



HAL
open science

Intérêt de l'Ibrutinib dans la prise en charge des cytopénies auto-immunes associées à la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) : expérience des centres de Bordeaux, Reims, et Toulouse

Alexandra Lewinski

► To cite this version:

Alexandra Lewinski. Intérêt de l'Ibrutinib dans la prise en charge des cytopénies auto-immunes associées à la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) : expérience des centres de Bordeaux, Reims, et Toulouse. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02073322

HAL Id: dumas-02073322

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02073322>

Submitted on 19 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

Thèse n°3087

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2018 par

Alexandra LEWINSKI

Née le 29 novembre 1982 à Bourgoin-Jallieu (38)

**Intérêt de l'Ibrutinib dans la prise en charge des cytopénies auto-immunes associées à la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) :
expérience des centres de Bordeaux, Reims, et Toulouse**

Directeur de Thèse :

Pr. E. LAZARO

Rapporteur de Thèse :

Dr. A. QUINQUENEL

Jury :

Monsieur le Pr. J.-F. VIALARD

Président

Monsieur le Pr. N. MILPIED

Juge

Monsieur le Pr. P. BLANCO

Juge

Madame le Dr. M-S. DILHUYDY

Juge

Madame le Pr. E. LAZARO

Juge

REMERCIEMENTS	4
LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES TABLEAUX	13
I. INTRODUCTION	14
1. CAI associées à la LLC	14
1.1 Epidémiologie.....	14
1.2 Physiopathologie.....	14
1.3 Pronostic	17
2. Prise en charge des cytopénies auto-immunes (CAI).....	18
2.1 CAI simples.....	18
2.2 CAI complexes.....	20
2.3 Traitement de l'érythroblastopénie auto-immune	21
2.4 Traitement de la neutropénie auto-immune.....	22
3. Données actuelles sur Ibrutinib et CAI.....	22
II. ETUDE.....	24
1. Objectifs de l'étude	24
2. Patients et méthodes	24
2.1 Type de l'étude.....	24
2.2 Patients	24

2.3	Diagnostic de CAI	24
2.4	Analyse statistique	27
3.	Résultats.....	28
3.1	Caractéristiques des patients	28
3.2	Réponses après traitement par Ibrutinib	30
3.3	Tolérance et décès.....	33
III.	DISCUSSION	33
IV.	CONCLUSION	36
	REFERENCES.....	37
	SERMENT D'HIPPOCRATE	42
	RESUME	43

Au Professeur Jacques NINET

« La vie est courte, l'art est long, l'occasion fugitive, l'expérience trompeuse, le jugement difficile »

Hippocrate

Au président du Jury,

Monsieur le Professeur Jean-François VIALARD

Cher Maître, c'est un honneur de vous avoir à la présidence de cette thèse. Vous m'avez accueillie dans cette belle spécialité avec bienveillance et confraternité. Apprendre à vos côtés a été fondamental dans mon parcours universitaire et j'espère que vous ne serez pas déçu par ce travail, dont vous trouverez ici la marque de profond respect et de ma reconnaissance.

A ma directrice de thèse,

Madame le Professeur Estibaliz LAZARO

Chère Esti, c'est une chance inouïe de t'avoir eu pour directrice de thèse. Tu as rendu ce travail de thèse agréable par ta disponibilité, ta réactivité et ton expertise. Sache que j'aurai aimé profiter plus longuement de ton enseignement clinique qui était riche et vivant et dont je garde de beaux souvenirs. Espérant réellement ne pas te décevoir, trouve ici le témoignage de ma gratitude et de mon respect.

A mon rapporteur,

Madame le Docteur Anne QUINQUENEL

Merci d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Ce travail est le fruit d'une collaboration dont vous êtes issue et je vous remercie pour la confiance ici accordée. Votre disponibilité et votre expertise ont été essentielles à la réalisation de ce travail. Soyez assurée de ma reconnaissance.

A mes juges,

Monsieur le Professeur Patrick BLANCO

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et j'en suis très honorée. Assister à vos conférences d'immunologie en tant que jeune interne fut l'expérience intellectuelle la plus déroutante de mon cursus universitaire. J'espère aujourd'hui être à la hauteur de ce qu'on peut attendre d'un doctorant en médecine interne. Soyez certain de ma réelle admiration.

Monsieur le Professeur Noël MILPIED

Cher Professeur, je suis très honorée de vous avoir parmi mes juges ce jour. Je garde d'excellents souvenirs de mon passage dans votre service d'hématologie au sein duquel j'ai beaucoup appris. Vous faites partie des personnalités qui ont marqué ma formation et je suis nostalgique de ces RCP si vivantes et enrichissantes. Espérant que vous ne vous ennuierez pas à la lecture de ces quelques pages, veuillez recevoir ici la marque de ma reconnaissance et de mon respect.

Madame le Docteur Marie-Sarah DILHUYDY

Marie-Sarah, je tenais à réaliser ma thèse de médecine avec toi et je suis heureuse de te voir participer à mon jury aujourd'hui.

Tu sais à quel point je te suis reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi et j'espère sincèrement que tu ne regrettes pas de m'avoir accordée ta confiance. Merci pour ta disponibilité et ton aide constante. Merci aussi d'être toujours aussi drôle, brillante et piquante. Désolée pour les conversations sans queue ni tête et les crises d'angoisses. Ça fera des souvenirs après tout... !

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Loïc YSEBAERT pour votre participation nécessaire à l'élaboration de cette thèse,

Au Docteur Maurice PEGAZ puisque tu as été le premier à m'avoir fait rêver, enfant,

A Monsieur le Professeur Xavier MARTIN pour votre confiance et votre audace, sans laquelle je ne serai jamais devenue médecin,

A Osman, premier soutien indéfectible dans cette aventure,

A tous mes maitres d'externat et d'internat et en particulier

Monsieur le Professeur Arnaud HOT pour ton incroyable talent,

Monsieur le Professeur Fabrice BONNET pour votre sagesse, votre humanité et votre bienveillance envers vos élèves comme envers les malades,

Le Docteur Brigitte COPPERE pour avoir façonné mes premiers pas en médecine interne avec guidance et fermeté,

Les Docteurs Martin COUR et Jean-Michel ROBERT pour m'avoir appris la rigueur et la précision nécessaire à la pratique de la réanimation,

Le Docteur Adeline GRATEAU pour ta patience de mère face à mes premiers cathéters centraux,

Les Docteurs Julien JABOT et Julien BOHE pour m'avoir permis d'aller au bout de mes rêves,

Le Docteur Julien COUSTY pour ta patience (!) à relire tous mes topos,

A toutes les équipes médicales et paramédicales qui m'ont accueillies dans leurs services pendant mon internat et en particulier

L'équipe de la réanimation polyvalente du GHSR pour votre accueil et votre confiance,

Les Docteurs Véronique BOISSON, Marie-Pierre CRESTA, Aurélie FOUCHER et Laure THIBAUT pour votre affection, votre confiance et votre soutien,

Mes assistants et chefs de cliniques les Docteurs *Adeline GRATEAU, Yatrika KOUMAR, Irène MACHELARD, Marion MIRABEL, Flore PINEAU, Margot ROBLES et Adrien VAGUE* pour avoir su atténuer les moments douloureux et pour m'avoir accompagné dans mon apprentissage.

Toute l'équipe médicale du service de néphrologie du GHSR pour votre gentillesse et vos révélations sur les mystères de la volémie.

A toutes les infirmières qui m'ont servi et me servent encore de mère et de sœur à la fois.

A mes cointernes et en particulier

Les copains du G2 et ceux de N réa pour les fous rires et les craquages, la cohésion et la solidarité. Merci à vous d'avoir toujours tenu compte de mes obligations personnelles.

Mention spéciale pour Cécile qui partage mon aventure de maman-médecin, merci pour ton aide dans l'écriture de cette thèse ; et pour Romain qui en voit des vertes et des pas mûres, merci de m'avoir laissé du temps pour travailler.

Aux amis de la Faculté de médecine Lyon Grange Blanche et notamment

Aurore, Laura, Ismaïl, Nasta, Tom et Chloé, Séverine et les copains de la petite salle pour tous les bons et les moins bons souvenirs de la P1 aux ECN...

A ma famille

A mes enfants Milan, Ezekiel, Ulysse et Juliette

Que je suis fière mes enfants de soutenir ma thèse devant vous aujourd'hui !

Milan tu as connu la première année et les longs couloirs sombres de la faculté te font encore peur. Je me souviens de ces révisions d'examens avec toi Ulysse, malade sur mes genoux. Et toi ma Juliette si petite et qui a déjà prévu d'être docteur !

Sachez que cette aventure est aussi la vôtre et que je n'y serai pas arrivé sans vous.

J'espère vous avoir donné le goût des défis et que vous tacherez de vous souvenir qu'à cœur vaillant rien n'est impossible ! N'oubliez pas de rêver...la vie est un terrain d'aventures extraordinaires et il y en aura forcément une pour vous passionner. Vivez !

A mon mari Maxime... merci pour ta résistance à toute épreuve, ton soutien et ton amour inconditionnels dans l'aventure de notre vie personnelle comme dans la vie professionnelle et l'écriture de cette thèse. T'avoir à mes côtés est une chance inespérée que je savoure à chaque instant.

A mon Papa... merci d'avoir toujours cru en moi et d'être toujours là pour moi quoi qu'il advienne. J'ai de la chance de t'avoir.

A Maman, j'imagine que tu aurais été fière de moi aujourd'hui...

A toi mon petit Papi, je sais que tu aurais été là s'il ne t'en avait pas coûté un si long trajet !

A Rosèlène, pour avoir donné naissance à tout cela.

A mes amis de toujours

Aline et Bass, Audrey, Poulette et Xav, Popo, Xav, Bichou, Aurélie et Marco...à vous tous avec qui j'ai grandi, merci pour tout ! La vie depuis toujours aurait été nettement moins facile sans vous !

Ma couenne Anouck, que j'aimerais pouvoir rire au travail avec toi !!

A mes amis Réunionnais

A tatie Reine-Paule et tonton Jacques-Emile pour vos bons soins envers Juliette et votre aide quotidienne.

A ma voisine et amie Cathy pour ton soutien et ta gentillesse.

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac-clb : Anti CD20-Chloraminophène
AHAI : Anémie Hémolytique Auto-Immune
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASH : American Society of Hematology
Auto Ac : Auto anticorps
Auto Ag : Auto antigène
B2m : B2 microglobuline
BCR : B cell receptor
BTK : Bruton Tyrosine Kinase
CAI : Cytopénies auto-immunes
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
F : Femme
FDA : Food and Drug Administration
G-CSF : facteur de croissance granulocytaire
H : Homme
Hb : Hémoglobine
HCDR3 : Heavy chain complementary determining region 3
IgVH : Immunoglobulin variable region heavy chain
IL : Interleukine
ITK : Interleukine 2-inductible T cell Kinase
IWCLL : International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
LB : Lymphocytes B
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
LT : Lymphocytes T
MAF : Maladie des agglutinines froides
NCI-WG : National Cancer Institute Working Group
NK : Lymphocytes Natural Killer
PFS : Progression Free Survival
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNN : Polynucléaires neutrophiles
PRCA : Pure Red Cell Anemia

PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique

R-Benda : Rituximab-Bendamustine

RC : Réponse complète

R-CVP : Rituximab-Cyclophosphamide-Vincristine et Prednisone

RDC : Rituximab-Cyclophosphamide-Dexaméthasone

RFC : Rituximab-Fludarabine-Cyclophosphamide

RP : Réponse partielle

TCR : T cell receptor

TGFb : Tumor Growth Factor beta

Th : Lymphocytes T helper

TLR : Toll Like Receptor

TNFa : Tumor Necrosis Factor alpha

TPO : Thrombopoïétine

Treg : Lymphocytes T régulateurs

TTT : Traitement

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Physiopathologie des CAI dans la LLC

Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères de réponses CAI

Tableau 2 : Critères de réponses LLC selon NCI-WG modifié 2008

Tableau 3 : Caractéristiques des patients

Tableau 4 : Réponses sur les taux d'hémoglobine et de plaquettes

Tableau 5 : Résultats

I. INTRODUCTION

La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) fait partie des hémopathies malignes exposant fréquemment les patients à la survenue d'évènements auto-immuns. Parmi ceux-ci, les cytopénies auto-immunes (CAI) posent de réels problèmes de prise en charge et peuvent être au premier plan chez des malades ne présentant par ailleurs aucune autre indication de traitement pour leur LLC.

1. CAI associées à la LLC

1.1 Epidémiologie

Les CAI surviennent avec une fréquence qui varie de 2,9 à 10,5 % selon les séries (1). Avec une incidence de 5 à 10%, l'Anémie Hémolytique Auto-Immune (AHAI) est la plus fréquente des CAI, suivie par le Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) qui complique 1 à 5 % des LLC, l'érythroblastopénie auto immune (Pure Red Cell Anemia PRCA) reste quant à elle exceptionnelle et touche moins de 1 % des malades. Enfin les neutropénies auto-immunes, bien que décrites, sont rarissimes avec une incidence estimée inférieure à 1 % (2–4).

1.2 Physiopathologie

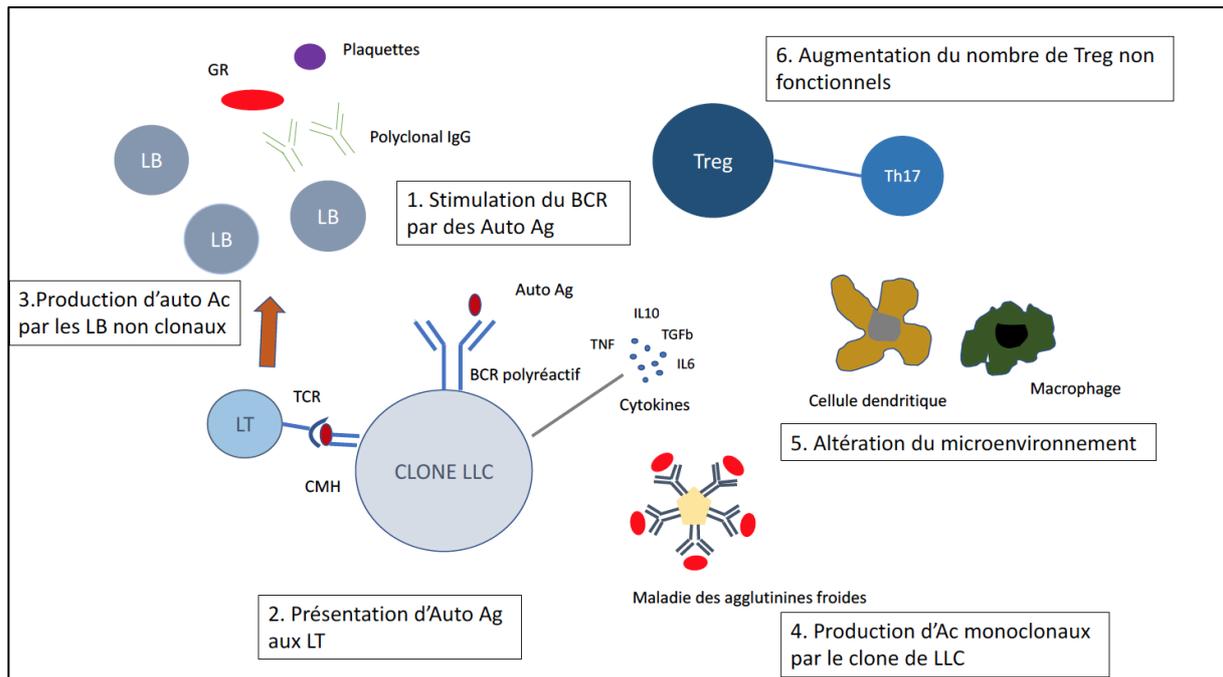
Les AHAI sont classées selon les propriétés immunochimiques de l'anticorps en cause et procèdent de 2 mécanismes physiopathologiques distincts. Les AHAI dites à anticorps chauds -dont l'optimum thermique se situe à 37°C- représentent 90 % de l'ensemble des AHAI. Il est communément admis que, au cours des AHAI à anticorps chauds, comme au cours du PTI, les lymphocytes B non tumoraux

produisent des anticorps polyclonaux de type IgG de très haute affinité venant ainsi accélérer la clairance naturelle splénique et hépatique des hématies et des plaquettes (5). Dans 10 % des cas, le clone lymphocytaire produit lui-même une IgM monoclonale qui va entraîner une hémolyse intravasculaire complément-dépendante : il s'agit de la maladie des agglutinines froides (MAF).

Bien qu'indirectement responsable dans la majorité des cas, le clone de LLC au sein de son microenvironnement joue un rôle fondamental dans cette rupture de tolérance du soi. En effet, en tant que cellule présentatrice d'antigène (CPA) (6), il induit la formation des T helper (Th) auto-réactifs responsables de l'activation des lymphocytes B non tumoraux et donc de la production d'autoanticorps (7)(8). De plus, la stimulation du BCR des cellules monoclonales par des auto-antigènes érythrocytaires serait facilitée chez les patients dont les récepteurs sont non mutés pour la partie variable de leur Ig de surface (IGHV) (9)(10). La conformation du BCR aurait aussi un impact sur la stimulation antigénique (11)(12) et il semble que les patients ayant un sous-type conformationnel particulier soient plus enclin à développer un PTI (13). En effet, Visco et al. ont analysé le répertoire IGHV de 463 patients atteints de LLC et parmi lesquels 36 ont développé un PTI secondaire. L'analyse des stéréotypes des HCDR3 (Heavy Chain Complementary Determining Region) a révélé que la survenue d'un PTI était associée à la présence des sous-type 1 (IGHV1-5-7/IGHD 6-19/IGHJ4) et 7 (IGHV1-69 ou IGHV3-30/IGHD3-3/IGHJ6) alors que les patients avec un HCDR3 de type 9 (IGHV1-69/IGHD3-30/IGHJ6) ne développaient pas de PTI. De même, la survenue d'une AHAI aurait lieu de façon préférentielle chez les patients porteur du sous-type 3 (IGHV1-69 et IGHV4-30/IGHD2-2/IGHJ6) (12). Ces HCDR3 stéréotypés entraînent une conformation particulière du BCR le rendant poly réactif à de nombreux Ag ce qui facilite les

interactions du clone de LLC avec son environnement. Par ailleurs, les cellules tumorales influencent leur microenvironnement en sécrétant différentes cytokines immunomodulatrices telles que le tumor growth factor (TGF β), le tumor necrosis factor (TNF α) et les interleukines 10 (IL10) et 6 (IL6) à l'origine du sauvetage des clones auto réactifs par la tolérance immunitaire qu'elles entraînent (1)(8)(2). Ces modifications locales sont à la base des anomalies du répertoire T, et l'augmentation du nombre de T régulateurs (Treg) non fonctionnels serait impliquée dans la survie des lymphocytes B auto réactifs. De même, la survenue de CAI serait associée à une augmentation des Th17 et à un déséquilibre du rapport Th17 et Treg (14) (15). Les LT et Natural Killer (LNK) sont capables d'inhiber la mégacaryopoïèse et l'érythroïèse par effet cytotoxique participant ainsi à la physiopathologie du PTI et de la PRCA (2). Récemment, des anomalies d'expression des toll like receptor (TLR), acteurs majeurs de l'immunité innée jouant un rôle important dans l'activation des lymphocytes B normaux, ont été mis en évidence dans la LLC avec en particulier une diminution des TLR 4 (Toll Like Receptor 4) ce qui augmenterait le risque de survenue d'évènements auto immuns (16) (Figure 1).

Figure 1 : Physiopathologie des CAI dans la LLC



auto Ac : auto anticorps ; auto Ag : auto antigène ; Treg : lymphocytes Tréguateurs ; LT : lymphocytes T ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; LB : lymphocytes B ; Ac : anticorps ; IL10 : interleukine 10 ; IL6 : interleukine 6 ; TNF : tumor necrosis factor ; TGFB : tumor growth factor.

1.3 Pronostic

Plusieurs grandes séries rétrospectives montrent que le PTI et l'AHAI dans la LLC sont constamment associés à des facteurs de mauvais pronostic tels que l'absence de mutation du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines (IGVH non muté), l'expression de ZAP 70 et du CD 38, la présence de lésions cytogénétiques défavorables comme la del17p et la del11q (12)(3)(17)(4)(18). Ceci suggère que les cytopénies auto-immunes dans la LLC sont l'expression clinique d'un clone agressif bien qu'elles ne soient pas un facteur pronostic péjoratif indépendant sur la survie (3)(19)(4). En revanche, selon plusieurs études un test de Coombs positif associé ou

non à une AHAI serait un facteur pronostique défavorable sur la survie globale (20). Ainsi, un test de Coombs positif au diagnostic serait associé à une moins bonne réponse au traitement surtout s'il comprend la Fludarabine seule (21), bien qu'il ne soit plus d'usage de l'utiliser en monothérapie.

Alors que les classifications de Rai et Binet (22) (23) ne différencient pas l'origine des cytopénies, classant ainsi la LLC en stade C de mauvais pronostic, Moreno et al. ont pu mettre en évidence que les stades C « immuns » avaient une meilleure survie que les stades C « infiltratifs » tout en gardant un pronostic moins bon que celui des stades A (3). Cette différence étiologique apparaît désormais dans les guidelines thérapeutiques internationales telles que le NCI-WG 1996 et le IWCLL 2008, en proposant de ne traiter que la cytopénie auto-immune si la LLC sous-jacente est quiescente (CAI simple) et en ne réservant un traitement complet qu'aux formes réfractaires (CAI complexe) (24).

2. Prise en charge des CAI

La prise en charge des CAI associées à la LLC reste mal codifiée et se calque sur les recommandations internationales de traitement qui distinguent les cytopénies simples des cytopénies complexes.

2.1 CAI simples

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) AHAI actualisé en 2017 consacre un paragraphe à la prise en charge thérapeutique spécifique de l'AHAI à anticorps chaud secondaire à la LLC (25). Le traitement de 1^{ère} intention repose de manière empirique et observationnelle sur la corticothérapie dosée à 1 mg/Kg/j de

prednisone (25). La réponse observée est d'environ 70% mais celle-ci n'est que transitoire dans la majorité des cas (26). A la première rechute, le Rituximab pourra être utilisé comme le stipule le PNDS AHAI 2017 (27). En revanche, la Ciclosporine semble être une option intéressante sans que son utilisation ne soit codifiée dans cette indication (28)(29).

La prise en charge du PTI secondaire à la LLC n'est pas mentionnée dans le dernier PNDS PTI 2017, mais repose en 1^{ère} intention et par analogie au PTI primaire sur la corticothérapie (30). Elle permet d'obtenir une réponse dans 1 cas sur 2 bien que celle-ci soit généralement de courte durée (31). Ce traitement a pour objectif de faire remonter rapidement le taux de plaquettes en cas de thrombopénie < 30 G/L avec saignement ou risque de saignement. Ce traitement peut éventuellement être associé à des immunoglobulines polyvalentes en cas de situation hémorragique. L'effet n'est que transitoire et en cas de récurrence doit légitimer l'utilisation de traitements de seconde ligne : dans le contexte d'un PTI associé à une LLC, ces traitements de seconde ligne sont mal codifiés. Des résultats intéressants ont été rapportés avec les agonistes de la thrombopoïétine (TPO) tel que l'Eltrombopag (32)(33).

Au cours de la MAF, lorsque l'anémie est persistante et mal tolérée, le traitement par Rituximab doit être utilisé en 1^{ère} intention (34).

Le caractère réfractaire des CAI associées à la LLC aux premières options mentionnées ici doit faire poser l'indication d'une immunochimiothérapie anti tumorale en concertation avec l'hématologue référent.

2.2 CAI complexes

Il s'agit ici d'utiliser un traitement qui soit actif sur les 2 composantes de la LLC, auto-immune et tumorale, en préférant des drogues non myélotoxiques tels que les agents alkylants et les anticorps monoclonaux. Si le schéma Rituximab-Fludarabine-Cyclophosphamide (RFC) est le traitement de référence de 1^o ligne de la LLC pour le sujet jeune sans comorbidité et sans mutation ou délétion TP 53, celui-ci fait l'objet de controverses en présence d'une AHAI car la Fludarabine peut entraîner des hémolyses auto-immunes en particulier en monothérapie. De plus, ce schéma n'a jamais été évalué dans l'indication CAI associée à la LLC (35,36). En revanche, l'association Rituximab-Cyclophosphamide-Dexaméthasone (RCD) a été évaluée à plusieurs reprises dans la prise en charge du PTI et de l'AHAI complexes (37)(38). La plus grande série comprenait 43 réponses sur 48 patients sur une durée médiane de 24 mois pour le critère CAI avec un taux de réponse sur la LLC de 95% (38). De même, l'association Rituximab-Cyclophosphamide-Vincristine et Prednisone (R-CVP) a été rapportée par Bowen et al. avec des résultats similaires (39). L'association Rituximab-Bendamustine a été évaluée rétrospectivement sur 26 patients avec AHAI secondaire complexe. Les taux de réponse pour l'AHAI étaient de 81% avec une durée médiane sans rechute de 28.8 mois avec cependant un contrôle tumoral assez médiocre (réponse de 77% avec une durée médiane sans rechute de 26.2 mois contre 57 mois pour le RFC) (40).

Le PNDS AHAI actualisé en 2017 se calque sur ces données et recommande « en cas de CAI complexe associée à une LLC évolutive, après avis spécialisé auprès d'un hématologue référent, une immunochimiothérapie par RCDex (rituximab + cyclophosphamide + dexaméthasone). La fludarabine ne doit pas être utilisée en monothérapie en cas d'AHAI mais peut être utilisée en association au rituximab et au

cyclophosphamide (schéma RFC). En cas d'inefficacité d'un schéma de type RCDex et/ou de rechute, d'autres stratégies relevant d'une décision de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) d'hémato-oncologie telles que l'association rituximab + bendamustine (R-Benda) ou encore le recours à un traitement par ibrutinib en monothérapie peuvent être envisagées sur la base de quelques données récentes et prometteuses rapportées dans la littérature (recommandation de grade C) » (26).

Le PNDS AHAI actualisé en 2017 ne se positionne pas sur la prise en charge de la MAF dans le contexte de LLC. Néanmoins il propose de traiter les MAF sévères et récidivantes par une combinaison de type R-Bendamustine ou de l'ibrutinib « après discussion au cas par cas (hors AMM) dans le cadre d'une RCP » (26).

Le PNDS PTI actualisé en 2017 ne se positionne pas sur la prise en charge des PTI complexes associés à une LLC. (30)

2.3 Traitement de l'érythroblastopénie auto-immune

Bien que quelques cas rapportent l'efficacité de la corticothérapie dans le traitement de la PRCA, celle-ci est typiquement inefficace (41). Un traitement par immunoglobulines polyvalentes peut être entrepris en cas d'infection associée au Parvovirus B19. Dans le cas contraire, le traitement de 1^{ère} intention est la ciclosporine avec laquelle il est observé un taux de réponse de plus de 75% (42). L'association RCD pourrait également être une option thérapeutique intéressante. En effet, ce schéma a été évalué dans le traitement des CAI secondaires à la LLC dans une cohorte de 48 patients et a obtenu 100 % de réponse chez ceux présentant une PRCA (43).

2.4 Traitement de la neutropénie auto-immune

En raison de son extrême rareté, les options thérapeutiques ne sont pas clairement définies. Certains auteurs rapportent néanmoins l'utilisation des facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) et d'agents immunosuppresseurs tels que corticoïdes et Rituximab (10).

3. Données actuelles sur Ibrutinib et CAI

La prise en charge des patients atteints de LLC s'est considérablement transformée depuis l'avènement des thérapies ciblées. Parmi celles-ci l'Ibrutinib, chef de file des inhibiteurs de la Bruton Tyrosine Kinase, est approuvé par la FDA depuis 2014 dans le traitement de la LLC en rechute ou en première ligne en cas de mutation TP53 ou de del(17p).

L'Ibrutinib a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) après l'étude pivot de phase III RESONATE où il a montré un gain sur la survie de 10 % à 12 mois chez des patients en rechute préalablement multi traités (médiane de 4 lignes de traitements antérieurs) (44). Puis dans RESONATE 2, il a montré sa supériorité par rapport au Chlorambucil chez des patients en 1^{ère} ligne non éligibles à la Fludarabine (45).

Dans ces études, les patients présentant des CAI non contrôlées étaient exclus et les données connues actuelles peuvent s'avérer contradictoires avec d'une part la description de survenue de CAI sous Ibrutinib et d'autre part le contrôle de CAI jusqu'alors réfractaires.

Ainsi, l'analyse rétrospective de l'étude pivotale RESONATE 1 a comparé l'incidence des CAI dans le groupe Ibrutinib (n=195) et dans le groupe Ofatumumab (n=191). Il existait 21 AHAI et 12 PTI dans le groupe Ibrutinib. Le taux d'Hb moyen était de 10,4 g/dl avant traitement et de 12,4 g/dl à 24 semaines. Les plaquettes étaient à 49 G/l en moyenne avant traitement et à 94 G/l à 24 semaines. Cette augmentation survenait plus tôt et se prolongeait plus longtemps dans le groupe Ibrutinib que dans le groupe Ofatumumab. Aucun cas de CAI émergente sous Ibrutinib n'était recensé (46). L'ensemble de cette analyse rétrospective suggère que l'Ibrutinib peut être administré sans risque de récurrence chez les patients aux antécédents de CAI associées à la LLC. De même, l'analyse rétrospective d'une cohorte de 301 patients a révélé que 86% des patients avaient pu arrêter tout traitement spécifique pour leur CAI après une durée médiane d'utilisation de l'Ibrutinib de 4,7 mois (47). Ceci laisse suggérer que l'Ibrutinib serait efficace sur la composante auto-immune de la LLC. Cependant, dans cette même étude 6 patients ont développé une AHAI ou un PTI sous Ibrutinib, correspondant à 13 épisodes tous les 1000 patients année. Alors que l'incidence des CAI avant traitement était particulièrement élevée dans cette cohorte (25%), ceci représente très peu de CAI émergentes au cours du traitement par Ibrutinib, ce qui suggère que son utilisation diminuerait le risque de survenue de CAI (47). De même, dans une petite cohorte rétrospective de 13 patients, 69% étaient en rechute de leur CAI dans les premières semaines de traitement par Ibrutinib. En ajoutant une corticothérapie temporaire, 66 % des patients ont pu poursuivre le traitement et 69% étaient totalement contrôlés par l'Ibrutinib seul en fin de suivi (48).

II. ETUDE

1. Objectifs de l'étude

Notre objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'IBRUTINIB dans le traitement des CAI associées aux LLC.

Notre objectif secondaire était d'évaluer la tolérance de l'IBRUTINIB dans ce contexte.

2. Patients et méthodes

2.1 Type de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique rétrospective observationnelle non interventionnelle.

2.2 Patients

Notre cohorte comprenait 11 patients suivis au sein de 3 centres hospitalo-universitaire (CHU) atteints de LLC active ou non et compliquée de CAI réfractaires et traités par IBRUTINIB entre avril 2014 et juin 2018. Le diagnostic de LLC était porté selon les critères du National Cancer Institute Working Group (NCIWG).

2.3 Diagnostic de CAI

Le diagnostic d'AHAI était retenu sur l'association d'un taux d'hémoglobine (Hb) inférieur à 10 g/dl, d'un test de Coombs direct positif et de signes indirects

d'hémolyse (augmentation des LDH et de la bilirubinémie, effondrement du taux d'haptoglobine).

Le diagnostic de PTI secondaire à la LLC était porté devant une thrombopénie persistante inférieure à 100 G/l.

Le diagnostic de Syndrome d'Evans était retenu lorsque les critères de PTI et d'AHAI étaient réunis chez le même patient.

La PRCA était définie par une anémie associée à une réticulocytopénie inférieure à 10 G/l et à une érythroblastopénie inférieure à 5 %.

Le diagnostic de neutropénie auto immune était posé lorsque les polynucléaires neutrophiles (PNN) étaient inférieurs à 0,5 G/l de façon persistante et après avoir éliminé une cause toxique ou carencielle ainsi qu'une myélodysplasie par l'étude du myélogramme.

Le caractère réfractaire était admis lorsque le traitement standard de 1^{ère} ligne était inefficace pour contrôler les CAI.

Données recueillies :

Un cahier de recueil a été établi pour chaque patient comprenant les informations suivantes :

- Les données démographiques du patient : âge au diagnostic et sexe.
- L'histoire de la CAI : présence au diagnostic de LLC, type de CAI, traitement et nombre de lignes antérieures.
- L'histoire de la LLC : stade au diagnostic, traitement et nombre de lignes antérieures, facteurs pronostiques
- Les traitements, les critères de réponses, les adaptations posologiques, les effets indésirables et leurs grades.

Le traitement par Ibrutinib était initié à 3 gélules de 140 mg soit 420 mg/j, cette dose pouvait être diminuée d'un ou deux paliers de dose soit 280 mg ou 140 mg en fonction de la tolérance clinico-biologique.

Les réévaluations étaient effectuées dans des délais laissés à l'appréciation du clinicien.

Les critères de réponses complètes (RC), partielles (RP) et d'échec pour l'AHAI, le PTI sont résumés dans le tableau 1 (25,30).

Tableau 1 : Critères de réponses CAI

	AHAI	PTI
Réponse complète	Hb \geq 12g/dl	Plaquettes > 100 G/l
Réponse partielle	Hb \geq 10 g/dl et augmentation \geq 2g/dl	Plaquettes 50-100 G/l
Echec	Hb < 10g/dl	Plaquettes < 50 G/l

Hb : hémoglobine, AHAI : Anémie Hémodytique Auto-Immune, PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique

A la date de réévaluation, la RC pour l'AHAI était atteinte lorsque le taux d'Hb était supérieur ou égal à 12 g/dl et lorsque le taux de plaquettes était supérieur à 100 G/l pour le PTI. L'échec était défini par un taux d'Hb inférieur à 10 g/dl pour l'AHAI et inférieur à 50 G/l pour le PTI. Les RP étaient définies par des résultats intermédiaires (Hb > ou égal à 10g/dl et prise de 2 points d'Hb ; Plaquettes entre 50 et 100 G/l). Les critères de réponses pour la LLC étaient ceux de la NCIWG (Tableau 2).

La survie sans progression (progression free survival, PFS) pour les CAI était définie par l'intervalle de temps entre l'initiation du traitement et la survenue du décès ou de la rechute.

Tableau 2 : Critères de réponses LLC selon NCI-WG modifié 2008

Paramètres	Réponse complète	Réponse partielle	Progression	
Lymphocytes G/l	< 4	Diminution ≥ 50 %	Augmentation ≥ 50 %	A
Adénopathies	Absence à l'examen	Diminution ≥ 50 %	Augmentation ≥ 50 %	
Hépatomégalie	Absence à l'examen	Diminution ≥ 50 %	Augmentation ≥ 50 %	
Splénomégalie	Absence à l'examen	Diminution ≥ 50 %	Augmentation ≥ 50 %	
Neutrophiles G/l	≥ 1,5	≥ 1,5 ou augmentation ≥ 50 %	-	B
Plaquettes G/l	> 100	≥ 100 ou augmentation ≥ 50 %	-	
Hémoglobine g/dl	> 11	≥ 11 ou augmentation ≥ 50 %	-	
Biopsie ostéomédullaire	ly < 30 % , cellularité normale, absence d'infiltrat nodulaire	Ly ≥ 30 % et/ou infiltrat nodulaire	-	

NCI-WG : National Cancer Institute-Working Group ; Ly : lymphocytes

Réponse Complète : Tous les critères A et tous les critères B

Réponse Partielle : Au moins 2 critères A et 1 critères B

Progression : Au moins 1 critère A

Réponse partielle lymphocytaire : critère de réponse partielle et hyperlymphocytose, spécifique aux patients sous ITK

2.4 Analyse statistique

Les variables quantitatives sont exprimées en termes de moyenne (+/- écart type) et ou de médianes (avec leur écart interquartile). Compte tenu du faible effectif, aucune comparaison n'a été réalisée.

La PFS a été déterminée par la méthode de Kaplan Meier à partir du logiciel Biostatgv.

3. Résultats

3.1 Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 3.

L'âge moyen était de 65 ans lors de la mise en route du traitement et le sexe ratio homme/femme était à 1,75.

On dénombrait 7 AHAI, 3 PTI et 1 syndrome d'Evans. Aucun patient ne présentait de PRCA ou de neutropénie auto-immune et il n'y avait qu'une seule AHAI à anticorps froids.

L'étude des facteurs cytogénétiques, bien que non réalisée systématiquement, a révélé que la plupart des patients avaient des critères de mauvais pronostic. Ainsi, des mutations de TP 53 étaient retrouvées chez 3 patients sur 3, l'expression du CD 38 chez 5 patients sur 6, le statut IGVH non muté chez 4 patients sur 4.

81% des patients de la cohorte présentaient une CAI complexe avec des critères de LLC active (augmentation de la taille des adénopathies, doublement rapide du nombre de lymphocytes, signes généraux). Seuls 3 patients avaient bénéficié antérieurement d'une première ligne de traitement pour progression de leur LLC sans CAI parmi R-Bendamustine ou RFC. Aucun patient n'avait été traité par de l'ibrutinib.

Le délai moyen entre le diagnostic de LLC et le traitement par IBRUTINIB était de 89,6 mois. Tous les patients avaient reçu au moins une ligne de traitement pour CAI avec en moyenne 2,6 lignes par patient parmi corticothérapie, Rituximab, immunochimiothérapie de type RFC, R-Bendamustine, RCD ou Anti CD20-Chloraminophène (Ac-clb) et agoniste de la thrombopoïétine (TPO).

Parmi les 8 patients avec AHAI, 3 avaient reçu une ou plusieurs cures de corticoïdes au préalable, 5 patients avaient reçu du RCD, 4 patients avaient été traités par R-Bendamustine et 3 patients avaient reçu du Rituximab en monothérapie. Seul 1 patient avait été traité par R-Chloraminophène.

Les 4 patients suivis pour PTI avaient reçu entre 1 et 5 lignes de traitements parmi corticothérapie, agoniste de la TPO, Rituximab et RFC.

1 seul patient sur les 11 présentait une CAI contrôlée au moment de l'instauration du traitement par Ibrutinib : il s'agissait d'un PTI sous agoniste de la TPO.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients

	AHAI n=7	PTI n=3	EVANS n=1	TOUS n = 11
AGE	69 (61-80)	79 (72-96)	73	65 (61-96)
SEXE RATIO H/F	5/2	1/2	1	7/4
STADE LLC au diagnostic, n				
A	4	2	1	7
B	0	0	0	0
C	3	1	0	4
CAI AU DIAGNOSTIC, n	2	1	0	3
FACTEURS MAUVAIS PRONOSTIC, n/dosé				
B2m	1/3	1/1	ND	2/4
CD38	3/4	1/1	1	5/6
del11q	1/4	0/1	ND	1/5
del17p	1/3	1/1	ND	2/4
IGVH non mutée	4/4	0/0	ND	4/4
mutation TP53	2/2	0/0	1	3/3
TTT ANTERIEUR INDICATION LLC, n (%)	2	1	0	3 (27%)
RFC/RB	1	1	0	2 (18%)
Ac-CLB	1	0	0	1 (9%)
R-IDELALISIB	0	0	0	0
IBRUTINIB	0	0	0	0
TTT ANTERIEUR INDICATION CAI, n (%)	7 (100%)	3 (100%)	1 (100%)	11 (100%)
CORTICOIDES	3 (42%)	1 (16%)	0	4 (36%)
IMMUNOGLOBULINES IV	0	0	0	0
RITUXIMAB	3 (42%)	1 (16%)	0	4 (36%)
RCD	5 (71%)	0	1	6 (54%)
RB	4 (57%)	0	0	4 (36%)
RFC	0	1 (16%)	0	1 (9%)
Ac-CLB	1 (14%)	0	0	1 (9%)
TPO	0	1 (16%)	0	1 (9%)
NOMBRE DE LIGNES, n	2,7 (1-5)	2,3 (1-5)	1	2,6 (1-5)
DELAI MOYEN DIAGNOSTIC LLC-IBRUTINIB, (ans)	7,6 (2,4-16)	7,3 (5,5-10)	6	7,4 (2,4-16)
CYTOPENIE COMPLEXE, n (%)	6 (85%)	2 (66%)	1	9 (81%)

H : homme, F : femme, LLC : leucémie Lymphoïde Chronique, CAI : Cytopenie Auto Immune, B2m : beta 2 microglobuline, IGVH : région variable des chaînes lourdes des immunoglobulines, TTT : traitement, RFC : Rituximab-Fludarabine-Cyclophosphamide, RB : Rituximab-Bendamustine, Ac-CLB : anticorps anti CD20-Chloraminophène, RCD : Rituximab-Cyclophosphamide-Dexaméthasone, TPO : thrombopoïétine.

3.2 Réponses après traitement par Ibrutinib

A l'initiation de l'Ibrutinib, tous les patients atteints d'AHAI étaient en cours de traitement spécifique et étaient non contrôlés par celui-ci sur le plan de leur cytopénie : 75 % étaient sous corticothérapie, 50 % bénéficiaient de cures de Rituximab (moyenne de 8 cures par patient), 2 patients sur 8 bénéficiaient des 2 traitements (tableau 3). Le taux d'Hb moyen avant mise sous Ibrutinib était de 6,8 g/dl (4,6-9 g/dl) contre 13,1 g/dl après 7 mois de traitement en moyenne (9,6-15,6 g/dl) (Tableau 4).

Chez les patients traités pour PTI, 1 seul était sous agoniste de la TPO et contrôlé par celui-ci. Le taux de plaquettes moyen était de 104 G/l avant traitement (15-225 G/l) et de 167 G/l sous Ibrutinib (110-298 G/l) (Tableau 4).

Le patient atteint de syndrome d'Evans était sous corticothérapie et non contrôlé pour le critère AHA1 uniquement (Hb 4,6 g/dl et plaquettes 130 G/l). Il a été inclus parmi les patients présentant une AHA1 et un PTI (Tableau 4).

Tableau 4 : Réponses sur les taux d'hémoglobine et de plaquettes

	AVANT IBRUTINIB	SOUS IBRUTINIB
Taux moyen Hb AHA1, g/dl	6,4 (4,6-7,9)	13 (9,6-15,6)
Taux moyen Plqte PTI, G/l	102 (15-225)	167 (110-298)

Hb : hémoglobine, AHA1 : anémie hémolytique auto-immune, Plqte : plaquette, PTI : purpura thrombopénique immunologique

Les résultats sont résumés dans le tableau 5.

Le taux de réponse globale sous Ibrutinib était de 90 % sur les CAI et de 81 % sur la LLC.

Après une durée moyenne de suivi de 21 mois (6-49 mois), 75 % des patients présentant une AHAI et 100 % des patients atteints de PTI étaient en RC de leur CAI. La PFS était de 80% à 49 mois pour le critère CAI (Figure 2).

Tous les patients en RC ont arrêté la corticothérapie après un délai moyen de 3 mois.

Les agonistes de la TPO ont pu être arrêté définitivement dès le premier mois de traitement par Ibrutinib.

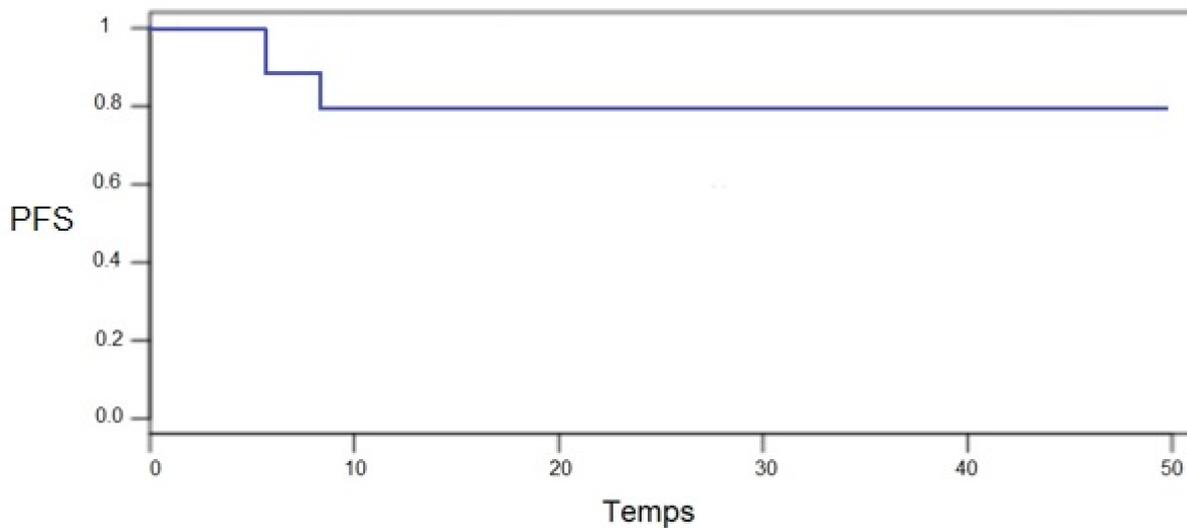
1 seul patient était en RP avec une Hb à 10,3 g/dl sans avoir nécessité de traitement adjuvant cependant.

1 seul patient était en échec après 5,5 mois de traitement avec à la fois persistance des signes d'hémolyse et progression de la LLC. Ce patient était le seul qui présentait une maladie des agglutinines froides.

La rechute a concerné 2 patients avec AHAI qui avaient initialement répondu au traitement. 1 patient a pu poursuivre le traitement par Ibrutinib après rattrapage par Rituximab et était toujours en RC à la date du dernier suivi. Aucune rechute n'était recensée parmi les patients qui présentaient un PTI.

2 patients ont arrêté le traitement par Ibrutinib, l'un pour rechute d'AHAI et l'autre pour progression de la LLC et échec sur l'AHAI.

Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier



Temps, mois	6	8	12	13	21	45	49
Patients, n	10	9	7	5	4	3	1

PFS : progression free survival (survie sans progression)

Tableau 5 : Réponses après traitement par ibrutinib

	TOUT PATIENT n=11	AHAI n=8	PTI n=4
Réponse globale LLC, n (%)	10 (90)	7 (87,5)	4 (100)
Réponse globale CAI, n (%)	10 (90)	7 (87,5)	4 (100)
RC CAI, n (%)	9 (81)	6 (75)	4 (100)
RP CAI, n (%)	1 (9)	1 (12,5)	0
Echec CAI, n (%)	1 (9)	1 (12,5)	0
Rechute CAI, n (%)	2 (18)	2 (25)	0
Progression LLC, n (%)	1 (9)	1 (12,5)	0
Temps moyen sans rechute CAI, mois	20,7 (3-49)	25 (3-49)	9,7 (6-13)
Corticothérapie initiale, n (%)	6 (54,5)	6 (75)	1 (25)
Temps moyen sous CTC, mois	3,9 (0,9-8)	3,9 (0,9-8)	2,5 (0-2,5)
Sevrage corticoïdes sous TTT, n (%)	6 (100)	6 (100)	1 (100)
RITUXIMAB initial, n (%)	4 (36)	4 (50)	1 (25)
Nombre médian de cures de RITUXIMAB, n	8 (2-8)	8 (2-8)	2 (2)
TPO initial, n (%)	1 (9)	0	1 (25)
Temps moyen sous TPO, mois	-	0	1 (0-1)
Sevrage TPO, n (%)	4 (36)	0	4 (100)
Arrêt IBRUTINIB toute cause, n (%)	2 (18)	2 (25)	0
Effets indésirables grade 3-4, n	1 (9)	1 (12,5)	0
Décès tout patient, n (%)	1 (9)	1 (12,5)	0
Durée moyenne de suivi, mois	21 (6-49)	25,8 (6-49)	11 (6-13)

LLC : leucémie lymphoïde chronique, CAI : cytopénie auto-immune, RC : réponse complète, RP : réponse partielle, TPO : agoniste de la thrombopoïétine

3.3 Tolérance et décès

Des adaptations posologiques ont eu lieu chez 4 patients dont 2 pour effets indésirables de grade 1-2.

1 patient est décédé d'infection sévère (aspergillose invasive) alors qu'il présentait une LLC et une AHAI réfractaires au traitement par Ibrutinib.

III. DISCUSSION

Avec une PFS de 80 % à 49 mois pour les CAI, l'Ibrutinib apparaît dans notre expérience comme une thérapeutique efficace et pérenne dans la prise en charge des CAI réfractaires associées à la LLC. Si plusieurs cas cliniques font état des mêmes résultats (49) (50) (51) (52) (53), aucune étude ne s'est encore intéressée spécifiquement à l'efficacité de l'Ibrutinib sur les CAI réfractaires. Notre série de 11 patients fait partie d'une série nationale plus vaste dont les résultats vont être présentés au prochain congrès de l'American Society of Hematology (ASH).

Parmi les 11 patients de notre série, 2 ont présenté des rechutes de leur AHAI après avoir initialement répondu (RC). L'un d'eux a rechuté de façon tardive après 8 mois de traitement et a bénéficié d'un rattrapage par Rituximab avec une efficacité qui se maintient à 45 mois de suivi. Le second patient a rechuté dans les 3 mois, un schéma d'immunochimiothérapie a été repris avec adjonction de fortes doses de corticoïdes après arrêt de l'Ibrutinib. La réactivation précoce sous Ibrutinib d'une CAI jusque-là contrôlée est un phénomène également décrit dans la littérature (49,50). Cependant, il n'est pas certain qu'il s'agisse ici d'un effet indésirable et nous pouvons

nous interroger sur la signification de ce rebond d'auto-immunité à la phase initiale du traitement. Cela pourrait correspondre à un contrôle encore imparfait ou à l'inverse et en faisant le parallèle avec l'augmentation initiale de la lymphocytose dans la LLC, être le reflet de son efficacité. De plus, l'adjonction d'une thérapeutique temporaire peut s'avérer efficace et permettre de passer un cap, économisant ainsi un nouvel échec pour le patient et le retour vers d'autres thérapeutiques plus agressives et contraignantes (50).

Dans notre expérience, 75 % des patients traités pour AHAI réfractaires étaient sous corticoïdes à l'introduction de l'ibrutinib et 100 % avaient pu en être sevrés dans un délai moyen de 3 mois. Aucun patient n'était sous corticothérapie en fin de suivi. Le seul patient initialement sous agoniste de la TPO pour PTI réfractaire était sevré à 1 mois. Ainsi, l'ibrutinib a permis d'obtenir une réponse sur les CAI chez des patients lourdement traités jusqu'alors tout en les sevrant définitivement en corticoïdes.

L'efficacité de l'ibrutinib semble être en lien avec sa capacité à intervenir sur plusieurs déterminants de la physiopathologie de l'auto-immunité de la LLC. Ainsi, en bloquant la voie du BCR et en altérant les fonctions de CPA des clones de LLC, l'ibrutinib va inhiber la production d'auto anticorps par les LB non tumoraux. Cet effet avait pu être mis en évidence dans des études précliniques soulignant l'effet de l'ibrutinib dans plusieurs maladies auto immunes sur des modèles animaux (54). Le microenvironnement de la LLC et le répertoire T sont aussi la cible de l'ibrutinib. Il oriente la réponse T vers une réponse Th1 moins favorable au développement de l'auto immunité (55) (56). Dans des modèles murins, l'inhibition des interleukine2-inductible kinase (ITK) nécessaires à la transduction du signal du TCR des Th2 oriente la réponse T vers une réponse de type Th1 avec pour conséquence une augmentation de l'interféron gamma et une diminution des IL 2, IL 4, IL 10 et du TNF

alpha (57). Enfin, en altérant les fonctions du système réticulo-endothélial, l'ibrutinib diminue la clairance splénique des hématies et des plaquettes marquées par ces auto-anticorps (58).

Les complications infectieuses font partie des effets secondaires connus de l'ibrutinib. Dans notre cohorte, nous rapportons un cas d'infection grave par aspergillose invasive ayant conduit au décès du patient alors qu'il était en situation d'échec thérapeutique par Ibrutinib et sous corticothérapie. La littérature fait état d'un taux d'environ 50% de complications infectieuses à l'origine de 2% des décès avec une forte incidence de pneumopathies à germes banaux ou opportunistes (59). De plus, l'association de l'ibrutinib à la corticothérapie doit être menée avec prudence puisqu'elle est à l'origine d'une augmentation du risque fongique dans les premiers mois de traitements (60). Néanmoins, le nombre de complications infectieuses étaient relativement faible eut égard au lourd passé thérapeutique des patients de notre série nécessairement très immunodéprimés, ce qui suggère finalement une tolérance assez bonne sur le plan infectieux. Par ailleurs, aucune complication hémorragique grave n'était survenue, y compris chez les patients traités pour PTI.

Les limites de notre travail sont bien sûr méthodologiques, avec une cohorte de faible effectif et un recueil de données réalisé de façon rétrospective. Néanmoins, avec une médiane de suivi de 21 mois et un taux de réponse globale de 90 % sur les CAI ainsi qu'une PFS à 49 mois de 80 %, ces résultats apparaissent prometteurs vis-à-vis des principales thérapeutiques de référence. Ainsi, la PFS du RCD était de 22 mois et 24 mois dans les 2 études françaises (43) (37) et de 28 mois pour l'association R-Bendamustine dans l'étude de Quinquenel *et al.* (40). Ces données devront donc être confirmées par une étude prospective de plus grand effectif.

IV. CONCLUSION

Nos résultats tendent à démontrer que l'ibrutinib en monothérapie permet un contrôle durable des CAI réfractaires associées à la LLC. Ces données devraient être confirmées prochainement par une étude nationale de plus grande ampleur.

A l'avenir, l'évaluation spécifique de son utilisation chez les malades en situation de CAI réfractaire dite simple, c'est-à-dire sans indication de traitement pour le critère tumoral de la LLC, nous semble intéressante. L'obtention d'une AMM dans cette indication nous permettrait d'utiliser l'ibrutinib en tant qu'agent immunomodulateur et de s'affranchir des stratégies usuelles d'immunochimiothérapies nécessairement plus lourdes pour des malades n'ayant pas de LLC active.

REFERENCES

1. Molica S, Polliack A. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) associated with chronic lymphocytic leukemia in the current era of targeted therapy. *Leuk Res.* 2016 Nov;50:31–6.
2. Visco C, Barcellini W, Maura F, Neri A, Cortelezzi A, Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: Autoimmune Cytopenias in CLL. *Am J Hematol.* 2014 Nov;89(11):1055–62.
3. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood.* 2010 Dec 2;116(23):4771–6.
4. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, Giannarelli D, Coluzzi S, Mandelli F, et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood.* 2000 May 1;95(9):2786–92.
5. Tsang M, Parikh SA. A Concise Review of Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017 Feb;12(1):29–38.
6. Hall AM, Vickers MA, McLeod E, Barker RN. Rh autoantigen presentation to helper T cells in chronic lymphocytic leukemia by malignant B cells. *Blood.* 2005 Mar 1;105(5):2007–15.
7. Riches JC, Ramsay AG, Gribben JG. T-cell function in chronic lymphocytic leukaemia. *Semin Cancer Biol.* 2010 Dec 1;20(6):431–8.
8. Hamblin TJ, Oscier DG, Young BJ. Autoimmunity in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Pathol.* 1986 Jul 1;39(7):713–6.
9. Mockridge CI, Potter KN, Wheatley I, Neville LA, Packham G, Stevenson FK. Reversible anergy of sIgM-mediated signaling in the two subsets of CLL defined by VH-gene mutational status. *Blood.* 2007 May 15;109(10):4424–31.
10. Zent CS, Ding W, Reinalda MS, Schwager SM, Hoyer JD, Bowen DA, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: changes in clinical presentation and prognosis. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(8):1261–1268.
11. Bomben R, Dal Bo M, Capello D, Forconi F, Maffei R, Laurenti L, et al. Molecular and clinical features of chronic lymphocytic leukaemia with stereotyped B cell receptors: results from an Italian multicentre study. *Br J Haematol.* 2009 Feb 1;144(4):492–506.
12. Maura F, Visco C, Falisi E, Reda G, Fabris S, Agnelli L, et al. B-cell receptor configuration and adverse cytogenetics are associated with autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2013 Jan 1;88(1):32–6.
13. Visco C, Maura F, Tuana G, Agnelli L, Lionetti M, Fabris S, et al. Immune Thrombocytopenia in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Is Associated with Stereotyped B-cell Receptors. *Clin Cancer Res.* 2012 Apr 1;18(7):1870–8.

14. Lad DP, Varma S, Varma N, Sachdeva MUS, Bose P, Malhotra P. Regulatory T-cell and T-helper 17 balance in chronic lymphocytic leukemia progression and autoimmune cytopenias. *Leuk Lymphoma*. 2015 Aug 3;56(8):2424–8.
15. D’Arena G, Rossi G, Vannata B, Deaglio S, Mansueto G, D’Auria F, et al. Regulatory T-Cells in Chronic Lymphocytic Leukemia and Autoimmune Diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis [Internet]*. 2012 Aug 9;4(1).
16. Barcellini W, Imperiali FG, Zaninoni A, Reda G, Consonni D, Fattizzo B, et al. Toll-like receptor 4 and 9 expression in B-chronic lymphocytic leukemia: relationship with infections, autoimmunity and disease progression. *Leuk Lymphoma*. 2014 Aug 1;55(8):1768–73.
17. Shvidel L, Tadmor T, Braester A, Bairey O, Rahimi-Levene N, Herishanu Y, et al. Pathogenesis, prevalence, and prognostic significance of cytopenias in chronic lymphocytic leukemia (CLL): a retrospective comparative study of 213 patients from a national CLL database of 1,518 cases. *Ann Hematol*. 2013 May;92(5):661–7.
18. Zanotti R, Frattini F, Ghia P, Visco C, Zamò A, Perbellini O, et al. ZAP-70 expression is associated with increased risk of autoimmune cytopenias in CLL patients. *Am J Hematol*. 2010 Jul;85(7):494–8.
19. Zent CS, Ding W, Schwager SM, Reinalda MS, Hoyer JD, Jelinek DF, et al. The prognostic significance of cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *Br J Haematol*. 2008 Jun;141(5):615–21.
20. Quinquenel A, Al Nawakil C, Baran-Marszak F, Eclache V, Letestu R, Khalloufi M, et al. Old DAT and new data: Positive direct antiglobulin test identifies a subgroup with poor outcome among chronic lymphocytic leukemia stage A patients. *Am J Hematol*. 2015 Jan 1;90(1):E5–8.
21. Dearden C, Wade R, Else M, Richards S, Milligan D, Hamblin T, et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood*. 2008 Feb 15;111(4):1820–6.
22. Hematology AS of. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-234. *Blood*. 2016 Oct 27;128(17):2109–2109.
23. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981 Jul 1;48(1):198–206.
24. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446–56.
25. PNDS AHAI 2017.
26. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica*. 2014 Oct;99(10):1547–54.

27. D'Arena G, Laurenti L, Capalbo S, D'Arco AM, De Filippi R, Marcacci G, et al. Rituximab therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol*. 2006 Aug 1;81(8):598–602.
28. Rogers KA, Woyach JA. Secondary autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*. 2016 Apr 1;43(2):300–10.
29. Cortes J, O'Brien S, Loscertales J, Kantarjian H, Giles F, Thomas D, et al. Cyclosporin A for the treatment of cytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2001 Oct 15;92(8):2016–22.
30. PNDS PTI 2017
31. Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, Stasi R, Zanotti R, Giaretta I, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1110–6.
32. Jolliffe E, Romeril K. Eltrombopag for resistant immune thrombocytopenia secondary to chronic lymphocytic leukaemia. *Intern Med J*. 2014 Jul;44(7):697–9.
33. Koehrer S, Keating MJ, Wierda WG. Eltrombopag, a second-generation thrombopoietin receptor agonist, for chronic lymphocytic leukemia-associated ITP. *Leukemia*. 2010 May;24(5):1096–8.
34. Berentsen S. Cold agglutinin disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):226–31.
35. Myint H, Copplestone JA, Orchard J, Craig V, Curtis D, Prentice AG, et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1995 Oct;91(2):341–4.
36. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2010 Oct 2;376(9747):1164–74.
37. Kaufman M, Limaye SA, Driscoll N, Johnson C, Caramanica A, Lebowicz Y, et al. A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2009 Jan 1;50(6):892–9.
38. Michallet A-S, Rossignol J, Cazin B, Ysebaert L. Rituximab–cyclophosphamide–dexamethasone combination in management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2011 Jul 1;52(7):1401–3.
39. Bowen D, Call TG, Shanafelt TD, Kay NE, Schwager SM, Reinalda MS, et al. Treatment of autoimmune cytopenia complicating progressive chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma*. 2010 Apr;51(4):620–7.
40. Quinquenel A, Willekens C, Dupuis J, Royer B, Ysebaert L, De Guibert S, et al. Bendamustine and rituximab combination in the management of chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia: a multicentric retrospective study of the French CLL intergroup (GCFLLC/MW and GOELAMS). *Am J Hematol*. 2015 Mar;90(3):204–7.

41. Dharmshaktu P, Gupta N, Dhanwal DK. Successful treatment of acquired pure red cell aplasia with oral corticosteroids in a patient with B-cell CLL. *BMJ Case Rep.* 2013 Nov 14;2013.
42. Means RT. Pure red cell aplasia. *Blood.* 2016 24;128(21):2504–9.
43. Rossignol J, Michallet A-S, Oberic L, Picard M, Garon A, Willekens C, et al. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2011 Mar;25(3):473–8.
44. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014 Jul 17;371(3):213–23.
45. 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.* 2015 Dec 17;373(25):2425–37.
46. Montillo M, O'Brien S, Tedeschi A, Byrd JC, Dearden C, Gill D, et al. Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune cytopenias in the RESONATE study. *Blood Cancer J.* 2017 Feb 3;7(2):e524.
47. Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, Andritsos LA, Awan FT, Blum KA, et al. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia [Internet].* 2015 Oct 7
48. Vitale et al. - 2016 - Autoimmune cytopenias in patients with chronic lym.pdf [Internet].
49. Vitale C, Ahn IE, Sivina M, Ferrajoli A, Wierda WG, Estrov Z, et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica.* 2016 Jun;101(6):e254–8.
50. St. Bernard R, Hsia CC. Safe utilization of ibrutinib with or without steroids in chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol.* 2015 Dec;94(12):2077–9.
51. Molica S, Levato L, Mirabelli R. Chronic lymphocytic leukemia, autoimmune hemolytic anemia and ibrutinib: a case report and review of the literature. *Leuk Lymphoma.* 2016 Mar 3;57(3):735–7.
52. Manda S, Dunbar N, Marx-Wood CR, Danilov AV. Ibrutinib is an effective treatment of autoimmune haemolytic anaemia in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2015 Sep;170(5):734–6.
53. Montillo M, O'Brien S, Tedeschi A, Hillmen P, Dearden C, Gill D, et al. Autoimmune Hemolytic Anemia and Immune Mediated Thrombocytopenia in the Phase III RESONATETM Study of Ibrutinib Vs Ofatumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Including a Case Report. *Blood.* 2014 Dec 6;124(21):5654–5654.
54. 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.* 2010 Jul 20;107(29):13075–80.

55. Dubovsky JA, Beckwith KA, Natarajan G, Woyach JA, Jaglowski S, Zhong Y, et al. Ibrutinib is an irreversible molecular inhibitor of ITK driving a Th1-selective pressure in T lymphocytes. *Blood*. 2013 Oct 10;122(15):2539–49.
56. Fagiolo E, Toriani-Terenzi C. Th1 and Th2 cytokine modulation by IL-10/IL-12 imbalance in autoimmune haemolytic anaemia (AIHA). *Autoimmunity*. 2002 Feb;35(1):39–44.
57. Pleyer C, Wiestner A, Sun C. Immunological changes with kinase inhibitor therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018 May 15;1–9.
58. Feng M, Chen JY, Weissman-Tsukamoto R, Volkmer J-P, Ho PY, McKenna KM, et al. Macrophages eat cancer cells using their own calreticulin as a guide: roles of TLR and Btk. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Feb 17;112(7):2145–50.
59. Tillman BF, Pauff JM, Satyanarayana G, Talbott M, Warner JL. Systematic review of infectious events with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in the treatment of hematologic malignancies. *Eur J Haematol*. 2018 Apr 1;100(4):325–34.
60. Ghez D, Calleja A, Protin C, Baron M, Ledoux M-P, Damaj G, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood*. 2018 Apr 26;131(17):1955–9.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrais rien qui dépasse mes connaissances. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

RESUME

INTRODUCTION

La prise en charge des cytopénies auto immunes (CAI) associées à la leucémie lymphoïde chronique (LLC) est complexe et peu codifiée, en particulier lorsque celles-ci sont réfractaires aux traitements de première ligne, reposant alors sur le traitement de la LLC elle-même. L'Ibrutinib, chef de file des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton, n'a jamais été évalué dans cette indication bien que quelques cas cliniques en rapportent l'efficacité.

MATERIEL ET METHODE

Notre étude rétrospective portait sur une cohorte de 11 patients atteints de LLC compliquée de CAI réfractaires dont 7 anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI), 3 purpuras thrombopéniques immunologiques (PTI) et 1 syndrome d'Evans suivis dans les CHU de Bordeaux, Reims et Toulouse. L'objectif principal était d'évaluer la réponse au traitement par Ibrutinib sur les CAI, les objectifs secondaires étaient d'étudier la tolérance et les effets indésirables du traitement.

RESULTATS

Après une médiane de suivi de 21 mois, le taux de réponse était de 90 % pour les CAI et de 81 % pour la LLC. La PFS était de 80 % à 49 mois et 100 % des patients répondeurs étaient contrôlés uniquement par l'Ibrutinib en fin de suivi. 1 seul patient présentait une complication de grade 4.

CONCLUSION

Dans notre expérience, l'Ibrutinib apparait comme une option thérapeutique intéressante dans la prise en charge des CAI associées à la LLC. Son évaluation spécifique semblerait intéressante pour les patients présentant une CAI associée à une LLC non active, c'est-à-dire sans indication de traitement spécifique par immuno-chimiothérapie.

Mots-clés : Ibrutinib ; AHAI ; PTI ; LLC