### 1.3.2.3 Temps d'occlusion plaquettaire sur PFA

L'automate PFA 100<sup>®</sup> ou 200<sup>®</sup> permet une évaluation globale de l'hémostase primaire. A partir de sang total citraté et avec l'utilisation de cartouches spécifiques constituées de différents agonistes plaquettaire (ADP ou épinéphrine) et de collagène, l'automate mesure le temps nécessaire pour que le sang obture un canal en condition de flux élevée (temps d'occlusion plaquettaire).

Lors de l'incubation de sang total de sujet sain avec de l'ibrutinib à des concentrations croissantes (0,5 et 1  $\mu$ M), on constate un allongement du temps d'occlusion plaquettaire par rapport aux conditions contrôles (NaCl ou

diméthylsulfoxyde). Ce résultat, présenté figure 16, montre d'une part que l'ibrutinib allonge le temps d'occlusion plaquettaire et d'autre part que cet allongement semble dose-dépendant. On retrouve également un allongement du temps d'occlusion plaquettaire pour d'autres inhibiteurs de BTK tels que l'acalabrutinib (5  $\mu\text{M}$ ) ainsi que l'ONO/GS-4059 (tirabrutinib), tous les 2 inhibiteurs de BTK de seconde génération (5  $\mu\text{M}$ ) (42).



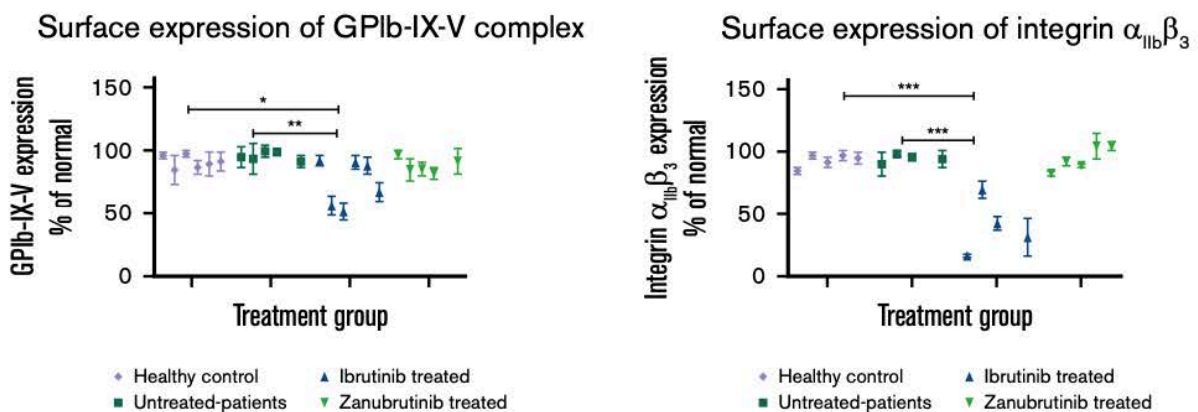
**Figure 16 : Temps d'occlusion plaquettaire mesuré par automate PFA-200™ à partir de sang total incubé avec différents inhibiteurs de BTK d'après (42)**

#### 1.3.2.4 Cytométrie en flux

Nous avons vu précédemment que l'agrégation plaquettaire par le collagène était déficiente chez les patients atteints de LLC lors du traitement par l'ibrutinib. La technique de cytométrie en flux permet de mettre en évidence l'expression d'antigènes au sein d'une population cellulaire. L'étude de Dobie *et al.* analyse l'expression membranaire du complexe GPIb-IX-V et de l'intégrine  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  dans des plaquettes

issues de donneurs sains, de patients atteints de LLC non traités, de patients atteints de LLC traités par l'ibrutinib ou par le zanubrutinib (inhibiteur de BTK de seconde génération) (Figure 17). Les auteurs observent pour chacun des 5 patients dont l'analyse cytométrique est répétée trois fois, une baisse d'expression de la GPIb-IX-V entre les donneurs sains et les patients traités par l'ibrutinib ainsi qu'entre le groupe de patients non traités et celui de patients traités par l'ibrutinib. De même, ils constatent une diminution d'expression de l'intégrine  $\alpha_{IIb}\beta_3$  entre les donneurs sains et les patients atteints de LLC non traités ainsi qu'entre les patients atteints de LLC non traités et les patients traités par l'ibrutinib. Il n'y avait pas de différence significative d'expression de la GPVI dans les quatre conditions testées.

A noter que le traitement par zanabrutinib ne semblait pas modifier l'expression membranaire du complexe GPIb-IX-V, de l'intégrine  $\alpha_{IIb}\beta_3$  et de la GPVI (35).



**Figure 17 : Quantification de l'expression membranaire du complexe GPIb-IX-V et de l'intégrine  $\alpha_{IIb}\beta_3$  à la surface plaquettaire par cytométrie en flux chez des sujets contrôles, atteints de LLC non traités ou traités par l'ibrutinib ou le zanubrutinib d'après (35)**

## **I.4 Manifestations cliniques hémorragiques associées à un traitement par l'ibrutinib**

### **I.4.1 Signes cliniques**

Afin de stratifier les effets indésirables médicamenteux, il est d'usage d'utiliser la terminologie américaine « *Common terminology criteria for adverse events* » (CTCAE) du département sanitaire américain « U.S. Department of Health and Human Services » (HHS) qui classe ces effets selon la gravité, du grade 1 (symptômes légers) au grade 5 (décès) et par organe, système, symptôme et examen de biologie. Une sélection de quelques effets indésirables associés au syndrome hémorragique selon les organes et les examens biologiques est présentée tableau VI (sélection non exhaustive).



**Tableau VI : Grades de certains effets indésirables associés au syndrome hémorragique reliés à un traitement protocolaire selon les critères du CTCAE version 5.0 de 2017**

<b>GRADES</b>				
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Épistaxis</b>				
Symptômes modérés ; intervention indiquée	Symptômes modérés ; traitement médical indiqué (méchage nasal, cautérisation, vasoconstriction par topiques)	Indication transfusionnelle ; intervention invasive indiquée (hémostase du site hémorragique)	Engagement du pronostic vital ; urgence vitale	Décès
<b>Hémorragie intracrânienne</b>				
Asymptomatique ; symptômes ou diagnostic clinique seul ; intervention non-indiquée	Symptômes modérés ; intervention indiquée	Ventriculostomie ; surveillance de la pression intracrânienne, thrombolyse intracrânienne ou intervention indiquée ; hospitalisation	Engagement du pronostic vital ; urgence vitale	Décès
<b>Augmentation de l'INR</b>				
> 1,2 – 1,5 ; > 1,5 par rapport à la normale sous traitement anticoagulant ; surveillance simple	> 1,5 – 2,5 ; > 1,5 – 2,5 par rapport à la normale sous traitement anticoagulant ; adaptation posologique	> 2,5 ; > 2,5 par rapport à la normale sous traitement anticoagulant ; saignement actif	–	–

L'étude multicentrique randomisée en ouvert de phase 3 (RESONATE) qui a fait la preuve d'une efficacité de l'ibrutinib en comparaison à l'ofatumumab (anticorps

monoclonal anti-CD20) dans la LLC ou le lymphome lymphocytaire en rechute ou réfractaire recense des effets indésirables hémorragiques liés au médicament. Les patients sous anticoagulation par anti-vitamines K étaient exclus de l'étude. Sur les 391 patients inclus, 195 étaient dans le bras « ibrutinib ». Des pétéchies ont été constatées chez 14% des patients, 17% ont présenté une thrombopénie et 23% une anémie. Un patient du bras « ibrutinib » a présenté un hématome sous-dural (38).

RESONATE-2 est une autre étude randomisée en ouvert de phase 3 qui a évalué l'intérêt du traitement par l'ibrutinib en première ligne chez des patients atteints de LLC ou de lymphome lymphocytaire en comparaison avec le chlorambucile. Les patients ont eu une exposition médiane de 17,4 mois à l'ibrutinib. Les événements hémorragiques majeurs (grade supérieur ou égal à 3) ou localisés au niveau du système nerveux central quel que soit le grade sont survenus chez 6 des 136 patients (soit 4%) du bras « ibrutinib ». Le syndrome hémorragique a conduit à l'arrêt du traitement chez 3 patients. Parmi les patients ayant eu des effets indésirables hémorragiques, la moitié était sous héparine de bas poids moléculaire, aspirine ou vitamine E. Un patient aux multiples comorbidités (hypertension artérielle, diabète, antécédent d'hématome sous dural de grade 3) a présenté un syndrome hémorragique du système nerveux central de grade 4 lors d'une transformation hémorragique d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. A noter que 2% des patients sous chlorambucile ont présenté un ou plusieurs effets indésirables hémorragiques majeurs mais il faut souligner que la période de suivi était plus courte avec un total de 7,1 mois d'exposition en médiane (44).

La méta-analyse de Wang *et al.* publiée en 2020 concernant le risque hémorragique associé à un traitement par l'ibrutinib dans les hémopathies lymphoïdes B conforte les données des essais précédemment cités. Un total de 4288 patients,

atteints d'un SLP B et issus de 11 essais contrôlés randomisés, ont été inclus dans cette méta-analyse. La mise en place d'un traitement par l'ibrutinib augmentait de manière significative le risque hémorragique pour tous les types de syndrome hémorragique confondus et pour les syndromes hémorragiques majeurs avec un risque relatif estimé, respectivement, à 2.56 ([IC 95% : 1.68 – 3.90],  $p < 0.0001$ ) et 2.08 ([IC95% : 1.36 – 3.16,  $p = 0,0006$ ). Le risque hémorragique était significativement plus important chez les patients atteints de LLC. En revanche l'analyse en sous-groupes ne mettait pas en évidence de risque hémorragique en fonction de la dose d'ibrutinib et à l'introduction du traitement (45).

Une autre méta-analyse récente de Pellegrini *et al.* objective également le risque hémorragique associé au traitement par l'ibrutinib ainsi que celui de développer une fibrillation atriale (FA) iatrogène. Sur les 7317 patients inclus dans cette méta-analyse issus de 85 études, l'estimation globale du risque de survenue d'un évènement hémorragique sous ibrutinib était de 28% (IC 95% : 22-34%) et de 3% pour les syndromes hémorragiques majeurs (IC 95% : 2-4%). Le risque de contracter une FA iatrogène sous ibrutinib était de 8% (IC 95% : 7-10%). Il faut noter cependant que les auteurs soulignent la possible sous-estimation du risque hémorragique de par la fréquence de cet effet indésirable, la grande variabilité de cet effet au sein des études, la méthodologie des essais et enfin l'absence de déclaration de cet effet dans certaines études (46).

On estime aujourd'hui que globalement la plupart des manifestations hémorragiques survenant sous ibrutinib sont sous-cutanées ou au sein des muqueuses incluant les contusions, les épistaxis, les pétéchies, les hématuries ou encore les ecchymoses (1). Les syndromes hémorragiques majeurs (grade CTCAE 3 et 4) sont rapportés avec des taux variants de 4 à 8 % selon les essais ayant suivi les

patients traités par l'ibrutinib sur plusieurs années. Les évènements hémorragiques ayant conduit au décès sont quant à eux estimés à moins de 1% (47,48). Les hématomes sous-duraux sont les manifestations hémorragiques du système nerveux central les plus fréquemment rapportées bien que des conversions hémorragiques d'AVC ischémiques, d'hémorragiques sous-arachnoïdiennes post-chutes ou encore des hémorragies vitréennes aient été rapportées (1,43,44).

Les évènements hémorragiques semblent plus fréquents lors du premier semestre de traitement, le risque hémorragique diminuant ensuite. Ceci pourrait être expliqué par le contrôle de la pathologie hématologique sous-jacente (41).

#### 1.4.2 Prise en charge du syndrome hémorragique immédiat

Après arrêt de l'ibrutinib, des études ont montré qu'un délai de 5 à 7 jours était suffisant pour restaurer une agrégation plaquettaire normale. Lors de situations d'urgence engageant le pronostic vital de patients atteints de syndromes hémorragiques graves (grades CTCAE 3 et 4), certains auteurs suggèrent que le renouvellement de 50% du pool plaquettaire circulant serait suffisant au rétablissement d'une hémostase efficace à l'arrêt du saignement. Ainsi, dans les situations d'urgence vitale ou de syndrome hémorragique incontrôlable, la thérapeutique la plus appropriée pour contrecarrer les effets hémorragiques de l'ibrutinib est la transfusion de culots plaquettaires. Si la numération plaquettaire du malade est normale, l'indication à une transfusion de culots plaquettaires reste pertinente. De même, si le patient est sous traitement anticoagulant, la gestion du risque hémorragique selon le tableau clinique doit suivre les recommandations locales. Bien que la cause du syndrome hémorragique soit identifiable par la mise en place du traitement par l'ibrutinib, certains auteurs suggèrent d'abandonner cette option thérapeutique chez les patients ayant

présenté un syndrome hémorragique majeur engageant le pronostic vital. Enfin, l'ibrutinib ayant un effet inhibiteur sur certaines fonctions plaquettaires, la combinaison à d'autres antiagrégants plaquettaires est très probablement plus à risque de provoquer des saignements (22).

#### *1.4.3 Prise en charge périopératoire d'un patient sous ibrutinib*

Une étude rapporte la survenue d'évènements hémorragiques graves compliquant une chirurgie pour laquelle l'ibrutinib n'avait pas été suspendu pour 9 des 11 patients sous traitement (49). La suspension du traitement par l'ibrutinib semble donc nécessaire avec une modulation en fonction de l'urgence, du risque hémorragique périopératoire et du type de chirurgie.

Dans le cas d'une intervention chirurgicale mineure (endoscopie sans biopsies par exemple), l'arrêt de l'ibrutinib 3 jours avant et après l'intervention est recommandé depuis 2015 par le Groupe Français sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT) et le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) (50). Pour les interventions chirurgicales majeures (chirurgie cardiaque par exemple), l'arrêt de l'ibrutinib 7 jours avant et après l'intervention est recommandé (44,51). La suspension du traitement sur une durée de 14 jours ne semble pas affecter la survie nette sans progression de patient atteinte de LLC stabilisée sous ibrutinib (52). Chez les patients pour lesquels la maladie n'est pas contrôlée, il est recommandé de différer autant que possible la chirurgie et après un délai de 6 à 12 mois sous ibrutinib (53).

#### 1.4.4 Adaptations du traitement antinéoplasique lors des syndromes hémorragiques graves

Il existe de rares cas de transformation de LLC en lymphome B diffus à grandes cellules au décours de la suspension temporaire du traitement par l'ibrutinib. En revanche il semblerait que cette transformation conserve une sensibilité à l'ibrutinib et soit d'une agressivité moindre que dans le syndrome de Richter, tournant évolutif classique d'une LLC (54). Au regard des pathologies bénéficiant de l'AMM pour l'ibrutinib en France, il existe plusieurs alternatives antinéoplasiques médicamenteuses pour les patients ayant présentés des effets indésirables hémorragiques contre-indiquant cette molécule. En effet, le vénétoclax, inhibiteur de la protéine anti-apoptotique BCL-2 est une option possible chez les patients traités pour une LLC et ayant une contre-indication à l'ibrutinib fondée sur un sur-risque hémorragique (55). D'autres alternatives thérapeutiques dans le cadre d'une AMM ou sur indication d'autorisations spécifiques ne seront pas détaillées dans ce manuscrit.

Des travaux récents ont montré que l'ibrutinib pouvait inhiber la croissance des plaques d'athérosclérose (56). La plaque athéromateuse au sein d'une artère suit un continuum lésionnel responsable d'évènements cardiovasculaires tels que l'infarctus du myocarde, les évènements ischémiques en général ou bien encore les AVC. La croissance d'une plaque dépend du dépôt lipidique intimal, des évènements micro-hémorragiques intraplaque ainsi que de la stabilité de la chape fibreuse (57). Par son effet inhibiteur sur l'adhésion plaquettaire au collagène *via* la GPIIb et la GPVI, l'ibrutinib semble diminuer la formation de micro-thrombi intraplaque. Certains auteurs suggèrent que l'ibrutinib pourrait avoir une application dans la prophylaxie anti-athéromateuse voire même à faibles doses comme antiagrégant plaquettaire (32,56).

En dépit d'un possible effet protecteur de l'ibrutinib sur la progression athéromateuse et donc du risque cardiovasculaire, un de ses effets indésirables fréquents est la FA. Ce trouble de conduction auriculaire expose les patients à un risque d'AVC nécessitant la mise en place d'un traitement anticoagulant prévenant le risque thromboembolique. Par un mécanisme encore non totalement décrit, l'ibrutinib exercerait un effet hors-cible (*off-target*) sur la PI3K cardiaque induisant une FA iatrogène (55). Une étude internationale rétrospective estime le risque de contracter une FA iatrogène sous ibrutinib entre 5 et 9 % chez des patients traités pour une LLC. Le risque de FA iatrogène par l'ibrutinib est maximal au cours des deux premières années de traitement avec un délai médian de survenue de 3.8 mois chez des patients atteints de LLC (58).

Le risque thromboembolique conduisant à l'indication d'un traitement anticoagulant des patients atteints de FA est évalué par le score CHA2DS2-VASc. Ce score ne s'applique pas pour la FA d'origine valvulaire. Son résultat varie de 0 à 9 points au total. Lorsque ce score est supérieur ou égal à 2 un traitement anticoagulant est indiqué. Les éléments du score CHA2DS2-VASc sont présentés tableau VII.

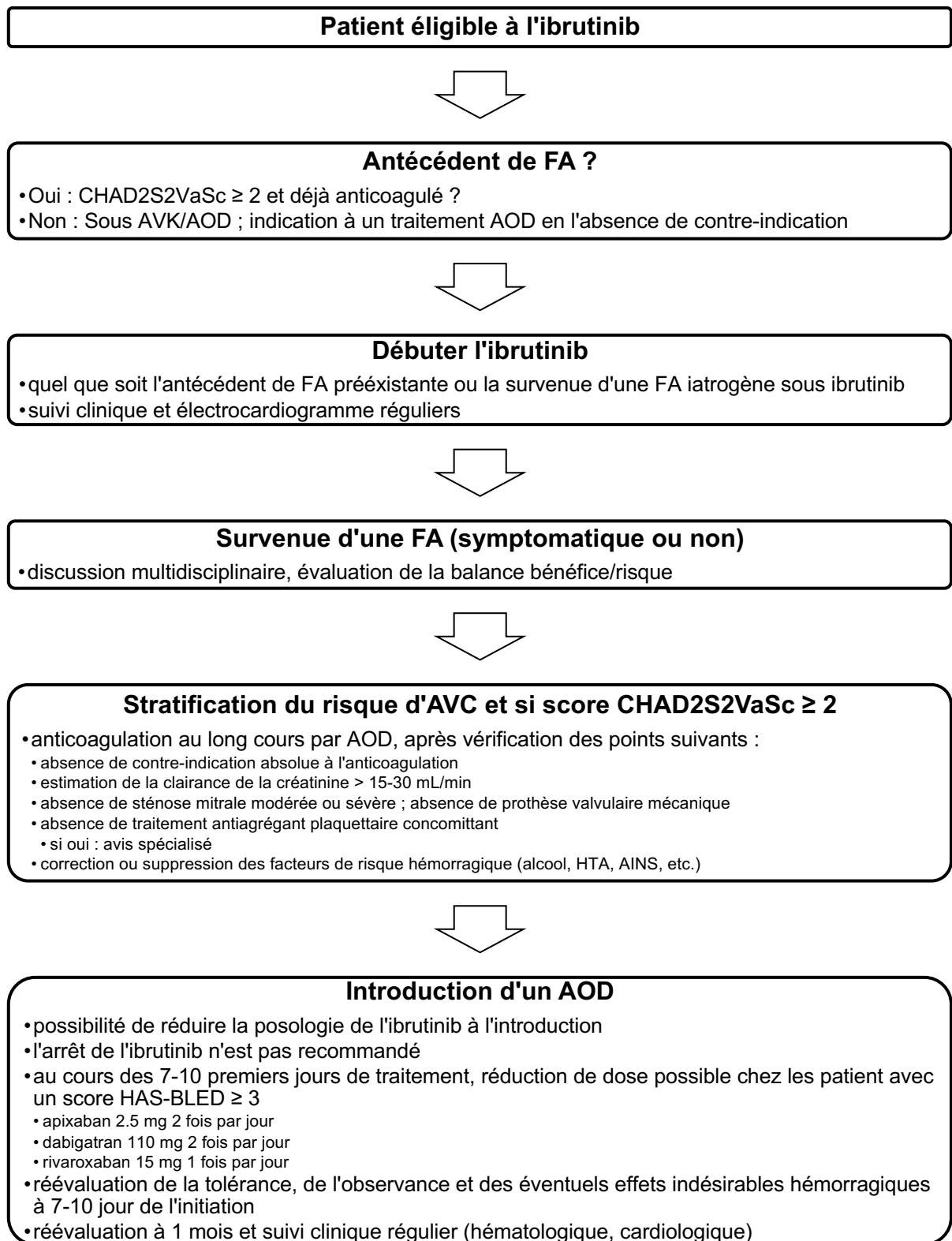
**Tableau VII : Score CHA2DS2-VASc d'après (59)**

Facteur de risque	Point(s)
« C » pour congestion Insuffisance cardiaque clinique avec ou sans fraction d'éjection altérée	1
« H » pour hypertension artérielle traitée ou non, équilibrée ou non	1
« A2 » pour âge $\geq$ 75 ans	2
« D » pour diabète traité ou non, équilibré ou non	1
« S2 » pour <i>Stroke</i> (AVC) ou embolie artérielle	2
« V » pour atteinte vasculaire coronarienne ou AOMI ou athérome des troncs cérébraux	1
« A » pour âge 64-74 ans	1
« Sc » pour <i>Sex category</i> , pour le genre féminin	1

*AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AVC : accident vasculaire cérébral.*

Une surveillance clinique est donc indispensable chez les patients traités par l'ibrotinib avec une prise en charge coordonnée entre l'hématologue, le cardiologue et le patient (figure 18). La présence d'une FA préexistante n'est pas une contre-indication au traitement par l'ibrotinib et ne doit pas retarder son introduction. Il faut toutefois noter l'usage déconseillé des anti-vitamines K au profit des anticoagulants oraux directs (AOD) (1,48,60,61).





**Figure 18 : Algorithme de prise en charge de la fibrillation atriale survenant au cours d'un traitement par l'ibrutinib ou préexistante, traduit et adapté d'après (61)**

*AINS : anti-inflammatoire non-stéroïdien, AOD : anticoagulant oral direct, AVK : anti-vitamine K, FA : fibrillation atriale, HTA : hypertension artérielle.*

En 2017, la société internationale d'hémostase et thrombose (ISTH) propose chez les patients sous antiagrégants plaquettaire et/ou anticoagulants, un maniement spécifique.

Cas des patients sous antiagrégant plaquettaire et sous ibrutinib :

1. Ils doivent être informés du risque d'interactions médicamenteuses notamment avec les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les huiles de poisson, la vitamine E et les médicaments contenant de l'aspirine,
2. Le praticien peut licitement arrêter un traitement par aspirine chez les patients à faible risque cardiovasculaire,
3. Chez les patients à haut risque cardiovasculaire, notamment ceux ayant eu un évènement récent grave de type infarctus du myocarde ou AVC, l'usage de l'ibrutinib associé à 80 mg d'aspirine est indiqué,
4. Pour les patients ayant un stent cardiaque métallique, il est recommandé de différer l'introduction de l'ibrutinib durant le traitement par double anti-agrégation plaquettaire,
5. Pour les patients ayant bénéficié de la mise en place récente d'un stent actif, il est recommandé de remplacer l'ibrutinib par une autre molécule pendant le temps nécessaire au traitement par double anti-agrégation plaquettaire,
6. Enfin, bien que des études *in vitro* suggèrent un effet anti-agrégant dose-dépendant de l'ibrutinib, la survenue d'évènements hémorragiques a été mise en évidence à des taux similaires pour des posologies de 420 mg par jour et de 560 mg par jour. Un escalade de dose de l'ibrutinib est recommandée par certains auteurs à partir de la posologie de 280 mg par jour, toutefois il n'existe pas de preuves de sa pertinence à ce jour (36).

### Cas des patients sous anticoagulants et sous ibrutinib :

1. Chez les patients avec un antécédent de thrombose veineuse provoquée et nécessitant la mise en place d'une anticoagulation, il est recommandé d'utiliser un autre traitement anti-néoplasique durant le temps nécessaire au traitement anticoagulant. Si toutefois l'usage de l'ibrutinib s'avère nécessaire, il est préférable d'avoir recours à un AOD tel que l'apixaban, présentant moins d'effets indésirables hémorragiques que la warfarine. L'ajout d'un traitement anti-agrégant plaquettaire est à éviter sauf indication nécessaire,
2. Chez les patients nécessitant une anticoagulation au long cours pour une thrombose veineuse non-provoquée, il est recommandé d'envisager la mise en place d'une autre thérapeutique néoplasique. Si cela n'est pas possible, le recours à un AOD à demi-dose tel que l'apixaban semble plus sûr après 6 mois de traitement anti-néoplasique,
3. Les patients doivent être informés du risque d'interactions médicamenteuses notamment avec les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les huiles de poisson, la vitamine E et les médicaments contenant de l'aspirine,
4. Enfin, tel que pour les anti-agrégants plaquettaires, il n'y a pas de preuve qu'une escalade de dose de l'ibrutinib avec une prise concomitante d'anticoagulants réduise le risque hémorragique (36). Enfin, tel que pour les anti-agrégants plaquettaires, une escalade de dose de l'ibrutinib avec une prise concomitante d'anticoagulants n'a pas fait preuve de la réduction du risque hémorragique (36).

De nouveaux inhibiteurs de BTK dits de seconde génération sont en cours d'évaluation dans le traitement des hémopathies lymphoïdes B. L'objectif de leur développement a été la réduction des toxicités et l'amélioration de la spécificité pour

la BTK (diminution des effets hors-cible). Parmi ces nouveaux inhibiteurs, on peut citer l'ACP-196 ou acalabrutinib également inhibiteur irréversible de la BTK. En comparaison avec l'ibrutinib, l'acalabrutinib a une concentration médiane inhibitrice IC50 bien plus importante (>1000 nM) et ne présenterait pas d'effet inhibiteur sur l'activité de kinases telles que : ITK, EGFR, ERBB2, ERBB4, JAK3, BLK, FGR, FYN, HCK, LCK, LYN, SRC ou encore YES1 (62). L'acalabrutinib a été évalué dans la LLC en première ligne dans l'essai contrôlé randomisé de phase 3 ELEVATE-TN selon trois bras comparateurs ainsi que dans l'essai randomisé de phase 3 ELEVATE-RR comparant l'ibrutinib à l'acalabrutinib chez des patients atteints de LLC précédemment traités (63,64). D'autres inhibiteurs de BTK de seconde génération sont à un stade plus précoce d'évaluation clinique. Parmi eux on peut citer l'ONO-4059/GS-4059 ou tirabrutinib, le BGB-3111 ou zanubrutinib ou encore le CC-292 ou spebrutinib (65).

#### 1.4.5 Prise en charge du syndrome hémorragique secondaire au traitement par ibrutinib en cas de pathologie hémorragique associée

Les données de la littérature font état d'un grand nombre de patients sous ibrutinib présentant des effets indésirables hémorragiques dans le contexte de LLC. Toutefois, les données concernant les patients atteints de la MWa avec des complications hémorragiques liées au traitement par l'ibrutinib sont rares mais décrites (66). Nous proposons l'illustration de ce travail de thèse par la présentation d'un cas clinique.

Une patiente de 75 ans a été reçue en consultation de suivi d'hématologie clinique au CHU de Lille le 30 Aout 2021 dans le cadre d'une MWa.

Les antécédents de la patiente étaient marqués par un syndrome dépressif, une gonarthrose gauche, et un syndrome hémorragique à type de rectorragies au décours d'une exérèse de polypes coliques. On ne notait pas d'antécédent familial notable. Ses traitements habituels comportaient : amlodipine, vortioxétine, hydroxyzine et cholecalciferol.

La patiente avait été vue initialement en consultation en 2009 pour une élévation de la vitesse de sédimentation révélant un pic monoclonal IgM kappa quantifié à 22 g/L. Il était conclu à une probable M<sub>Wa</sub> et devant le caractère asymptomatique de l'affection il n'avait pas été réalisé d'exploration médullaire et la patiente avait été maintenue en abstention thérapeutique.

Cette patiente a alors été reçue en consultation d'hémostase clinique dans le cadre de son syndrome hémorragique à type de rectorragies sur une exérèse de polypes coliques associé à un allongement du TCA. Les taux de FW (antigène et activité) et de facteur VIII étaient alors dans les limites de la norme.

En 2015, les bilans biologiques de suivi mettent en évidence une progression du composant monoclonal à 50 g/L associée à une anémie à 7g/dL et à une maladie de Willebrand acquise (facteur Willebrand activité à 14%, facteur Willebrand antigène à 15%, *ratio* facteur Willebrand activité/antigène à 0.93). Le diagnostic de M<sub>Wa</sub> est alors confirmé par la réalisation d'un myélogramme retrouvant une infiltration médullaire à 80% par un continuum lympho-plasmocytaire. La recherche de mutation *MYD88* L265P était positive en biologie moléculaire sur le prélèvement médullaire.

La prise en charge thérapeutique comportait deux séances de plasmaphérèse suivies d'un traitement par Dexaméthasone-Rituximab-Cyclophosphamide (6 cycles) permettant l'obtention d'une très bonne réponse partielle avec une bonne tolérance clinique.

En 2021, la patiente présente des signes d'aggravation de sa MWA avec un pic monoclonal IgM kappa quantifié à 40,8 g/L et des critères de traitement sur la réapparition d'une anémie à 9.4 g/dL et d'une maladie de Willebrand acquise (facteur Willebrand activité à 31%, facteur Willebrand antigène à 25%, *ratio* facteur Willebrand activité/antigène à 1.24).

Un traitement de deuxième ligne par l'ibrutinib est initié en janvier 2021, sous couvert d'une prophylaxie anti-infectieuse par cotrimoxazole et valaciclovir.

La patiente est revue en consultation le 30 Aout 2021 dans le cadre du suivi sous traitement. Sur le plan clinique, l'état général était préservé, il n'était pas mis en évidence de syndrome tumoral périphérique, il n'existait pas de syndrome d'insuffisance médullaire notamment pas de syndrome hémorragique. Il n'était pas noté de signe de neuropathie périphérique ou de syndrome d'hyperviscosité plasmatique. Sur le plan cardio-vasculaire, les bruits du cœur étaient réguliers sans souffle, il n'y avait pas de signe d'insuffisance cardiaque. Une hypertension artérielle à 160/70 mmHg était mise en évidence pour des chiffres tensionnels à 140/90 mmHg à domicile.

Sur le plan biologique, le tableau VIII résume les résultats des examens réalisés le 30 Août 2021 soit à 8 mois de l'initiation du traitement par l'ibrutinib ; la figure 19 illustre l'agrégation plaquettaire au collagène et à la convulxine réalisée ce même jour.

**Tableau VIII : Résultats des principaux examens biologiques réalisés 8 mois après l'initiation du traitement par ibrutinib**

[valeurs de référence]

Hémogramme	
Leucocytes	5.5 G/L [4-10]
Hémoglobine	13.2 g/dL [13-17]
Hématocrite	38.1% [40-52]
VGM	95.3 fL [82-98]
CCMH	34.6% [32-36]
Plaquettes	245 G/L [150-400]
Polynucléaires neutrophiles	4.1 G/L [1,5-7]
Polynucléaires éosinophiles	0 [0-0,4]
Polynucléaires basophiles	0 [0-0,1]
<b>Lymphocytes</b>	<b>0,8 G/L [1,5-4]</b>
Monocytes	0.5 G/L [0,2-0,8]
Morphologie érythrocytaire	<i>Morphologie normale</i>
Hémostase générale	
TCA malade	30 sec
TCA témoin	31 sec
Rapport malade/témoin	0.97
TP	100% [>70%]
Fibrinogène (Clauss)	3.5 g/L [2-4]
Facteur VIII chromométrique	149 % [50-150]
Hémostase spécialisée	
Étude des fonctions plaquettaires	
Agrégation plaquettaire spontanée	< 10% <i>Agrégation normale</i>
Agrégation au collagène (collagène HORM, 5 µg/mL)	Latence malade 75 s Latence témoin 24 s Vélocité malade 52%/ 30 s Vélocité témoin 69%/ 30 s Amplitude maximale malade 81% Amplitude maximale témoin 85% <b>Agrégation plaquettaire retardée mais d'amplitude normale</b>
Agrégation au collagène (collagène HORM, 1.25 µg/mL)	Latence malade 140 s Latence témoin 33 s Vélocité malade 46 % / 30 s Vélocité témoin 65 % / 30 s Amplitude maximale malade 87% Amplitude maximale témoin 83% <b>Agrégation plaquettaire retardée mais d'amplitude normale</b>
Agrégation à la convulxine (Pentapharm, 12.5 ng/mL)	Amplitude maximale malade <10% Amplitude maximale témoin 77%

<b>Absence d'agrégation plaquettaire</b>	
Agrégation à la convulxine (Pentapharm, 25 ng/mL)	Amplitude maximale malade 83% Amplitude maximale témoin 77% <i>Agrégation normale</i>
Agrégation à l'ADP (ADP AMAX, 10 µM)	Amplitude maximale malade 81% (irréversible) Amplitude maximale témoin 82% <i>Agrégation normale</i>
Agrégation à l'ADP (ADP AMAX, 7 µM)	Amplitude maximale malade 84% (irréversible) Amplitude maximale témoin 61% <i>Agrégation normale</i>
Agrégation à l'ADP (ADP AMAX, 3 µM)	Amplitude maximale malade 78% (irréversible) Amplitude maximale témoin 39% <i>Agrégation normale</i>
Agrégation à l'acide arachidonique (Acide arachidonique HELENA, 1 mM)	Amplitude maximale malade 87% (irréversible) Amplitude maximale témoin 82% <i>Agrégation normale</i>
Agrégation à la ristocétine (ristocétine ABP, 1.5 mg/mL)	Amplitude maximale malade 91% (irréversible) Amplitude maximale témoin 89% <i>Agrégation normale</i>
Agrégation à la ristocétine (ristocétine ABP, 0.75 mg/mL)	Amplitude maximale malade <10% (irréversible) Amplitude maximale témoin <10% <i>Agrégation normale</i>

#### Interprétation biologique

- *Agrégation normale en réponse aux agonistes testés à l'exception du collagène 5 et 1.25 µg/ml (agrégation retardée).*
- *Agrégation nulle en réponse à la convulxine 12.5 ng/ml, normale à la convulxine 25 ng/ml.*
- *Profil en faveur d'un défaut qualitatif des récepteurs GPVI - compatible avec la prise d'Ibrutinib.*

#### **Cytométrie en flux**

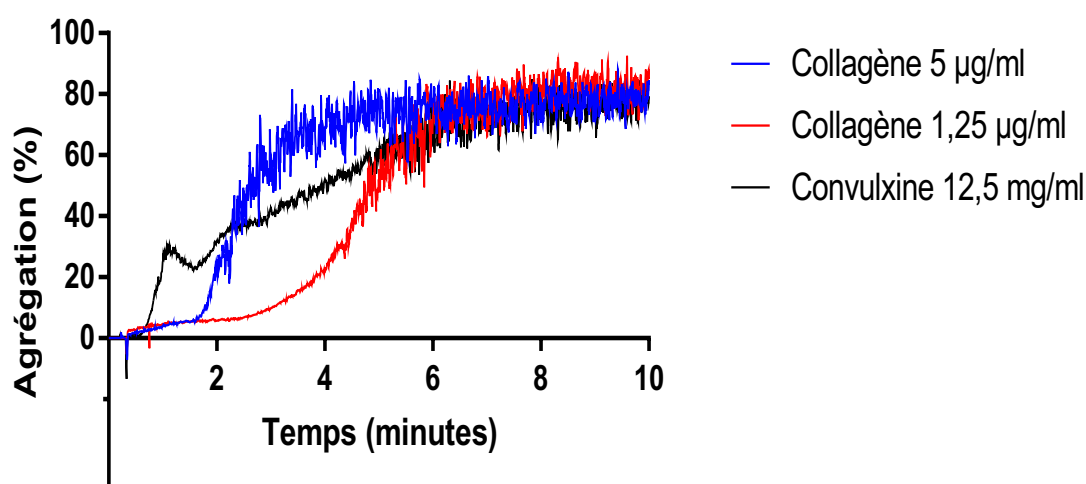
GPVI 4400 sites antigéniques / plaquette  
[3300-4100]

#### **Etude du facteur Willebrand**

VWF:Ag	120% [50-150]
VWF:Act/Ag	107% [50-150]
Ratio (activité VWF:GPIbM/VWF:Ag)	0.89
VWF:CB (liaison au collagène)	127% [50-150]
Ratio (VWF:CB/VWF:Ag)	1.05



Étude des multimères du facteur Willebrand plasmatique	Profil multimérique normal
<b>Électrophorèse des protéines sériques</b>	
Sérumalbumine	42.6 g/L [38-47.6]
Alpha 1 globulines	2.7 g/L [2.1-3.5]
Alpha 2 globulines	5.5 g/L [5.1-8.5]
<b>Bétaglobulines</b>	<b>5.7 g/L [6.0-9.4]</b>
Gammaglobulines	10.3 g/L [8.0-13.5]
<b>Pic monoclonal</b>	<b>9.0 g/L</b>
<b>Interprétation biologique</b>	Aspects électrophorétique et immunoélectrophorétique d'une dysglobulinémie monoclonale à IgM kappa
<b>Biologie moléculaire des hémopathies malignes</b>	
Recherche de la mutation MYD88 L265P (c.794 T>C) (PCR digitale QX200 BioRad)	Négatif sur prélèvement sanguin (Limite de détection : 0.1% d'allèle muté)

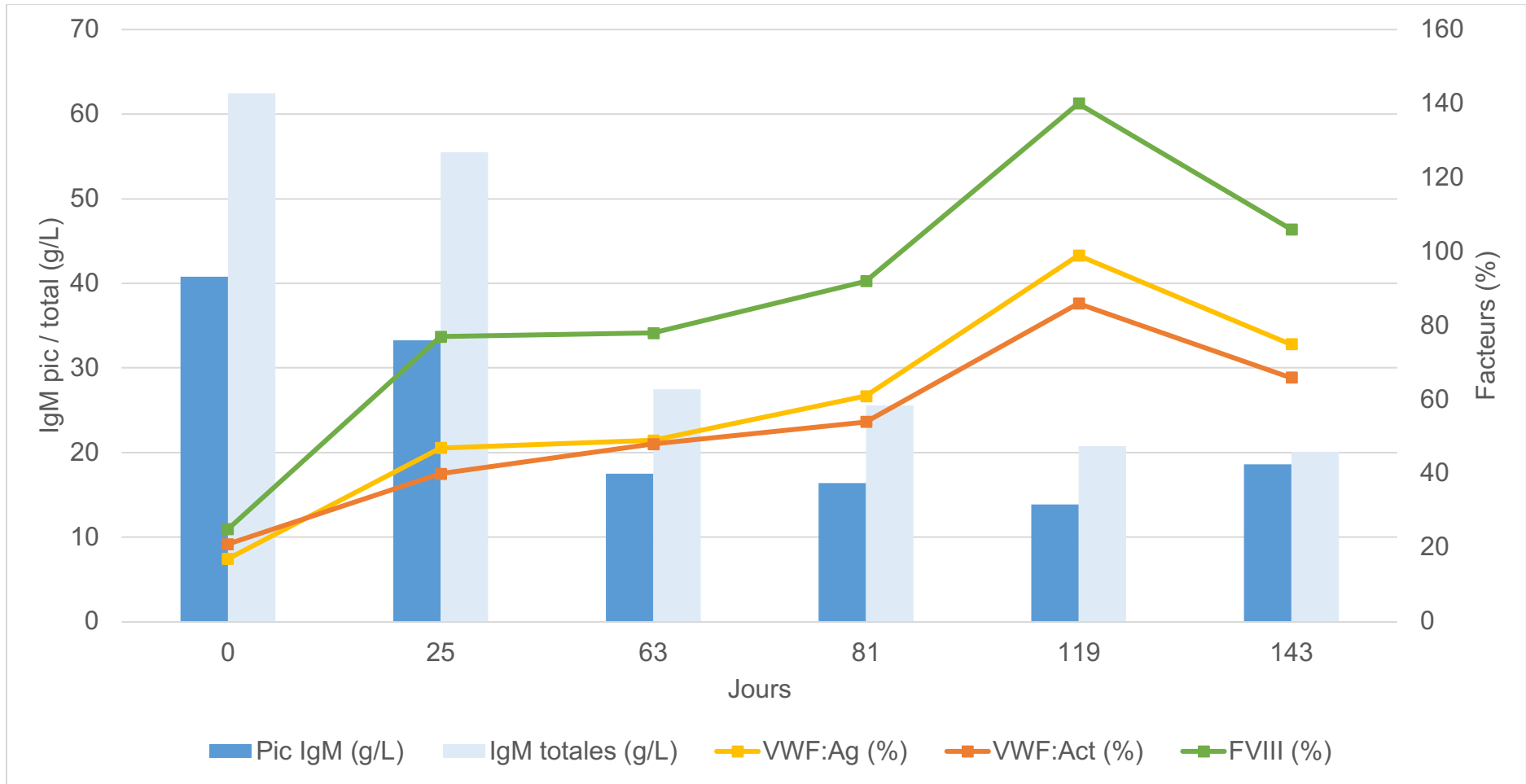


**Figure 19 : Agrégation plaquettaire en réponse au collagène et à la convulxine**

Les examens biologiques objectivent une lymphopénie à 0.8 G/L, la numération formule sanguine est par ailleurs normale. Les tests globaux d'hémostase sont normaux, de même que le FVIII chronométrique. L'agrégation des plaquettes en réponse au collagène 5 µg/mL et au collagène 1.25 µg/mL est retardée mais d'amplitude normale. L'agrégation plaquettaire à la convulxine 12.5 ng/mL est nulle.

En revanche, l'agrégation plaquettaire à l'ADP, à l'acide arachidonique et à la ristocétine aux concentrations usuelles utilisées au laboratoire étaient normales. Le profil d'expression de la GPVI à la surface des plaquettes de la patiente était normal. L'étude du facteur Willebrand était normale pour les examens réalisés. L'électrophorèse des protéines sériques montre un pic monoclonal IgM kappa persistant à 9.0 g/L. Enfin la recherche de la mutation *MYD88* L265P sur prélèvement sanguin était négative.

La cinétique de réponse de la patiente au traitement par l'ibrutinib avec les examens biologiques réalisés depuis sa rechute sont présentés à la figure 20.



**Figure 20 : Réponse biologique sous traitement par l'ibrutinib**

## DISCUSSION

L'ibrutinib est un médicament améliorant la survie des patients atteints d'hémopathies lymphoïdes B. La faible fréquence et gravité des effets indésirables liés à ce médicament en font une molécule dont l'intérêt est toujours d'actualité. Bien que l'affinité de l'ibrutinib envers la BTK soit importante, il demeure des effets hors cible révélant une spécificité imparfaite de cette molécule puisqu'elle exerce un effet inhibiteur sur d'autres protéines telles que l'EGFR, ITK, JAK3 et les kinases de la famille Tec (35,67). Les mécanismes à l'origine des complications hémorragiques et de l'effet inhibiteur de l'ibrutinib sur les fonctions plaquettaires ont été partiellement décrits. Les données de la littérature corroborent nos investigations concernant le cas de la patiente présenté dans ce manuscrit. En effet l'agrégation plaquettaire au collagène est impactée chez cette patiente traitée par l'ibrutinib. Toutefois, les prémices de nos investigations ne nous permettent pas à ce jour de confirmer un impact sur la baisse d'expression membranaire de récepteurs plaquettaires tels que le complexe GPIb-IX-V, la GPVI, CLEC-2 et l'intégrine  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ . Des investigations complémentaires sont nécessaires à la compréhension des effets de l'ibrutinib sur la fonction plaquettaire. Enfin, la baisse du pic monoclonal IgM kappa de la patiente, responsable du déficit acquis en FW est franche mais l'immunoglobuline monoclonale reste dosable (nadir à 20 g/L). Nous pouvons imaginer que l'ibrutinib exerce d'autres effets que ceux permettant la baisse de l'immunoglobuline M et en conséquence la disparition de la maladie de Willebrand acquise. L'équipe de Huang et ses collègues montre en effet *in vitro* que l'ibrutinib, bien qu'en diminuant le pool de mégacaryocytes, favorise la formation de pro-plaquettes en aidant à la différenciation des mégacaryocytes (68). Concernant l'association de la maladie de Willebrand avec la

MW<sub>a</sub>, elle n'est pas rare puisqu'une maladie de Willebrand acquise est décrite chez 13% des patients atteints de MW<sub>a</sub> et à l'inverse 2 à 4% des patients qui présentent une maladie de Willebrand acquise ont une MW<sub>a</sub>. Le déficit acquis en FW serait lié à l'état d'hyperviscosité présent chez les patients atteints de MW<sub>a</sub> augmentant les forces de cisaillement et entraînant une diminution des multimères de haut poids moléculaire du FW (69). L'utilisation d'ibrutinib dans ce contexte de MW<sub>a</sub> et de maladie de Willebrand acquise n'a par contre été que très rarement rapportée dans la littérature. Seulement une dizaine de cas sont rapportés à notre connaissance et un seul cas publié très récemment décrit la cinétique d'évolution du taux de facteur Willebrand (66). Dans ce dernier, le taux de FW se normalise en moins de 2 mois en parallèle de la diminution du pic d'IgM alors que pour notre patiente nous observons une baisse rapide du pic d'IgM (dans les 2 mois qui suivent l'initiation du traitement) et la remontée du taux de FW est plus lente (réponse partielle à 4 mois). Des études sur des cohortes plus importantes de patients seraient intéressantes à mener pour mieux appréhender ces cinétiques.

Certains auteurs suggèrent une diminution d'expression membranaire à la surface plaquettaire du complexe GPIb-IX-V et de l'intégrine  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  sous l'effet de l'ibrutinib, nous n'avons pas pu mettre en évidence de diminution de cette expression par cytométrie en flux chez une autre patiente également traitée par l'ibrutinib (données non présentées) (35). Ce résultat devra être confirmé, l'observance thérapeutique de la patiente devra être vérifiée ainsi que le temps entre la prise du médicament et le prélèvement sanguin en consultation (demi-vie courte de l'ibrutinib).

En résumé, l'action de l'ibrutinib sur les fonctions plaquettaires semble provoquer une dysfonction de trois principaux récepteurs membranaires à savoir : le complexe GPIb-IX-V, la GPVI et CLEC-2 (37).

Bien que la place de l'ibrutinib soit établie et notamment dans le traitement de la LLC, un effet synergique de ce médicament en combinaison avec d'autres agents anti-cancéreux est à prendre en compte particulièrement lors de résistances au traitement. Les mutations du gène *BTK* modifiant la cystéine 481 de la BTK ainsi que celles du domaine C2 de la protéines codée par le gène *PLCG2* sont associées à des résistances au traitement par l'ibrutinib (70).

Les combinaisons thérapeutiques incluant l'ibrutinib dans les cycles de traitement semblent être efficaces dans le traitement des hémopathies lymphoïdes B, notamment dans la LLC. Cependant des données à plus long terme sont attendues, notamment afin d'évaluer la possibilité d'arrêter l'ibrutinib lorsque le contrôle de la maladie est suffisant. Également une évaluation des toxicités à long terme sera capitale afin d'envisager un *switch* éventuel vers une autre classe thérapeutique telle que les inhibiteurs de BCL-2 si la toxicité s'avérait trop délétère pour le patient.

L'étude randomisée de phase 3 ELEVATE-RR évaluant l'ibrutinib *versus* l'acalabrutinib chez des patients antérieurement traités pour une LLC en rechute ou réfractaires montre une baisse d'incidence pour la FA induite dans le bras acalabrutinib. Bien qu'il y ait moins de saignements tous types confondus dans le bras acalabrutinib, le nombre de saignements de gravité majeure reste similaire dans les deux bras. La meilleure spécificité de l'acalabrutinib semble donc apporter une baisse de toxicité de ce médicament en comparaison avec l'ibrutinib (64).

L'avenir de la prise en charge des SLP B dont l'indication à un inhibiteur de BTK sera de choisir quel inhibiteur est le plus pertinent et pendant quelle durée le patient devra recevoir le traitement. Associé à ces inhibiteurs de BTK de première ou seconde génération, il pourra aussi être évalué la possibilité d'utiliser des inhibiteurs de BCL-2

de seconde génération seuls ou en association avec un inhibiteur de BTK en prenant compte les toxicités de ces traitements en combinaison ou de manière consécutive.

De nombreux traitement anti-néoplasiques en hématologie ont été évalués quant à leur possible application dans le traitement des immuno-thromboses consécutives à la COVID-19 (« *Coronavirus Disease-2019* ») (71). Par son inhibition sur la synthèse de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 1 beta, l'interleukine 6, l'interleukine 10 ou encore le TNf alpha (*tumor necrosis factor alpha*), l'ibrutinib pourrait être intéressant dans la gestion de l'orage cytokinique dans la COVID-19 (72). Enfin, certains auteurs proposent l'ibrutinib comme traitement d'intérêt dans la prise en charge de la thrombopénie immunologique induite par les vaccins anti-Sars-CoV-2. (*VITT* pour *Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia*). En effet, à faible dose son action d'inhibition sur l'agrégation plaquettaire associée à son effet sur les populations cellulaires B exprimant la BTK pourrait avoir un intérêt dans cette indication (73). Dans le cadre des thromboses consécutives à la thrombopénie induite par l'héparine, certaines équipes proposent également des applications de l'ibrutinib pour des raisons similaires.

## CONCLUSION

La place de l'ibrutinib comme molécule de choix dans le traitement des syndromes lymphoprolifératifs B est établie. Il est nécessaire d'évaluer la balance bénéfices-risques chez les patients qui présenteraient une indication pour ce traitement au regard des effets indésirables de la molécule. Bien qu'il existe une augmentation du risque hémorragique par ce traitement, le nombre d'évènements hémorragiques graves reste faible. L'ibrutinib pourrait avoir des applications dans d'autres pathologies, toutefois sa place dans ces indications reste à définir. La compréhension des mécanismes à l'origine de l'effet inhibiteur de l'ibrutinib sur la fonction plaquettaire s'affine, elle n'est toutefois pas entièrement comprise. L'arrivée prochaine sur le marché des inhibiteurs de BTK de seconde génération, plus spécifiques et donc apportant peu d'effets indésirables est en cours d'évaluation et de validation.



## PERSPECTIVES

Il serait intéressant d'approfondir ce travail de thèse afin de compléter notre compréhension des mécanismes sous-tendant l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ibrutinib. Il demeure des résultats à confirmer, notamment du point de vue de la baisse d'expression à la surface plaquettaire (ou « *shedding* ») du complexe GPIb-IX-V ainsi que de l'intégrine  $\alpha\text{IIb}\beta_3$ . Une cinétique d'inhibition de l'ibrutinib sur la dynamique d'expression des récepteurs plaquettaires serait intéressante afin également de mettre en évidence les mécanismes conduisant au retard de l'action de la GPVI. Enfin, l'arrivée prochaine des inhibiteurs de BTK de seconde génération devrait nous permettre d'affiner notre compréhension du rôle capital de la BTK au sein de la signalisation plaquettaire.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*. 6 août 2015;126(6):739-45.
2. Troussard X, Mounier M, Cornet É, Maynadié M. Épidémiologie des syndromes lymphoprolifératifs chroniques B. *Rev Francoph Lab*. mai 2021;2021(532):26-31.
3. Charalambous A, Schwarzbich M-A, Witzens-Harig M. Ibrutinib. In: Martens UM, éditeur. *Small Molecules in Hematology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cité 22 juill 2021]. p. 133-68. (Recent Results in Cancer Research; vol. 212). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-91439-8\\_7](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-91439-8_7)
4. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primer*. 21 déc 2017;3(1):16096.
5. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 12 mai 2011;117(19):5019-32.
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
7. Köhnke T, Wittmann VK, Bücklein VL, Lichtenegger F, Pasalic Z, Hiddemann W, et al. Diagnosis of CLL revisited: increased specificity by a modified five-marker scoring system including CD200. *Br J Haematol*. nov 2017;179(3):480-7.
8. D'Arena G, Vitale C, Rossi G, Coscia M, Omedè P, D'Auria F, et al. CD200

included in a 4-marker modified Matutes score provides optimal sensitivity and specificity for the diagnosis of chronic lymphocytic leukaemia. *Hematol Oncol*. août 2018;36(3):543-6.

9. Binet JL, Auquier A, Colona P, Oberling F, Thomas M, Lesty C, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *48(1):9*. 1981.

10. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.

11. Goldin LR, Bjorkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 1 mai 2009;94(5):647-53.

12. Rebora P, Lee M, Czene K, Valsecchi MG, Reilly M. High risks of familial chronic lymphatic leukemia for specific relatives: signposts for genetic discovery? *Leukemia*. nov 2012;26(11):2419-21.

13. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 30 août 2012;367(9):826-33.

14. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer*. déc 2018;17(1):57.

15. Hendriks RW, Yuvaraj S, Kil LP. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. *Nat Rev Cancer*. avr 2014;14(4):219-32.

16. 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.* 20 juill 2010;107(29):13075-80.
17. 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.* 15 janv 2007;2(1):58-61.
18. de Zwart L, Snoeys J, De Jong J, Sukbuntherng J, Mannaert E, Monshouwer M. Ibrutinib Dosing Strategies Based on Interaction Potential of CYP3A4 Perpetrators Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. *Clin Pharmacol Ther.* nov 2016;100(5):548-57.
19. Scheers E, Leclercq L, de Jong J, Bode N, Bockx M, Laenen A, et al. Absorption, Metabolism, and Excretion of Oral <sup>14</sup>C Radiolabeled Ibrutinib: An Open-Label, Phase I, Single-Dose Study in Healthy Men. *Drug Metab Dispos.* févr 2015;43(2):289-97.
20. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, Kampf C, Djureinovic D, Odeberg J, et al. Analysis of the Human Tissue-specific Expression by Genome-wide Integration of Transcriptomics and Antibody-based Proteomics. *Mol Cell Proteomics.* févr 2014;13(2):397-406.
21. Ysebaert L. Effets indésirables de l'idélalisib et de l'ibrutinib : quelques connaissances, beaucoup de questions.... *Correspondances en Onco-Hématologie - Vol. X - n° 3 - mai-juin 2015.*
22. Lasica M, Tam CS. Management of Ibrutinib Toxicities: a Practical Guide. *Curr Hematol Malig Rep.* juin 2020;15(3):177-86.

23. Kaptein A, de Bruin G, Emmelot-van Hoek M, van de Kar B, de Jong A, Gulrajani M, et al. Potency and Selectivity of BTK Inhibitors in Clinical Development for B-Cell Malignancies. *Blood*. 29 nov 2018;132(Supplement 1):1871-1871.
24. Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. *EMC - Hématologie*. janv 2006;1(1):1-19.
25. Antoine Rauch, Tiffany Pascreau, Sophie Susen, Dominique Lasne. Physiologie de l'hémostase. In: *Physiologie humaine appliquée*. 2ème édition. Arnette; 2017.
26. Exploration de l'hémostase primaire. *EMC - Hématologie* 2015;10(1):1-7.
27. Stalker TJ, Newman DK, Ma P, Wannemacher KM, Brass LF. Platelet Signaling. In: Gresele P, Born GVR, Patrono C, Page CP, éditeurs. *Antiplatelet Agents* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [cité 20 juill 2021]. p. 59-85. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 210). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-29423-5\\_3](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-29423-5_3)
28. van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. mars 2019;16(3):166-79.
29. Clemetson JM, Polgar J, Magnenat E, Wells TNC, Clemetson KJ. The Platelet Collagen Receptor Glycoprotein VI Is a Member of the Immunoglobulin Superfamily Closely Related to Fc $\alpha$ R and the Natural Killer Receptors. *J Biol Chem*. oct 1999;274(41):29019-24.
30. Schmaier AA, Zou Z, Kazlauskas A, Emert-Sedlak L, Fong KP, Neeves KB, et al. Molecular priming of Lyn by GPVI enables an immune receptor to adopt a hemostatic role. *Proc Natl Acad Sci*. 15 déc 2009;106(50):21167-72.

31. Zheng TJ, Lofurno ER, Melrose AR, Lakshmanan HHS, Pang J, Phillips KG, et al. Assessment of the effects of Syk and BTK inhibitors on GPVI-mediated platelet signaling and function. *Am J Physiol-Cell Physiol*. 1 mai 2021;320(5):C902-15.
32. Payrastre B, Ribes A. Low-dose Btk inhibitors: an 'aspirin' of tomorrow? *Haematologica*. 1 janv 2021;106(1):2-4.
33. Vitale C, Burger JA. Chronic lymphocytic leukemia therapy: new targeted therapies on the way. *Expert Opin Pharmacother*. 23 mai 2016;17(8):1077-89.
34. Nicolson PLR, Hughes CE, Watson S, Nock SH, Hardy AT, Watson CN, et al. Inhibition of Btk by Btk-specific concentrations of ibrutinib and acalabrutinib delays but does not block platelet aggregation mediated by glycoprotein VI. *Haematologica*. déc 2018;103(12):2097-108.
35. Dobie G, Kuriri FA, Omar MMA, Alanazi F, Gazwani AM, Tang CPS, et al. Ibrutinib, but not zanubrutinib, induces platelet receptor shedding of GPIb-IX-V complex and integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 in mice and humans. 2019;3(24):14.
36. Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, McCarty OJT, Danilov AV, DeLoughery TG. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost*. mai 2017;15(5):835-47.
37. Nicolson PLR, Nock SH, Hinds J, Garcia-Quintanilla L, Smith CW, Campos J, et al. Low-dose Btk inhibitors selectively block platelet activation by CLEC-2. *Haematologica*. 16 janv 2020;106(1):208-19.
38. Dmitrieva EA, Nikitin EA, Ignatova AA, Vorobyev VI, Poletaev AV, Seregina EA, et al. Platelet function and bleeding in chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma patients on ibrutinib. *J Thromb Haemost*. oct 2020;18(10):2672-84.

39. Bye AP, Unsworth AJ, Desborough MJ, Hildyard CAT, Appleby N, Bruce D, et al. Severe platelet dysfunction in NHL patients receiving ibrutinib is absent in patients receiving acalabrutinib. *Blood Adv.* 12 déc 2017;1(26):2610-23.
40. Kazianka L, Drucker C, Skrabs C, Thomas W, Melchardt T, Struve S, et al. Ristocetin-induced platelet aggregation for monitoring of bleeding tendency in CLL treated with ibrutinib. *Leukemia.* mai 2017;31(5):1117-22.
41. Lipsky AH, Farooqui MZH, Tian X, Martyr S, Cullinane AM, Nghiem K, et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica.* 1 déc 2015;100(12):1571-8.
42. Denzinger V, Busygina K, Jamasbi J, Pekrul I, Spannagl M, Weber C, et al. Optimizing Platelet GPVI Inhibition versus Haemostatic Impairment by the Btk Inhibitors Ibrutinib, Acalabrutinib, ONO/GS-4059, BGB-3111 and Evobrutinib. *Thromb Haemost.* mars 2019;119(03):397-406.
43. 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.* 17 juill 2014;371(3):213-23.
44. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 17 déc 2015;373(25):2425-37.
45. Wang J, Zhao A, Zhou H, Zhu J, Niu T. Risk of Bleeding Associated With Ibrutinib in Patients With B-Cell Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 20 nov 2020;11:580622.

46. Pellegrini L, Novak U, Andres M, Suter T, Nagler M. Risk of bleeding complications and atrial fibrillation associated with ibrutinib treatment: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* mars 2021;159:103238.
47. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol.* févr 2016;17(2):200-11.
48. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *2015;125(16):10.*
49. Brown JR, Moslehi J, Ewer MS, O'Brien SM, Ghia P, Cymbalista F, et al. Incidence of and risk factors for major haemorrhage in patients treated with ibrutinib: An integrated analysis. *Br J Haematol.* févr 2019;184(4):558-69.
50. Ysebaert L, Payrastre B, Sié P. Management of bleedings and prevention recommendations in patients taking ibrutinib for lymphoma therapy. *Hématologie.* juill 2015;21(4):230-3.
51. 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.* 9 avr 2015;372(15):1430-40.
52. UK CLL Forum. Ibrutinib for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a UK and Ireland analysis of outcomes in 315 patients. *Haematologica.* 1 déc 2016;101(12):1563-72.



53. Brown JR. How I treat CLL patients with ibrutinib. *Blood*. 25 janv 2018;131(4):379-86.
54. Hampel PJ, Cherng H-JJ, Call TG, Ding W, Khanlari M, McPhail ED, et al. Incidental Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia patients during temporary interruption of ibrutinib. *Blood Adv*. 22 sept 2020;4(18):4508-11.
55. Stephens DM, Byrd JC. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 21 mars 2019;133(12):1298-307.
56. Busygina K, Jamasbi J, Seiler T, Deckmyn H, Weber C, Brandl R, et al. Oral Bruton tyrosine kinase inhibitors selectively block atherosclerotic plaque-triggered thrombus formation in humans. *Blood*. 14 juin 2018;131(24):2605-16.
57. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Circulation*. 2002;420:7.
58. 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*. nov 2016;175(3):462-6.
59. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest*. févr 2010;137(2):263-72.
60. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 9 oct 2014;124(15):2450-8.
61. Boriani G, Corradini P, Cuneo A, Falanga A, Foà R, Gaidano G, et al. Practical management of ibrutinib in the real life: Focus on atrial fibrillation and bleeding. *Hematol Oncol*. oct 2018;36(4):624-32.

62. 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*. 28 janv 2016;374(4):323-32.
63. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. avr 2020;395(10232):1278-91.
64. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 26 juill 2021;JCO.21.01210.
65. Wu J, Zhang M, Liu D. Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. *J Hematol Oncol*. déc 2016;9(1):21.
66. Poza M, Íñiguez R, Zamanillo I, Redondo S, Alonso R, Martínez-López J, et al. Ibrutinib effect in acquired von Willebrand syndrome secondary to Waldenström macroglobulinemia. *Ther Adv Hematol*. janv 2021;12:204062072110393.
67. Tullemans BME, Heemskerk JWM, Kuijpers MJE. Acquired platelet antagonism: off-target antiplatelet effects of malignancy treatment with tyrosine kinase inhibitors. *J Thromb Haemost*. sept 2018;16(9):1686-99.
68. Huang J, Huang S, Ma Z, Lin X, Li X, Huang X, et al. Ibrutinib Suppresses Early Megakaryopoiesis but Enhances Proplatelet Formation. *Thromb Haemost*. févr 2021;121(02):192-205.
69. Hivert B, Caron C, Petit S, Charpy C, Fankam-Siaka C, Lecocq S, et al. Clinical

and prognostic implications of low or high level of von Willebrand factor in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 18 oct 2012;120(16):3214-21.

70. Jones D, Woyach JA, Zhao W, Caruthers S, Tu H, Coleman J, et al. PLCG2 C2 domain mutations co-occur with BTK and PLCG2 resistance mutations in chronic lymphocytic leukemia undergoing ibrutinib treatment. *Leukemia*. juill 2017;31(7):1645-7.

71. Jacobs CF, Eldering E, Kater AP. Kinase inhibitors developed for treatment of hematologic malignancies: implications for immune modulation in COVID-19. *Blood Adv*. 9 févr 2021;5(3):913-25.

72. Treon SP, Castillo JJ, Skarbnik AP, Soumerai JD, Ghobrial IM, Guerrero ML, et al. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19–infected patients. *Blood*. 21 mai 2020;135(21):1912-5.

73. von Hundelshausen P, Lorenz R, Siess W, Weber C. Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT): Targeting Pathomechanisms with Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors. *Thromb Haemost*. 13 avr 2021;a-1481-3039.

**AUTEUR : Nom : BRAEM-BUTELET**

**Prénom : Alexandre**

**Date de soutenance : 11 Octobre 2021**

**Titre de la thèse :** Impact d'un traitement par l'ibrutinib sur les fonctions plaquettaires et le risque hémorragique chez les patients traités pour une hémopathie lymphoïde B.

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement :** *Hémostase - Hématologie*

**DES + spécialité :** *DES de Biologie Médicale*

**Mots-clés :** Ibrutinib, tyrosine kinase de Bruton, syndromes lymphoprolifératifs B, plaquettes, hémostase primaire.

**Résumé :**

L'ibrutinib est un inhibiteur de BTK de première génération améliorant la survie des patients dans de nombreuses hémopathies lymphoïdes B. Ce médicament inhibe le processus néoplasique par l'abolition du signal BTK-dépendant nécessaire à la survie des cellules dans ces hémopathies. L'ibrutinib est responsable d'une augmentation du risque hémorragique, seul ou en combinaison à d'autres traitements anti-cancéreux. Un nombre non-négligeable d'effets hors-cible de l'ibrutinib sur d'autres populations cellulaires est à prendre en considération, notamment concernant le risque hémorragique, de fibrillation atriale, d'infections ou encore d'arthralgies. L'inhibition de la fonction plaquettaire par ce traitement est à ce jour partiellement comprise. Le complexe GPIb-IX-V, la GPVI et le récepteur CLEC-2 ont le point commun de partager la BTK dans leur transduction du signal intracellulaire, le traitement par l'ibrutinib altère ce signal provoquant une dysfonction de ces récepteurs à l'origine du risque hémorragique. Le maniement de cette molécule est à confronter aux comorbidités des patients ainsi qu'à la réponse clinico-biologique attendue pour ce traitement. L'arrivée sur le marché des inhibiteurs de BTK de seconde génération, présentant une meilleure spécificité et donc de moindres effets hors-cible, est en cours d'évaluation en France. D'après les données internationales, ces traitements seraient moins toxiques notamment du point de vue du risque hémorragique global.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeure Sophie SUSEN**

**Assesseurs : Docteur Salomon MANIER, Docteure Marie de CHARETTE de la CONTRIE**

**Directeur de thèse : Professeure Annabelle DUPONT**