



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 POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 11 Octobre 2021

par **Alexandre BRAEM-BUTELET**

Présidente : **Professeure Sophie SUSEN**

Asseseurs : **Docteur Salomon MANIER et Docteure Marie de CHARETTE de la CONTRIE**

Directrice de thèse : **Professeure Annabelle DUPONT**

Conflits d'intérêts

Rien à déclarer

SOMMAIRE

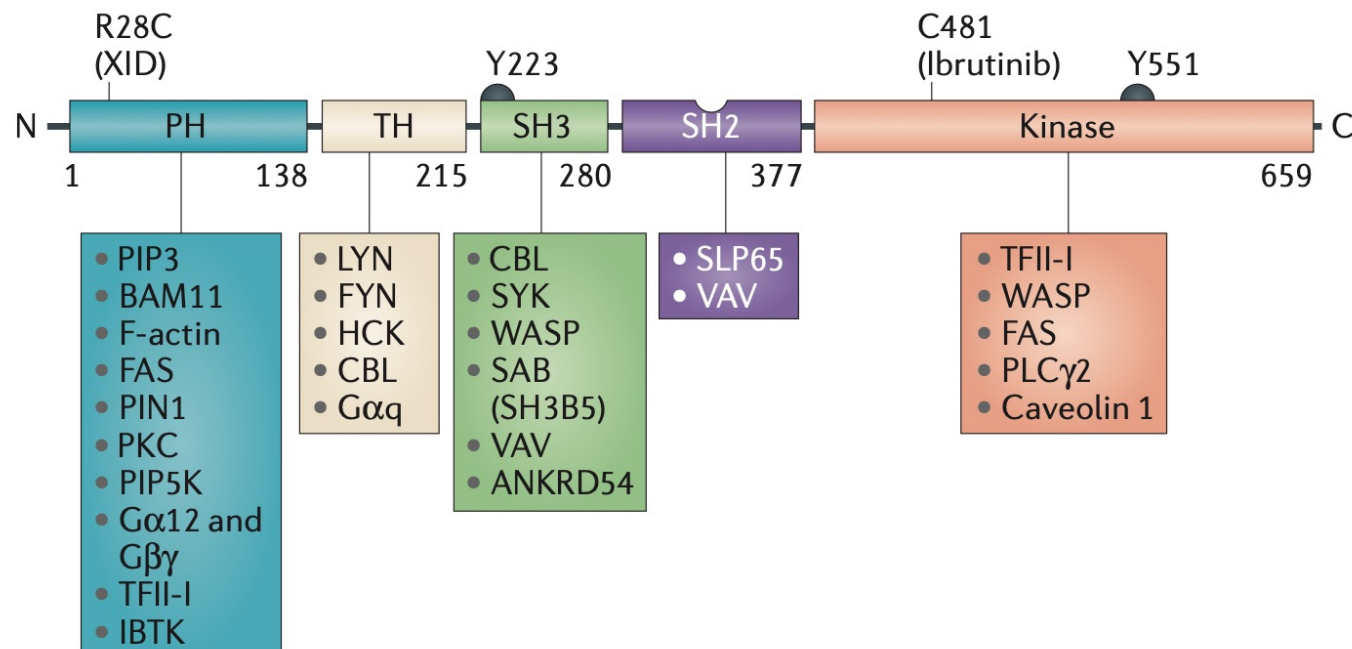
- **Tyrosine kinase de *Bruton*** : une cible dans le traitement de syndromes lymphoprolifératifs B
- **Hémostase primaire** :
impact de l'ibrutinib sur les fonctions plaquettaires
- **Manifestations hémorragiques sous ibrutinib** : gestion du risque
- **Données de la littérature et expérience Lilloise** : à propos d'un cas
- **Discussion**
- **Conclusion**

Tyrosine kinase de *Bruton*

Une cible dans le traitement de syndromes lymphoprolifératifs B

Tyrosine kinase de *Bruton* (BTK)

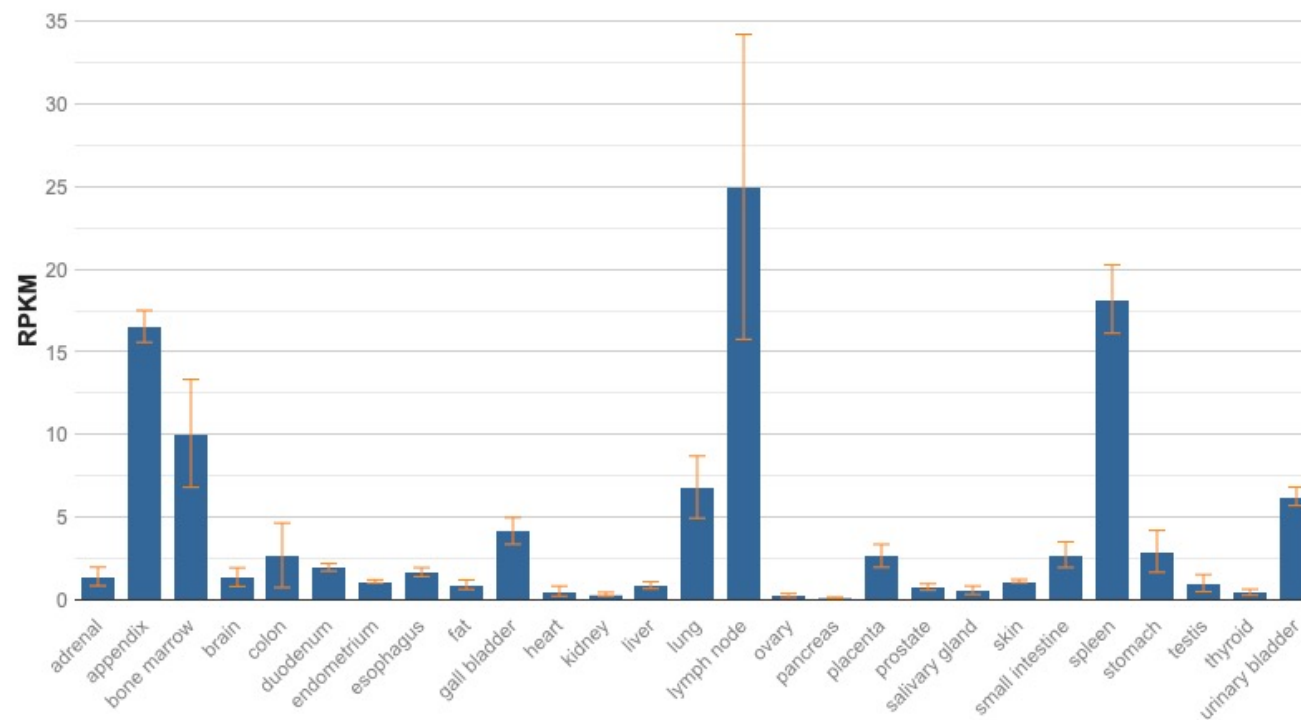
BTK – Structure et fonction



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

Tyrosine kinase de *Bruton* (BTK)

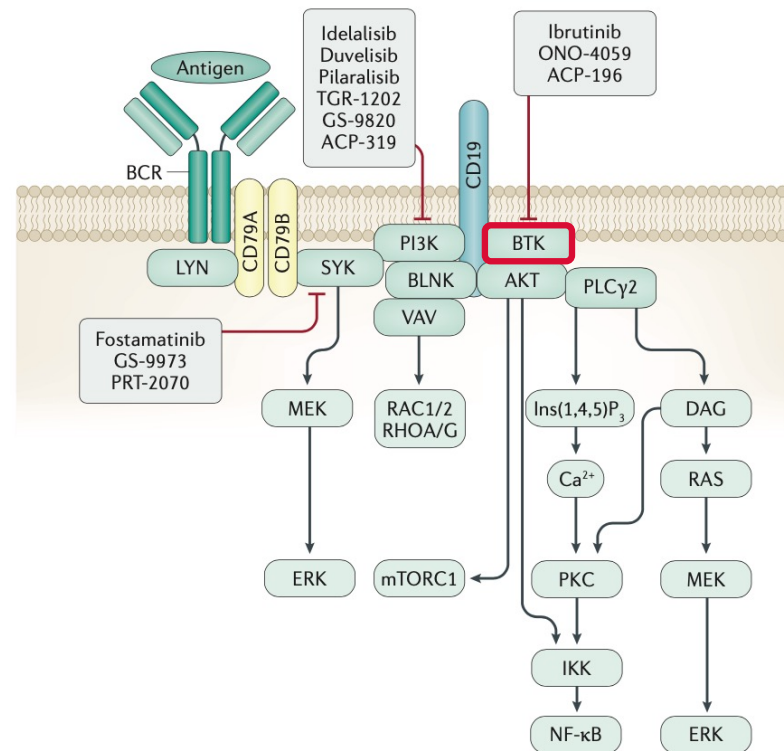
BTK – Expression cellulaire (ARNm)



D'après Gene database (NCBI) consulté en ligne le 01/08/2021

Protéine exprimée au sein de divers tissus humains

BTK – Cible thérapeutique

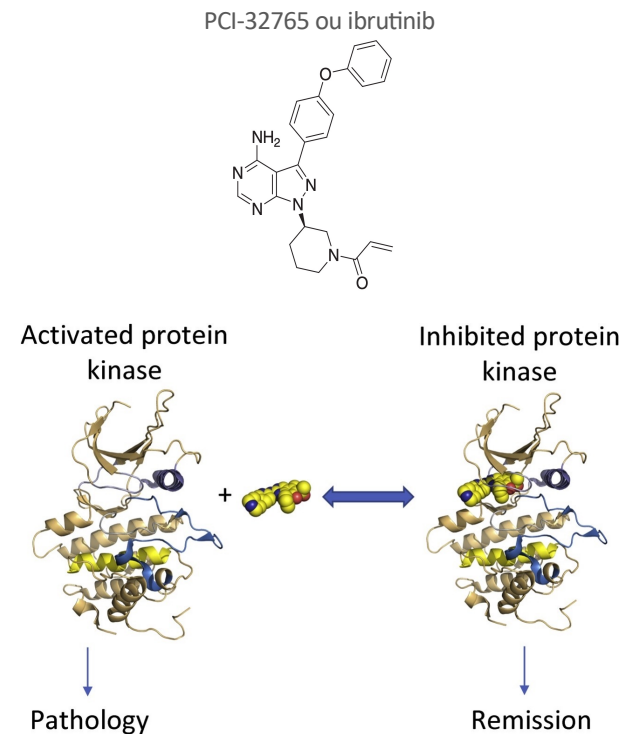


Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primer*. 21 déc 2017;3(1):16096.

L'ibrutinib : inhibiteur de la tyrosine kinase BTK

Pharmacologie – Caractéristiques du médicament

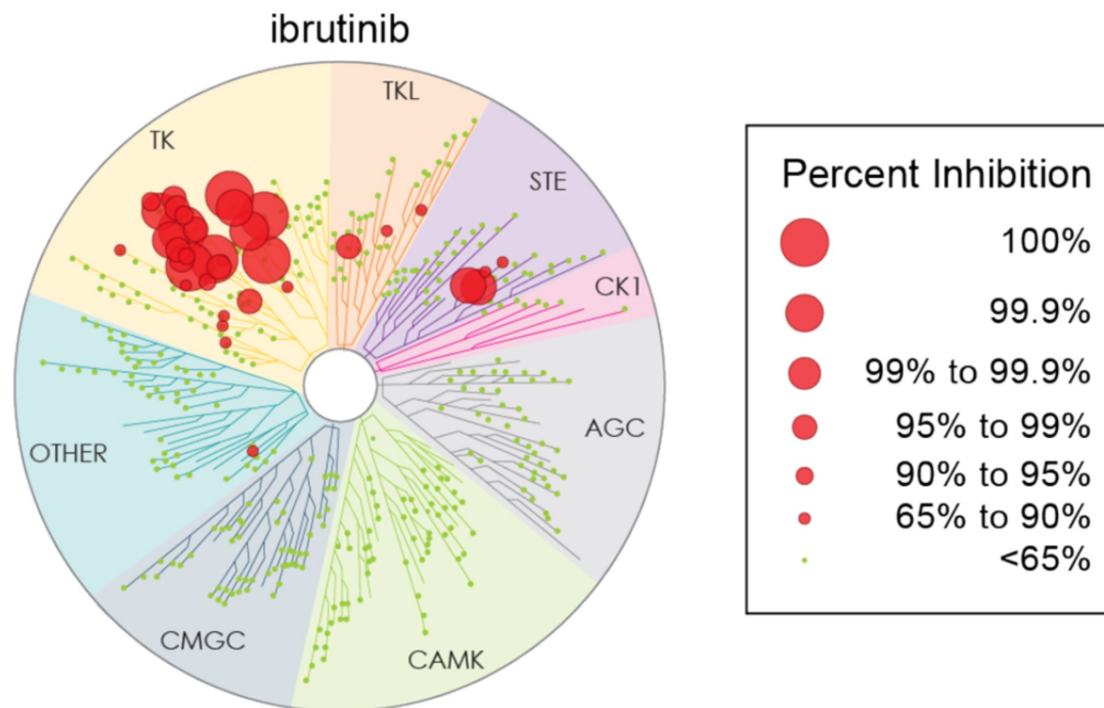
- Inhibiteur irréversible de BTK
- IC_{50} : 0.5 nM
- Tmax médian : 1 à 2 heures
- Liaison covalente : cystéine 481 (ATP)
- Métabolisme hépatique (CYP 3A4)
- Métabolite actif : PCI-47227
- Demi-vie : 4 à 13 heures
- Excrétion fécale (> 90%)



Roskoski R Jr. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. *Pharmacol Res.* 2019 Jun;144:19-50. doi: 10.1016/j.phrs.2019.03.006. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30877063.
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.

Ibrutinib et kinome

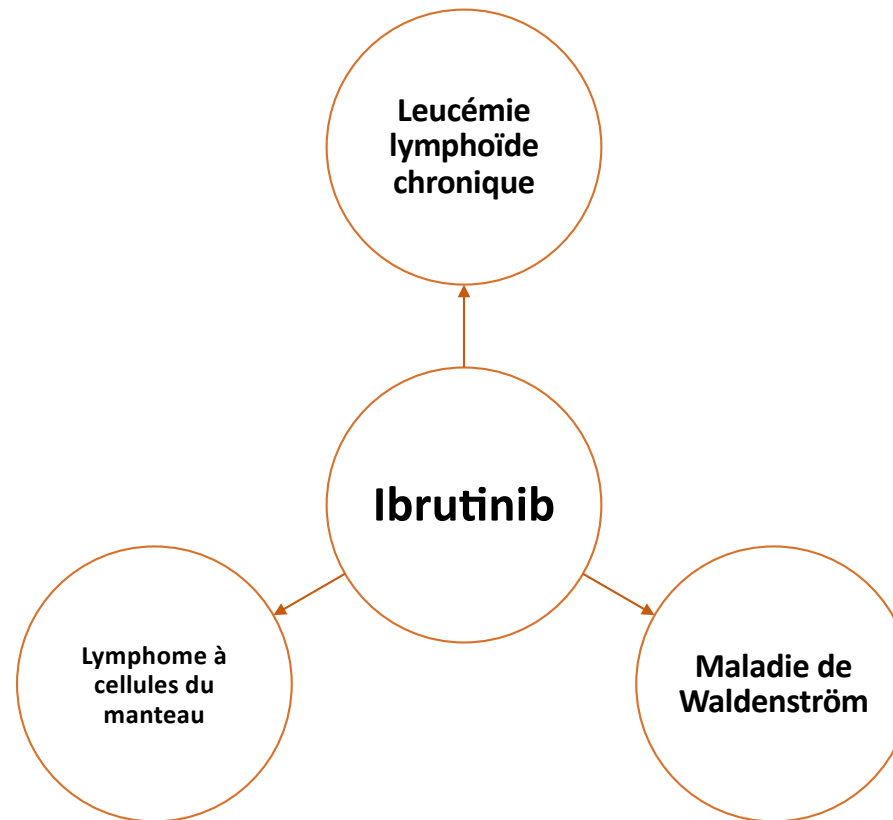
Effets *off-traget* – profil de sélectivité et conséquences sur le kinome



Potency and Selectivity of BTK Inhibitors in Clinical Development for B-Cell Malignancies. Blood. 29 nov 2018;132 (Supplement 1):1871-1871.

Ibrutinib et syndromes lymphoprolifératifs B

SLP B – AMM en France en 2021 (hors ATU et essais cliniques)

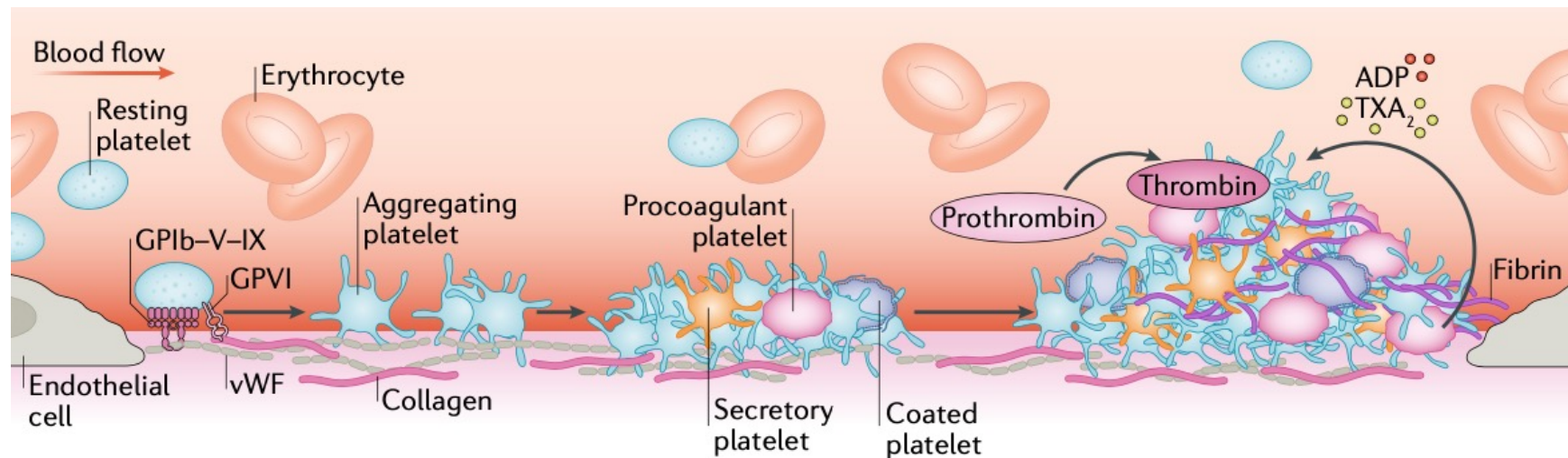


Hémostase primaire

Impact de l'ibrutinib sur les fonctions plaquettaires

Adhésion, activation et agrégation plaquettaire

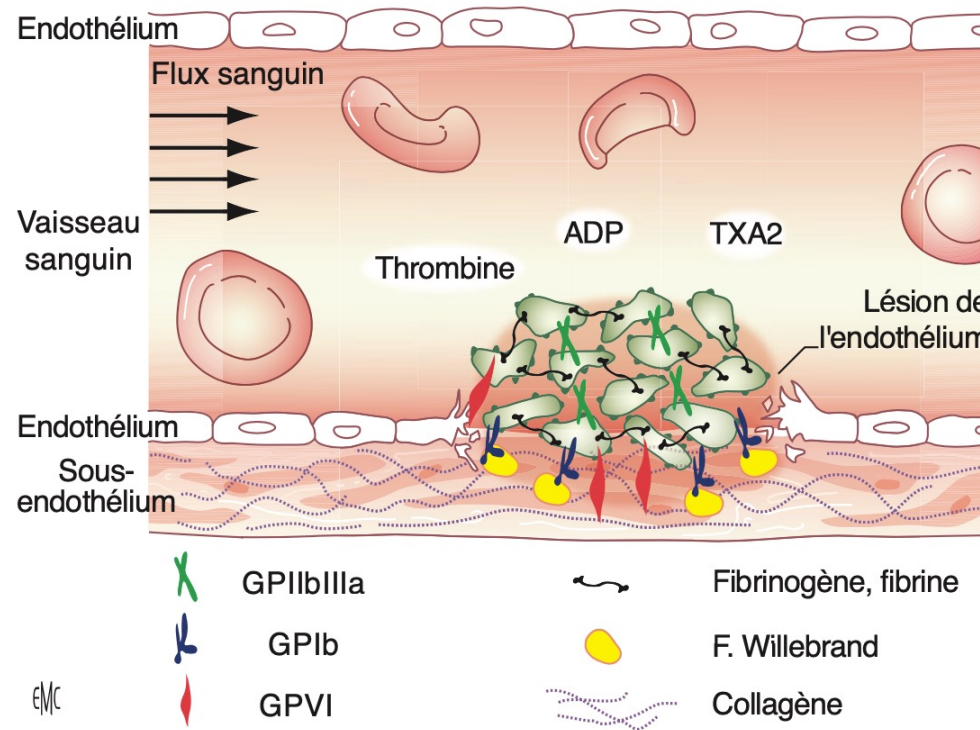
Hémostase primaire – La plaquette : acteur majeur dans l'initiation du processus hémostatique



van der Meijden, P.E.J., Heemskerk, J.W.M. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol* **16**, 166–179 (2019).

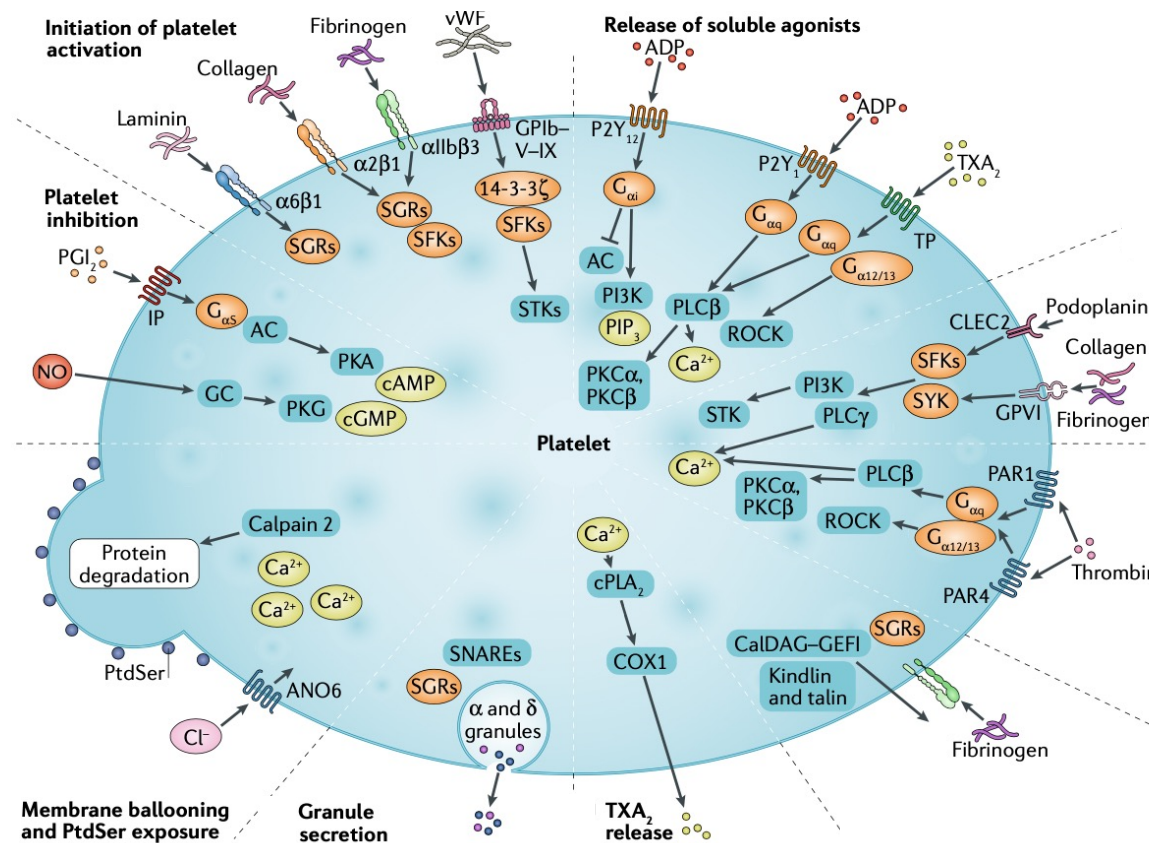
Adhésion, activation et agrégation plaquettaire

Hémostase primaire – Acteurs moléculaires et cellulaires



Activation plaquettaire et réponse moléculaire associée

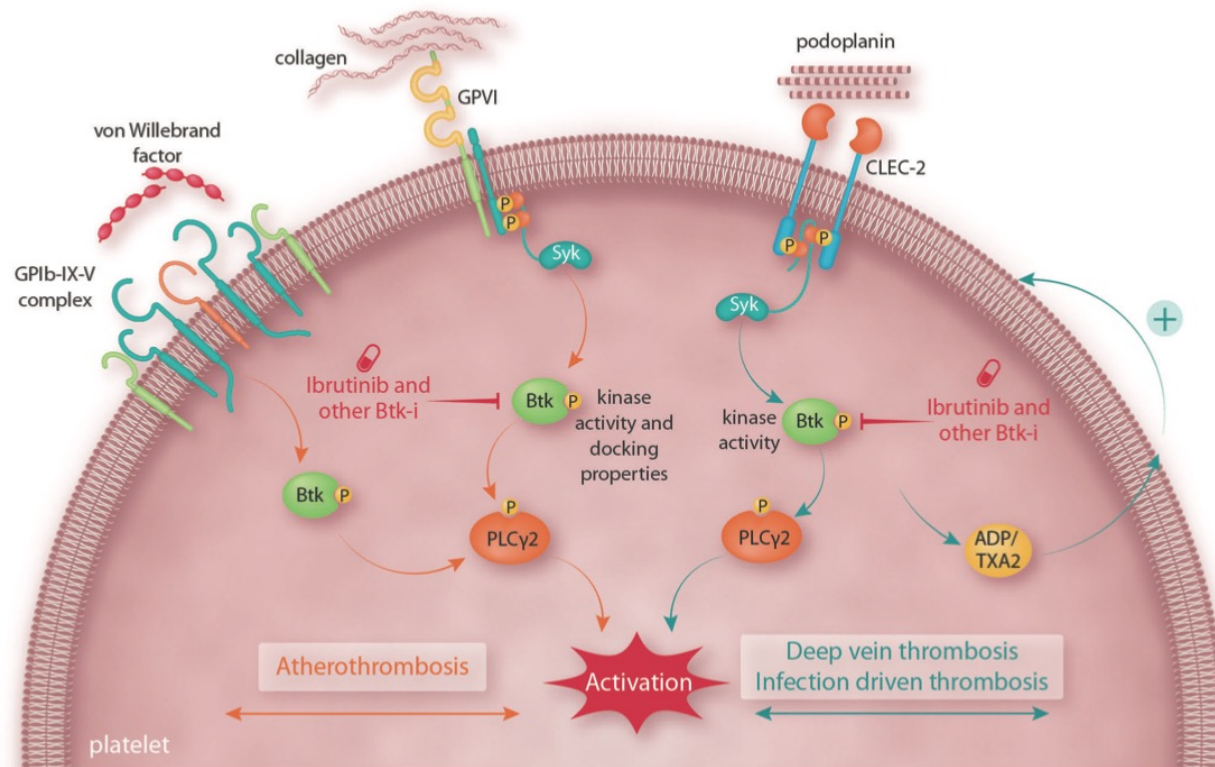
Hémostase primaire – transduction du signal intracellulaire ; signaux *outside-in* et *inside-out*



van der Meijden, P.E.J., Heemskerk, J.W.M. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol* 16, 166–179 (2019).

Inhibition de la BTK plaquettaire

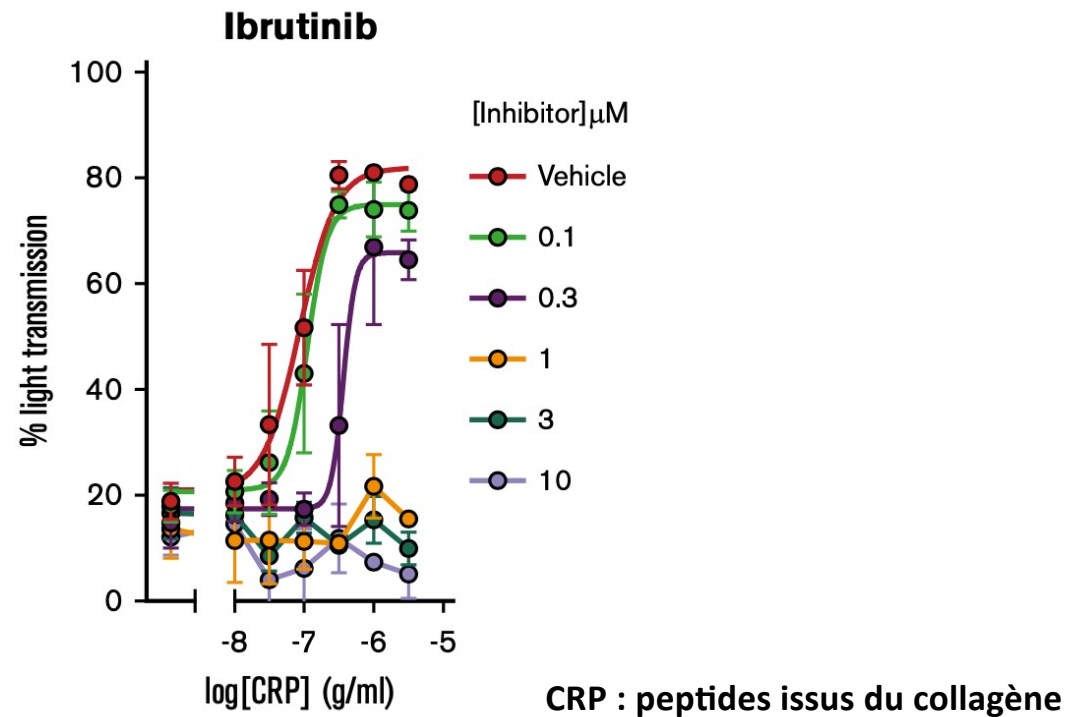
Hémostase primaire – principaux récepteurs altérés dans le processus hémostatique des patients sous ibrutinib



Payraastre B, Ribes A. Low-dose Btk inhibitors: an 'aspirin' of tomorrow? *Haematologica*. 1 janv 2021;106(1):2-4

Agrégation plaquettaire sous ibrutinib

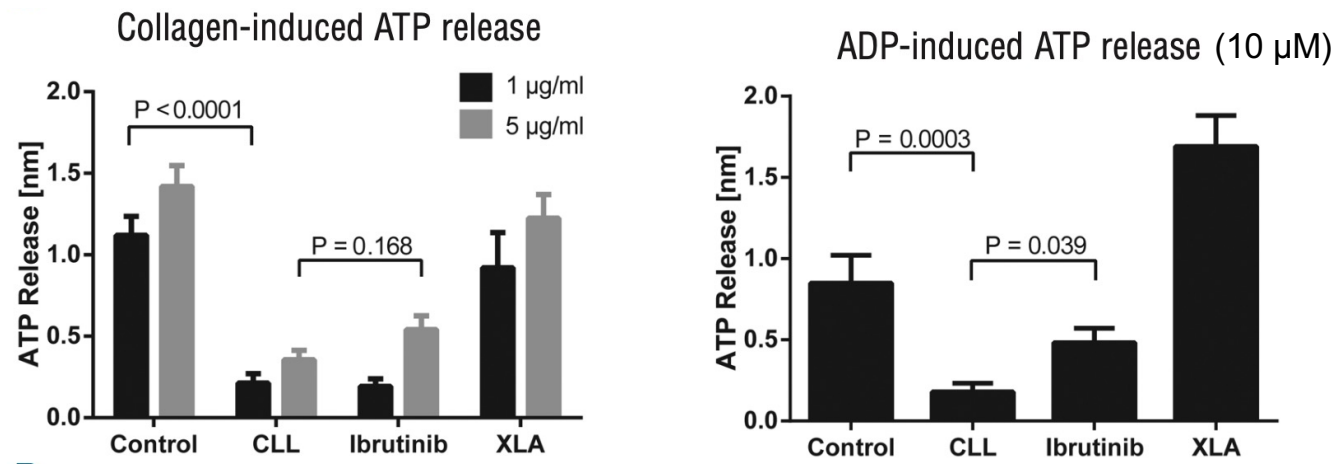
Hémostase primaire – Relation dose-réponse au pré-traitement de plaquettes saines par l'ibrutinib



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.

Relargage d'ATP en réponse au collagène et à l'ADP

Hémostase primaire – Reflet de l'exocytose en granules denses plaquettaire en réponse au collagène et à l'ATP

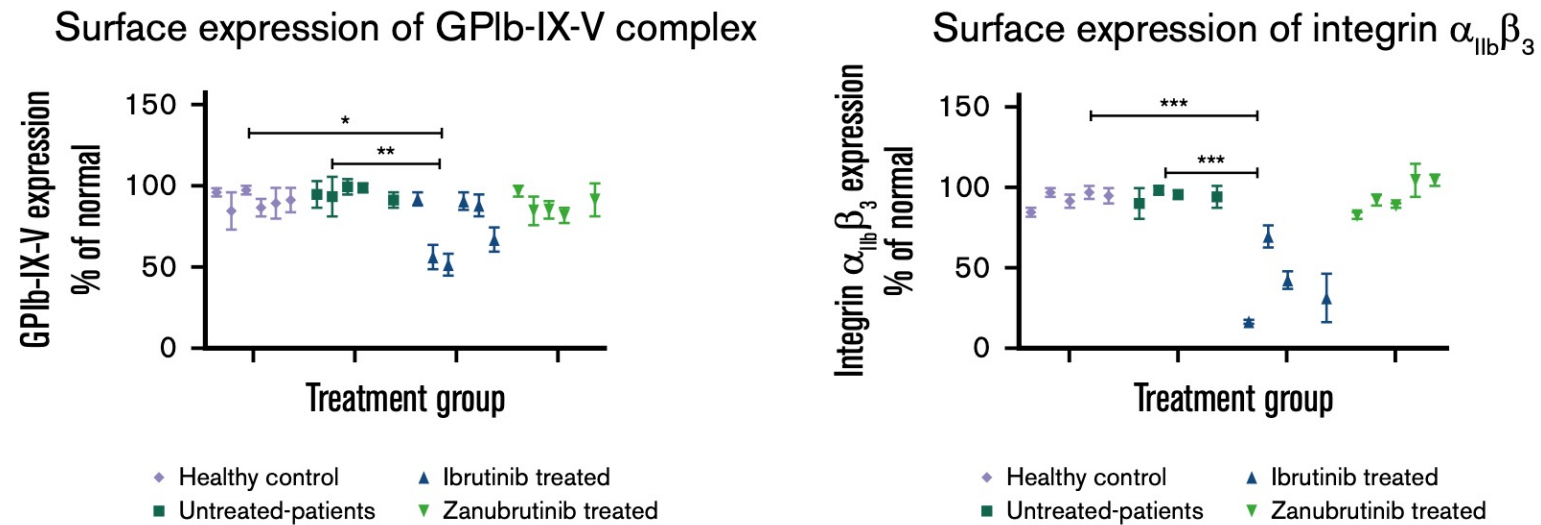


Lipsky AH, Farooqui MZH, Tian X, Martyr S, Cullinane AM, Nghiem K, et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica*. 1 déc 2015;100(12):1571-8.

XLA : agammaglobulinémie de *Bruton* ; déficit constitutionnel en BTK

Complexe GPIb-IX-V et intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$: profil d'expression sous ibrutinib

Hémostase primaire – Evaluation de l'expression membranaire par cytométrie en flux



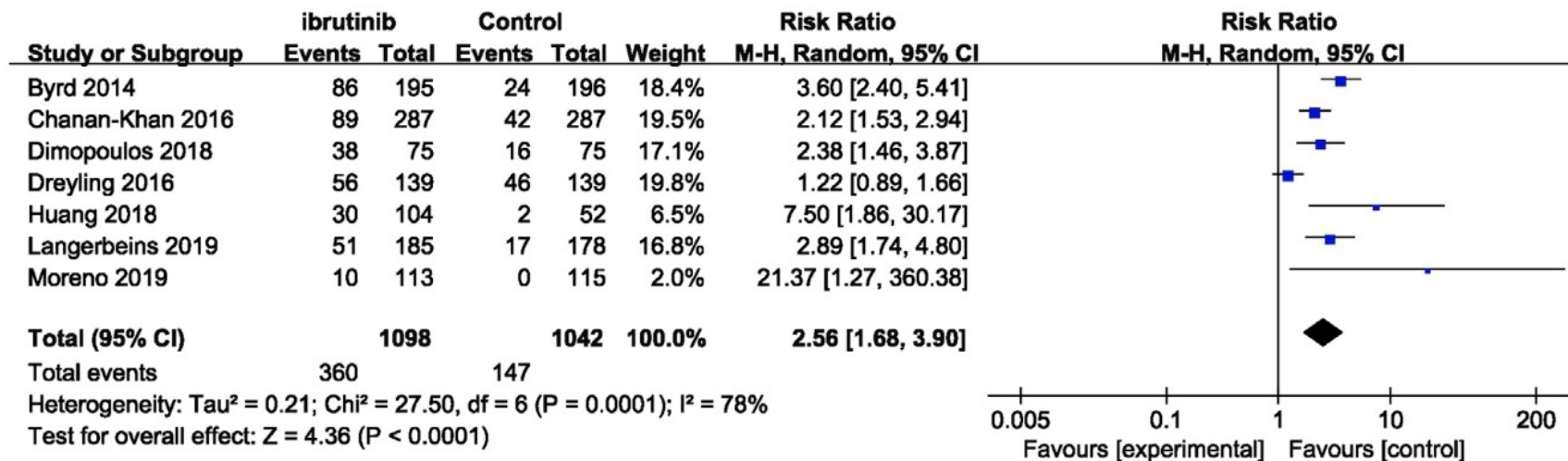
Dobie G, Kuriri FA, Omar MMA, Alanazi F, Gazwani AM, Tang CPS, et al. Ibrutinib, but not zanubrutinib, induces platelet receptor shedding of GPIb-IX-V complex and integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ in mice and humans. 2019;3(24):14.

Manifestations hémorragiques sous ibrutinib

Gestion du risque et contexte péri-opératoire

Manifestations hémorragiques sous ibrutinib

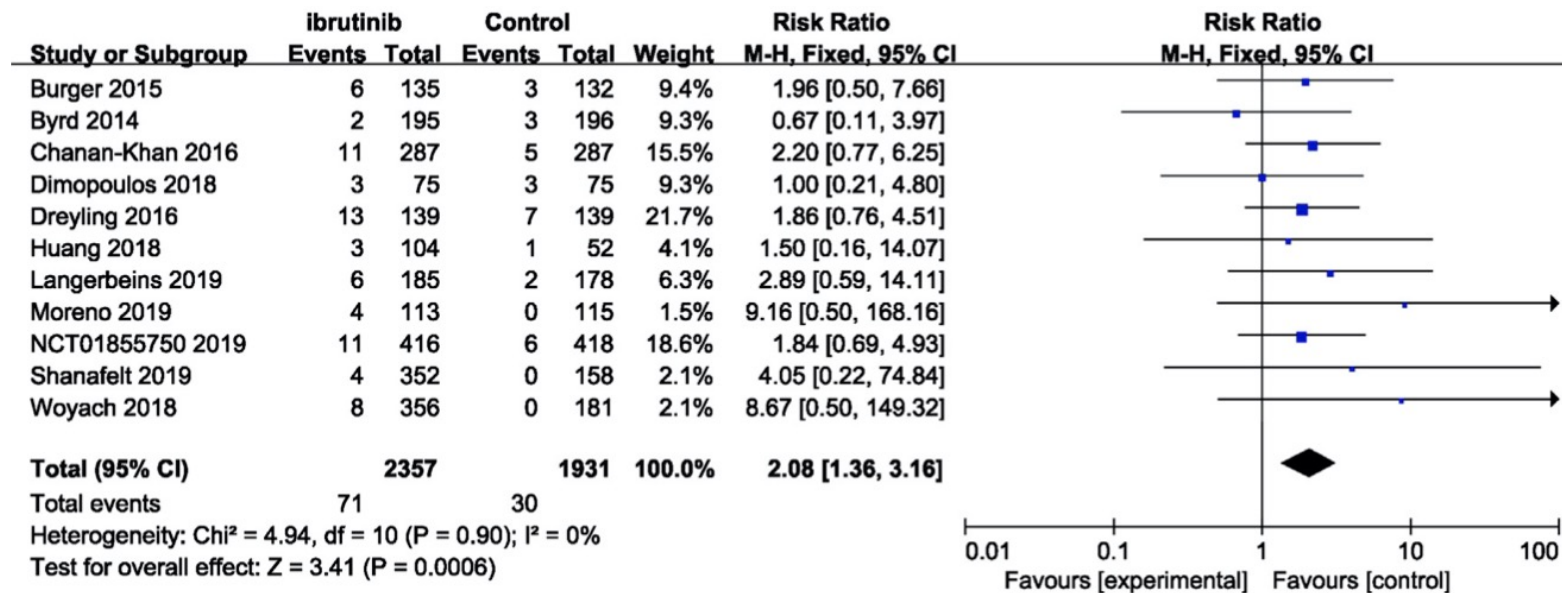
Risque hémorragique global – tous types de SLP B confondus



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

Manifestations hémorragiques sous ibrutinib

Syndromes hémorragiques majeurs – Tous types de SLP B confondus



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

Prise en charge du risque hémorragique sous ibrutinib

Recommandations – GFHT/GIHP (2015)

- **Risque immédiat :**
 - Transfusion de concentrés plaquettaires
 - Apport de 50% du *pool* plaquettaire quelle que soit la numération du patient
- **Arrêt de l'ibrutinib :**
 - Antécédent d'hémorragie majeure sous ibrutinib
- **Combinaison de l'ibrutinib et/ou anti-agrégants plaquettaires et/ou anticoagulants :**
 - Majoration du sur-risque hémorragique
 - Balance bénéfice-risque
- **5 jours d'arrêt :** restauration de l'agrégation plaquettaire

Gestion du risque hémorragique : contexte péri-opératoire

Recommandations – ISTH (2017) et GFHT/GIHP (2015)

- **Chirurgie programmée :**
 - Mineure : arrêter l'ibrutinib 3 jours auparavant
 - Majeure : arrêter l'ibrutinib 7 jours auparavant
- **Suspension du traitement par l'ibrutinib pendant 14 jours :**
 - Pas d'impact sur la survie nette sans progression
- **Maladie non-contrôlée :** différer chirurgie après 6 à 12 mois sous ibrutinib
- **FA induite par l'ibrutinib :** privilégier un AOD ; évaluation bénéfice-risque

Illustration par un cas clinique

Données de la littérature et expérience Lilloise

Illustration clinique : expérience Lilloise

Maladie de Waldenström, maladie de Willebrand acquise et ibrutinib – Cinétique des paramètres biologiques

Patiente de 76 ans suivie aux maladies du sang au CHU de Lille

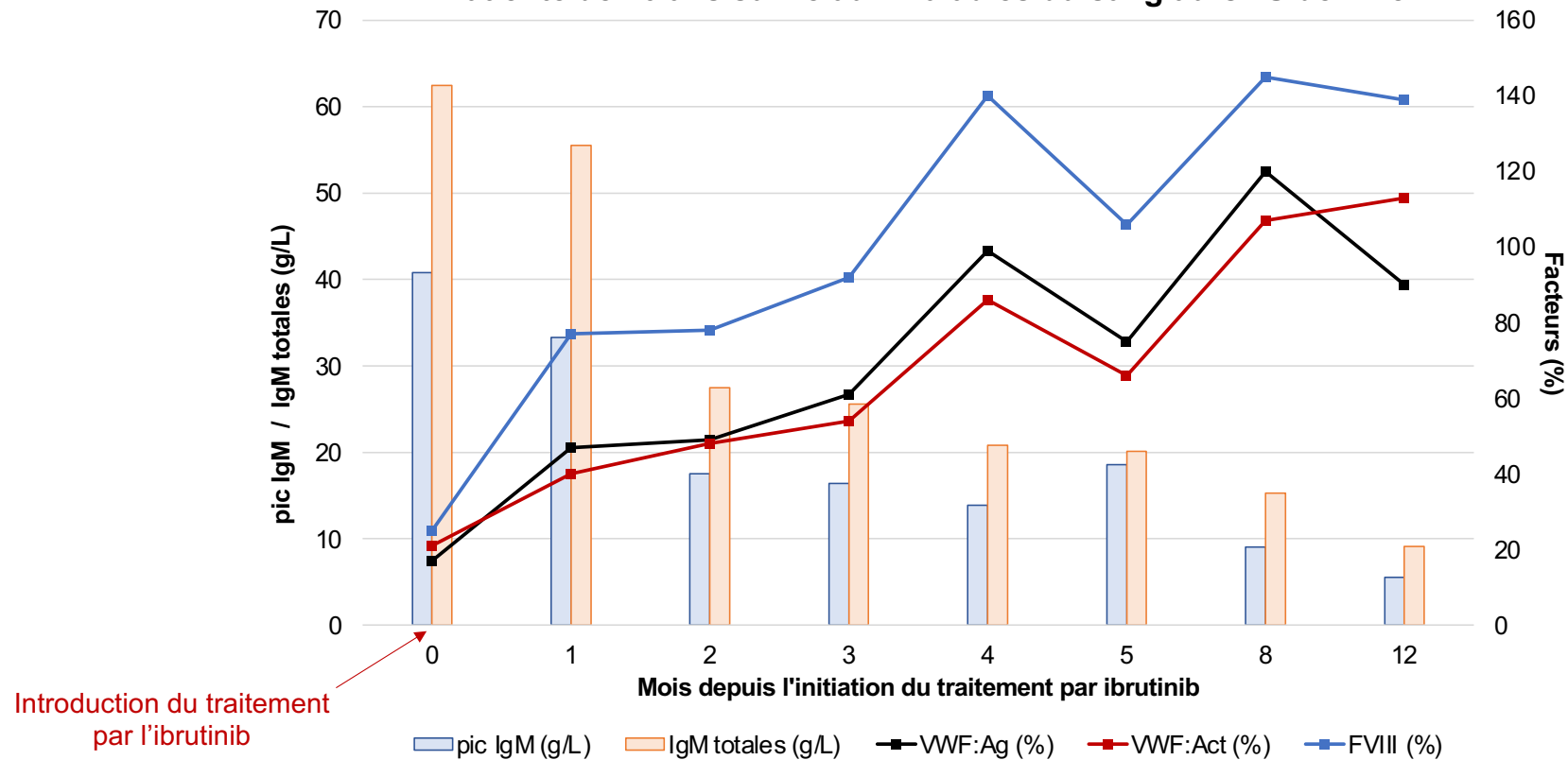


Illustration clinique : expérience Lilloise

Maladie de Waldenström, maladie de Willebrand acquise et ibrutinib – Agrégation plaquettaire

Agrégation plaquettaire au collagène et à la convulxine après 8 mois de traitement par l'ibrutinib

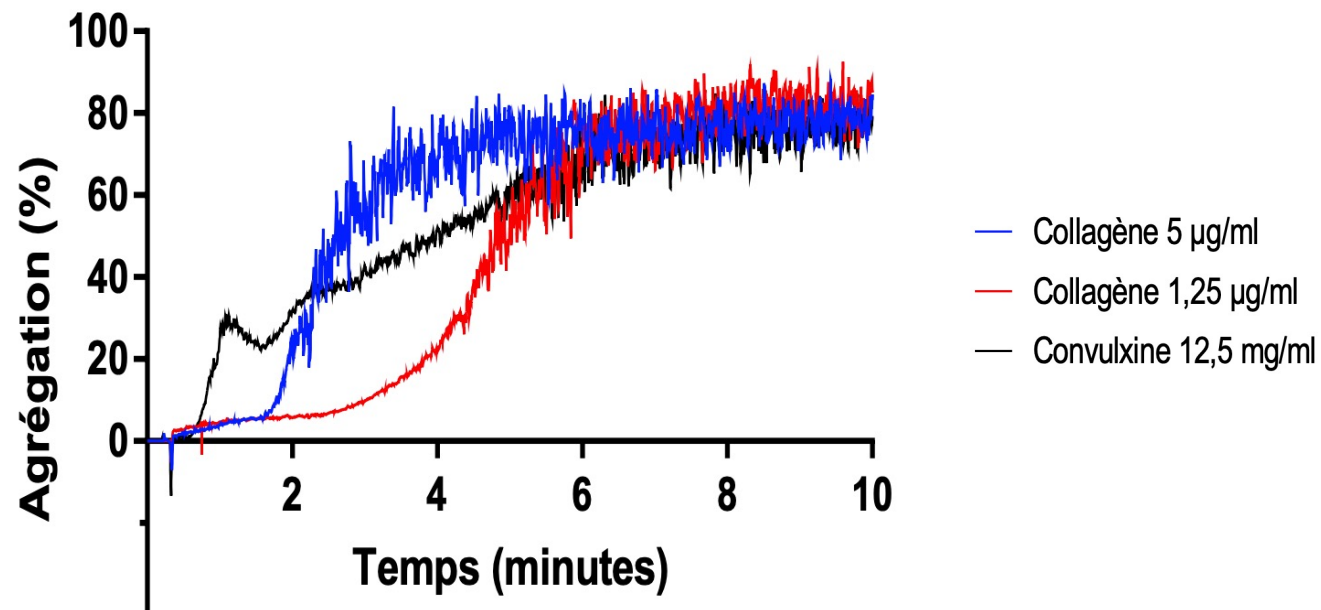


Illustration clinique : expérience Lilloise

Maladie de Waldenström, maladie de Willebrand acquise et ibrutinib – Cinétique des paramètres biologiques

■ Données de la littérature :

- Maladie de Willebrand acquise secondaire à une maladie de Waldenström :
 - 13% des patients¹
- Maladie de Waldenström présentant une maladie de Willebrand acquise :
 - 2-3% des patients¹
- Cas rapportés : rares
 - 1 cas publié en 2021²

■ Nécessité de données prospectives

¹Hivert 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.

²Poza 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.

Discussion

Discussion

Ibrutinib et risque hémorragique

- **Nombreux effets « hors-cible » du médicament**
- **Efficacité anti-néoplasique seul ou en combinaison**
- **Altération des complexes GPIb-IX-V, GPVI, CLEC-2 et intégrine $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$**
 - Données manquantes
 - Mécanismes partiellement compris
- **Ibrutinib et stimulation de la formation de pro-plaquettes¹**
- **Usage détourné du médicament : intérêt possible**
 - Anti-agrégant plaquettaire ?
 - Contre l'orage cytokinique induit par le Sars-CoV-2 ?
 - Thrombopénie induite par l'héparine ?

¹Huang 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.

Conclusion

Conclusion

Ibrutinib, traitement de SLP B et risque hémorragique

- **Molécule de choix dans certains SLP B**
- **Balance bénéfice-risque à évaluer**
- **Co-administration avec anticoagulants / antiagrégants plaquettaires**
- **Evènements hémorragiques majeurs : rares**
- **Inhibiteurs de BTK de seconde génération**
 - Apport supplémentaire sur la fonction spécifique de la BTK plaquettaire
 - Réduction des effets hors-cible, moindre toxicité
 - En cours d'évaluation

Merci de votre attention

▪ Remerciements

- Professeure Sophie SUSEN
- Professeure Annabelle DUPONT
- Docteur Salomon MANIER
- Docteure Marie de CHARETTE de la CONTRIE
- Docteure Anne BAUTERS
- Docteure Audrey HOCHART
- Docteure Mélanie DANIEL
- Alexandre UNG
- Personnel des MALADIES DU SANG
- Personnel du CENTRE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE
- Personnel de l'INSTITUT D'HÉMOSTASE-TRANSFUSION
- AIH
- SFH

