

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2017

THESES 2017 TOU3 2093

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Magalie BLESSOU

**PHARMACOCINETIQUE ET SURVENUE D'EFFETS INDESIRABLES DE
L'IBRUTINIB: SUIVI EN CONDITION DE VRAIE VIE**

Le 15 décembre 2017

Directeur de thèse : DESPAS Fabien

JURY

Président : M. CHATELUT Etienne
1er assesseur : M. DESPAS Fabien
2ème assesseur : M. YSEBAERT Loïc
3ème assesseur : Mme. DE BARROS Sandra

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 17 février 2017

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
Mme FOURASTÉ I.	Pharmacognosie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIÉ P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
M. HOUIN G.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SÉGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme GANDIA-MAILLY P. (*)	Pharmacologie	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme BON C.	Biophysique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme SÉRONIE-VIVIEN S.	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. Olichon A.	Biochimie
		PEM. PERE D.	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G.	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. Sainte-Marie Y.	Physiologie
		M. Stigliani J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
Mme FONTAN C.	Biophysique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique

REMERCIEMENTS

J'adresse mes remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail et à tous ceux qui ont été présents tout au long de ces 7 années d'études.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Etienne Chatelut

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier à Toulouse. Président de ce jury.

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury, pour votre disponibilité et de l'accueil qui m'a été réservé lors de mon passage au sein du laboratoire de pharmacologie de l'IUCT-O. Je tenais aussi à vous remercier pour votre investissement dans ma recherche de stage à l'étranger au cours de mes études de pharmacie. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

Monsieur le Docteur Fabien Despas

Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier à Toulouse. Directeur de cette thèse.

Un immense merci pour m'avoir encadré tout au long de ce travail qui m'a beaucoup intéressé. Je te remercie de ton accueil au sein de l'équipe de pharmacologie sociale de CAPTOR lors de mon stage de fin d'étude et d'avoir accepté de continuer l'aventure en encadrant cette thèse d'exercice. Merci pour ton accompagnement et pour tes précieux conseils qui ont fait évoluer ce travail.

Monsieur le Professeur Loïc Ysebaert

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier à Toulouse

Je suis honorée et te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Merci de m'avoir permis de prendre part aux consultations des patients parfois drôles et toujours riches en enseignement !

Madame le Docteur Sandra De Barros

Docteur en Biologie, Santé, Biotechnologie – Chef de projet clinique à Toulouse

Un grand merci pour m'avoir accompagné tout au long de mon stage de fin d'étude. C'était un immense plaisir de travailler et d'apprendre à tes côtés ! Merci pour tes conseils avisés, ta disponibilité et ta bienveillance. Je suis ravie de te compter parmi les membres de ce jury.

A mes collègues de stage,

A tout le groupe de pharmacologie sociale de CAPTOR et l'équipe PKE-3i qui gravitent autour de ce projet, je vous adresse mes remerciements chaleureux pour votre accueil, votre disponibilité et votre bienveillance.

Au Docteur Henri Caussignac et son équipe officinale, je vous remercie de m'avoir accueilli si chaleureusement lors de mes stages officinaux. Merci pour votre gentillesse et votre enseignement.

A mes chers amis,

A ceux de longue date,

A tous ceux du lycée, nous nous voyons plus rarement mais c'est toujours un bonheur de se retrouver !

Justine, merci pour tous ces bons moments que nous avons passés ensemble depuis tant d'année. Je suis heureuse que cette amitié perdure toujours !

A mes collègues de PACES et bien plus,

Eloa, Alice, Pauline, Cécile, Mathilde et Mélanie, nous avons passé tant de merveilleux moments ensemble, et je sais qu'ils seront toujours plus nombreux !

Ma voisine de cité U, Laura, je te remercie pour ton optimisme et ta gentillesse.

Ma coloc, Pauline, je te remercie pour ta patience, ton soutien, nos formidables soirées culinaires (#banoffee) sans oublier ton humour décapant !

A mes compatriotes pharmaciens, Camille, Claire, Claudia, Magalie, Jean-Baptiste, Rémy et Paul-Etienne, merci pour votre gentillesse, votre bonne humeur, votre joie communicative et votre soutien lors de nos interminables TP ! Je suis heureuse d'avoir vécu cette aventure à vos côtés.

A mes Master girls, cette dernière année de pharmacie n'aurait pu être aussi fun sans vous ! Chloé, Cyrielle, Marie et Myriam, merci pour votre joie de vivre, pour tous les bons souvenirs partagés ensemble et tous les prochains à venir !

A ma famille,

A mes parents, merci d'être toujours présents. C'est aussi grâce à vous que j'ai réussi à aboutir ces années d'études. A mes petits frères, Cyril et Régis, depuis le temps que vous me demandez quand est-ce que j'aurai fini l'école, cette fois, j'arrive au bout du chemin. J'espère que vous trouverez votre voie à votre tour. Merci de me faire toujours autant rire !

A ma marraine, Chantal, merci de ton soutien sans faille et d'être toujours présente dans les bons moments comme dans les plus difficiles.

Et à tout le reste de ma famille qui m'accompagne de près ou de loin, vous êtes bien trop nombreux pour tous vous citer ! Je vous adresse un grand merci pour tous les agréables moments partagés autours d'un bon repas.

A tous ceux croisés aux détours d'un stage, d'un voyage ou d'un job étudiant tout au long de ces 7 années d'études, merci de m'avoir accompagné dans ce périple que je résumerais au travers d'une citation :

« Tous les hommes pensent que le bonheur se trouve au sommet de la montagne, alors qu'il réside dans la façon de la gravir »

Confucius

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	5
LISTE DES ILLUSTRATIONS	8
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES ANNEXES	10
LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	12
A. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LES PATHOLOGIES MALIGNES..	14
1. Généralités.....	14
1.1. Les pathologies cancéreuses.....	14
1.2. Les hémopathies malignes	14
1.3. Les thérapies ciblées en cancérologie	15
2. La leucémie lymphoïde chronique (LLC)	17
2.1. Epidémiologie	17
2.2. Physiopathologie	17
2.3. Complications de la LLC	18
2.4. Diagnostic et pronostic	19
2.4.1. Signes cliniques	19
2.4.2. Examens complémentaires	19
2.4.3. Facteurs pronostiques	20
2.5. Prise en charge thérapeutique.....	22
2.5.1. Surveillance	22
2.5.2. Chimiothérapie/immunothérapie	22
2.5.2.1. Traitement de première ligne.....	23
2.5.2.2. Traitement des rechutes	25
3. Le lymphome à cellules du manteau (LCM).....	26
3.1. Epidémiologie	26
3.2. Physiopathologie	26
3.3. Evolution	27
3.4. Diagnostic et pronostic	27
3.4.1. Signes cliniques	27
3.4.2. Examens complémentaires	28
3.4.3. Facteurs pronostiques	28
3.5. Prise en charge thérapeutique.....	29
3.5.1. Surveillance	29
3.5.2. Chimiothérapie/immunothérapie	29
3.5.2.1. Traitement du sujet jeune (< 65 ans)	29
3.5.2.2. Traitement du sujet âgé (> 65 ans)	30
3.5.2.3. Traitement du LCM en rechute ou réfractaire	30
4. La Macroglobulinémie de Waldenström (MW)	30
4.1. Epidémiologie	30

4.2.	Physiopathologie	30
4.3.	Diagnostic et pronostic	31
4.3.1.	Signes cliniques	31
4.3.2.	Examens complémentaires	32
4.3.3.	Facteurs pronostiques	33
4.4.	Prise en charge thérapeutique.....	34
4.4.1.	Surveillance	34
4.4.2.	Chimiothérapie/immunothérapie	34
B.	ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR L'IBRUTINIB	36
1.	Mécanisme d'action	36
2.	Pharmacocinétique	38
3.	Efficacité clinique de l'ibrutinib.....	38
3.1.	Leucémie lymphoïde chronique	38
3.2.	Lymphome à cellules du manteau	40
3.3.	Macroglobulinémie de Waldenström	41
4.	Profil d'effets indésirables.....	41
4.1.	Effets indésirables hématologiques et cardio-vasculaires	42
4.2.	Autres effets indésirables	43
C.	EVALUATION EN VIE REELLE DE L'ASSOCIATION ENTRE SURVENUE D'EFFETS INDESIRABLES ET LES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE L'IBRUTINIB	45
1.	Justifications de la recherche.....	45
1.1.	Hypothèse de la recherche.....	45
1.2.	Rapport bénéfice/risque de la participation du sujet à l'étude de recherche clinique	45
1.3.	Retombées attendues	46
2.	Matériel et méthodes	46
2.1.	Schéma et objectifs de la recherche	46
2.1.1.	Schéma de la recherche	46
2.1.2.	Objectif et critère d'évaluation principal	46
2.1.3.	Objectif secondaire	46
2.2.	Patients et procédure de la recherche	47
2.2.1.	Critères d'inclusion.....	47
2.2.2.	Critères de non inclusion	47
2.2.3.	Déroulement de la recherche	47
2.3.	Données collectées	48
2.3.1.	Caractéristiques patients	48
2.3.2.	Evènements indésirables.....	49
2.3.3.	Dosages plasmatiques de l'ibrutinib.....	50
2.4.	Statistiques	51
3.	Résultats	51
3.1.	Description de la population	51
3.2.	Réponse au critère d'évaluation principal : Concentrations plasmatiques de l'ibrutinib et survenue d'effets indésirables	53
3.3.	Réponse au critère d'évaluation secondaire : description du suivi des effets indésirables survenus sous ibrutinib.....	55
4.	Discussion	57

4.1.	Les effets indésirables rapportés avec l'ibrutinib	57
4.2.	La pharmacocinétique de l'ibrutinib	58
4.3.	Les forces de l'étude.....	59
4.4.	Les limites de l'étude	60
4.5.	Description de l'étude PK-E3i	61
CONCLUSION		66
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		79

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1. Activation de la voie du BCR ¹⁸	18
Figure 2. Les 5 aires lymphoïdes palpables : cervicales (1), axillaire (2) et inguinale (3), la rate (4) et le foie (5). Une aire correspond à un étage uni ou bilatéral.....	21
Figure 3. Traitement en première ligne de la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC).	23
Figure 4. Traitement de la LLC en rechute ou réfractaire.....	25
Figure 5. Les voies de signalisation en amont de l'activation du BCR ⁷¹	37
Figure 6. Système U-HPLC/MS-MS	51
Figure 7. Box-plots représentant les concentrations en ibrutinib en fonction du temps à la visite M1 chez les patients du « groupe EI » (A) et les patients appartenant au « groupe non EI » (B) au cours des 6 premiers mois de suivi.....	54
Figure 8. Description des types d'effets indésirables cliniquement significatifs survenus au cours des 6 premiers mois de suivi.....	56
Figure 9. Rythme d'inclusion du groupe ibrutinib (mai 2017).....	64
Figure 10. Rythme d'inclusion du groupe idélalisib (mai 2017).....	64

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Le score de Matutes.....	20
Tableau 2. La classification de Binet	20
Tableau 3. Stade selon la classification d'Ann Arbor pour les lymphomes de Hodgking et les lymphomes non hodgkiniens ⁵⁰	28
Tableau 4. Le MIPI score simplifié.....	29
Tableau 5: Manifestations cliniques de la macroglobulinémie de Waldenström.....	32
Tableau 6. Critères diagnostiques pour classer les gammopathies monoclonales IgM bénignes et la maladie de Waldenström	33
Tableau 7. Index pronostique international chez les patients porteurs de MW et nécessitant la mise en route d'un traitement de première ligne ⁶⁵	34
Tableau 8. Suivi patient de l'inclusion à la visite M6.....	48
Tableau 9. Grades CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.0)	49
Tableau 10. Caractéristiques des patients.....	52
Tableau 11. Descriptions des concentrations plasmatiques en ibrutinib et de son métabolite (ng/ml) dans le « groupe EI » et le « groupe non EI »	54
Tableau 12. Descriptions des types d'effets indésirables non cliniquement significatifs (grade CTCAE < 3 sans concession de posologie) survenus au cours des 6 mois de suivi chez les 31 patients. (Fréquence > 20%).....	56
Tableau 13. Description des différents types d'effets indésirables (EI) cliniquement significatifs survenus au cours des 6 premiers mois de suivi.....	57
Tableau 14. Récapitulatif des mises en place correctives effectuées suite aux difficultés rencontrées. Bilan à 6 et 18 mois.	63
Tableau 15. Bilan des patients inclus (mai 2017)	65

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Classification OMS des tumeurs du tissu lymphoïde (révisée en 2016) ¹²	68
Annexe 2. Survie nette standardisée à 5 ans (%) selon le sexe et les différentes hémopathies malignes sur la période 2005-2010 ¹³	70
Annexe 3. Classification des médicaments anticancéreux et périmètre de la médecine de précision (INCa) ¹⁰	71
Annexe 4. Protocoles thérapeutiques de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)	72
Annexe 5. Protocoles thérapeutiques du lymphome à cellules du manteau (LCM)	73
Annexe 6. Protocoles thérapeutiques de la macroglobulinémie de Waldenström (MW)	76
Annexe 7. Tableau des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques ou après la commercialisation chez les patients atteints d'hémopathies malignes à cellules B $\dagger$ ²	77

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique	INCa : Institut National du Cancer
ALAT : ALanine Amino Transférase	IPK : Inhibiteur de Protéines Kinases
AMA : Assistance Médicale Ambulatoire	IPSSMW : International Prognostic Scoring System for Waldenström Macroglobulinemia
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé	IUCT-O : Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopole
ASAT : ASpartate Amino Transférase	IV : Intra-veineux
ATP : Adénosine TriPhosphate	LCM : Lymphome à Cellules du Manteau
BCR : Récepteur des Cellules B	LDH : Lactate DésHydrogénase
BTK : Bruton Tyrosine Kinase	LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
CHU : Centre Hospitalier Universitaire	LNH : Lymphome Non Hodgkinien
CPP : Comité de Protection des Personnes	MIPI : Index Pronostic International du LCM
CRF : Case Report Form	MW : Macroglobulinémie de Waldenström
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques	NF-κB : Facteur nucléaire des chaînes κ des cellules B
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.0	NFS : Numération Formule Sanguine
CYP : Cytochrome P	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
DCI : Dénomination Commune Internationale	ONCOMIP : Réseau de cancérologie Midi-Pyrénées
DHD : Dihydrodiol-ibrutinib	PET : Tomographie à Emission de Positron
EI (G) : Effet Indésirable (Grave)	PK : Pharmacocinétique
EMA : Agence Européenne des Médicaments	RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire / Résumé des Caractéristiques du Produit
FA : Fibrillation Atriale	STP: Suivi Pharmacologie et Thérapeutique
FISH : Hybridation <i>In Situ</i> en Fluorescence	TDM : Tomodensitométrie
HTA : HyperTension Artérielle	USMR : Unité de Soutien Méthodologique de la Recherche
Ig (M) : Immunoglobuline (Monoclonale)	
IgVH : Immunoglobulin Variable region Heavy chain	
IC: Intervalle de Confiance	

INTRODUCTION

Un anti-cancéreux appartenant à la famille des inhibiteurs de protéines kinases (IPK) décrit parmi les thérapies dites ciblées, l'ibrutinib (IMBRUVICA®) a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en novembre 2014 dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le lymphome à cellules du manteau (LCM). Puis, une extension d'AMM a été obtenue en mai 2016 pour les patients atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW). Ces pathologies sont des hémopathies malignes incurables impliquant des cellules sanguines du système immunitaire, les lymphocytes B.

L'ibrutinib est un inhibiteur irréversible de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) administré par voie orale. La BTK est une protéine importante des voies de signalisation du Récepteur antigénique des Cellules B (BCR) exprimé par les lymphocytes B et du récepteur des cytokines. Cette voie de signalisation du BCR est impliquée dans les hémopathies citées ci-dessus¹.

Les données de pharmacocinétique de ce médicament laissent suspecter une importante variabilité interindividuelle. L'ibrutinib se caractérise par une faible biodisponibilité absolue à jeun de 2,9% (IC à 90 % = 2,1 – 3,9)². Il est principalement métabolisé en dihydrodiol ibrutinib (DHD) par l'isoenzyme CYP 3A4 des cytochromes P450 qui représente le complexe enzymatique majoritaire du métabolisme des xénobiotiques chez l'homme^{3,4}. La demi-vie de ce médicament varie entre 4 et 13h et il est ensuite éliminé en grande partie dans les fèces (80%)².

Au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation de ce médicament, les effets indésirables (EIs) les plus fréquemment retrouvés sont (≥ 20 %) : diarrhées, neutropénie, saignements, douleurs musculo-squelettiques, nausées, rash cutanée et fièvre. Les EIs impactant de façon importante la qualité de vie des patients (grade ≥ 3 de la classification CTCAE) les plus fréquents (≥ 5 %) ont été neutropénie, pneumonie, thrombopénie et neutropénie fébrile². La survenue d'effets indésirables d'ordre infectieux (pneumopathie) ou cardio-vasculaires (troubles cardiaques ou hémorragie) étaient à l'origine d'un arrêt de traitement dans 4 à 9% des cas au cours des essais cliniques^{5,6} et pour environ un tiers des patients dans une étude réalisée en post-AMM⁷.

C'est pourquoi, dans le but d'accroître les connaissances en terme de pharmacocinétique de l'ibrutinib et d'améliorer l'identification et la prise en charge des patients à risque de développer des effets indésirables sous ibrutinib, une étude de recherche clinique a été mise en place. L'objectif de cette étude est d'évaluer la relation entre la survenue d'effets indésirables significatifs et la pharmacocinétique de l'ibrutinib chez des patients atteints d'hémopathies malignes. C'est dans ce cadre que l'étude de recherche clinique baptisée « PK-E3i » est réalisée et coordonnée à l'Institut Universitaire contre le Cancer - Oncopôle à Toulouse (IUCT-O).

Ce travail présente dans une première partie l'état actuel des connaissances des pathologies malignes pour ce médicament : la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome du manteau et la macroglobulinémie de Waldenström ainsi que les principales données sur ce médicament. En deuxième partie, nous présenterons les analyses des premiers résultats obtenus avec PK-E3i.

A. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LES PATHOLOGIES MALIGNES

1. Généralités

1.1. Les pathologies cancéreuses

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le terme « Cancer » s'applique à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent envahir d'autres organes, constituant des métastases⁸.

Le diagnostic de cancer est majoritairement réalisé dans une population âgée puisque l'âge médian au diagnostic est d'environ 68 ans. En 2015, tous cancers confondus en France, le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale était de 362,4 pour 100 000 hommes et 272,6 pour 100 000 femmes et le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale était de 124,0 pour 100 000 hommes et 72,9 pour 100 000 femmes. En termes de variation du taux d'incidence, ce dernier a augmenté au cours de la période 1980-2005. Plus récemment, entre 2005 et 2012, cette incidence a diminué chez l'homme et ralenti chez la femme. Ces tendances sont liées à celle du cancer de la prostate chez l'homme et du cancer du sein chez la femme. A l'inverse, le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale a diminué au cours de la période 1980-2012⁹.

Une tumeur se développe à la suite d'une multiplication et d'une prolifération anarchique de certaines cellules. L'accumulation d'anomalies au sein de l'ADN de ces cellules peut être à l'origine des perturbations retrouvées dans les cellules ou leur environnement. Ceci entraîne par la suite la croissance et la prolifération de la tumeur. Nous pouvons distinguer les cancers pouvant être à l'origine de la formation de tumeurs solides au niveau de diverses localisations telles que le poumon, le sein et la prostate qui sont reportés comme les cancers les plus fréquents en France en 2012 et les cancers d'origine hématologiques ou hémopathies malignes¹⁰.

1.2. Les hémopathies malignes

Les hémopathies malignes sont développées à partir des cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse et du système lymphoïde. En France, les hémopathies malignes représentent en 2012 environ 10% des nouveaux cas de cancer selon les résultats d'une étude effectuée à partir de données de registres⁹.

Les classifications des hémopathies se sont succédées depuis le début des années 1970 pour aboutir à une classification internationale consensuelle publiée en 2001, puis révisée en 2008 et 2016 sous l'égide de l'OMS. Cette classification tient compte du tissu d'origine de la prolifération, lymphoïde ou myéloïde, puis des éléments cliniques, morphologiques ou histologiques, immunophénotypiques, génétiques et moléculaires pour définir chaque entité.

Dans le tissu lymphoïde, nous distinguons tout d'abord les proliférations développées à partir des cellules lymphoïdes B de celles développées à partir des cellules lymphoïdes T ou Natural-Killer. Les différentes formes de lymphomes de Hodgkin restent classées à part, bien qu'ayant une origine lymphoïde B, en raison de leurs caractéristiques cliniques et histopathologiques très particulières. Au sein des proliférations B ou T, nous distinguons les proliférations développées à partir de cellules immatures donnant des leucémies aiguës ou des lymphomes lymphoblastiques, des proliférations développées à partir des cellules matures qui sont de loin les plus nombreuses et les plus variées. Les trois pathologies qui nous intéressent dans le cadre de cet exposé, la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC), le Lymphome à Cellule du Manteau (LCM) et la Macroglobulinémie de Waldenström (MW) sont inclus dans les néoplasies à lymphoïdes B matures (Annexe 1)^{11,12}.

La survie nette standardisée à 5 ans varie de 21 % pour les leucémies aiguës myéloïdes chez l'homme à 90% pour les syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que la leucémie myéloïde chronique. Le lymphome à cellules du manteau présente une survie à 5 ans de 50% chez l'homme et 43% chez la femme, le lymphome lymphoplasmocytaire incluant la Macroglobulinémie de Waldenström présente une survie à 5 ans comprise entre 78% chez l'homme et 85% chez la femme. Enfin, la leucémie lymphoïde chronique est caractérisée par une survie nette à 5 ans supérieure à 80% (Annexe 2)¹³.

1.3. Les thérapies ciblées en cancérologie

Les premières thérapies « ciblées » ont été autorisées aux alentours des années 2000. Cette période a permis les évaluations cliniques et l'obtention d'AMM avec principalement deux grandes familles les anticorps monoclonaux (-mab) et les inhibiteurs de protéines kinases (-nib). En 2015, 43 thérapies ciblées sont désormais autorisées par les agences de santé européenne (Agence Européenne des Médicaments EMA) et nationale (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé ANSM) en cancérologie¹⁴.

Les thérapies dites « ciblées » en cancérologie sont des médicaments dont l'objectif est de bloquer la croissance ou la prolifération des cellules tumorales en visant spécifiquement certaines de leurs anomalies. Le mécanisme d'action repose sur l'inhibition des voies de signalisation impliquées dans l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur environnement. Il s'agit d'inhibiteurs intracellulaires, qui sont des principes actifs de faible poids moléculaire tels que les inhibiteurs de protéines kinases (IPK) ou des inhibiteurs extracellulaires, représenté par les médicaments biologiques comme les anticorps monoclonaux. Il n'existe actuellement pas de consensus évident sur la classification des médicaments anticancéreux et sur le périmètre des thérapies ciblées. Toutefois, l'Institut National du Cancer (INCa) a proposé une classification en fonction de leur action pharmacologique : les chimiothérapies conventionnelles, les radiopharmaceutiques, les immunothérapies et les inhibiteurs de mécanismes oncogéniques (Annexe 3). Les thérapies ciblées font partie de ce que l'on appelle la « médecine de précision ». Ce terme désigne une médecine qui repose sur des traitements développés sur les bases d'une meilleure connaissance des mécanismes biologiques conduisant à l'apparition et au développement des tumeurs¹⁴.

Les IPK appartiennent à la catégorie des inhibiteurs de mécanismes oncogéniques. Ce sont des inhibiteurs de protéines largement impliquées dans le contrôle de la prolifération. Par conséquent, les IPK sont capables d'inhiber l'activité enzymatique de ces dernières en se fixant de façon compétitive sur le site de liaison à l'ATP (adénosine triphosphate) et impactent ainsi la réaction de phosphorylation nécessaire à la prolifération tumorale. Les IPK présentent un profil d'effets indésirables jugé favorable en comparaison aux médicaments cytotoxiques et peuvent être administrés en association avec d'autre chimiothérapie ou radiothérapie¹⁵. Plusieurs médicaments sont commercialisés depuis 2003 et sont caractérisés par le suffixe « -nib ». D'une manière générale, les médicaments inhibiteurs de tyrosine kinase sont dénommés avec le suffixe –tinib. Les médicaments inhibiteurs de tyrosine kinase présentés comme spécialisés dans l'antiangiogénèse présentent le suffixe –anib. Les inhibiteurs de la protéine RAF (serine-thréonine kinase) présentent le suffixe –rafénib. L'ibrutinib est un médicament ayant obtenu une AMM européenne en 2014, c'est un inhibiteur irréversible d'une tyrosine kinase : la protéine de Bruton. Ce travail se consacre notamment à ce médicament, indiqué dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC), le lymphome à cellules du manteau (LCM) et la macroglobulinémie de Waldenström (MW).

2. La leucémie lymphoïde chronique (LLC)

2.1. Epidémiologie

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) fait partie des tumeurs lymphoïdes B matures selon la classification OMS publiée en 2008¹⁶ et représente l'une des hémopathies malignes les plus fréquentes en France avec une estimation de l'incidence de 4 464 nouveaux-cas en 2012. Les hommes représentent 60 % de ces cas avec un âge médian au moment du diagnostic de 71 ans et de 74 ans chez les femmes. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 4,8/100 000 personnes/années chez l'homme et 2,2/100 000 chez la femme, avec une incidence qui augmente avec l'âge. La LLC est une maladie qui est principalement diagnostiquée chez les sujets âgés. En effet, plus de 44% des patients diagnostiqués sont âgés de plus de 75 ans¹³.

2.2. Physiopathologie

La LLC se caractérise par la prolifération et l'accumulation des lymphocytes B matures de morphologie normale mais d'immunophénotype caractéristique dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes (ganglions lymphatiques et rate). Les lymphocytes malins co-expriment l'antigène des lymphocytes T (CD5) et les antigènes des lymphocytes B (CD19, CD20 et CD23). Les niveaux d'expression d'immunoglobulines (Ig) de surface, de CD20 et de CD79b sont caractéristiquement faibles par rapport à ceux observés sur les lymphocytes B normaux¹⁷.

A l'échelle cellulaire, il a été montré que le BCR et l'activation de cette voie de signalisation jouent un rôle dans l'expansion, la prolifération et la survie des cellules tumorales de LLC. Le BCR est un complexe formé d'une immunoglobuline membranaire (mIg) associé à un hétérodimère Igα (CD79A) et Igβ (CD79B) et représente la forme membranaire du récepteur de l'antigène des lymphocytes B. L'activation de la voie de signalisation du BCR passe par quatre étapes principales résumées sur la figure 1¹⁸. Dans un premier temps, l'antigène active les kinases dont Lyn (*Lck/Yes novel tyrosine kinase*) entraînant la phosphorylation du BCR au niveau de la partie cytoplasmique. Cela permet le recrutement et la phosphorylation de Syk (*spleen tyrosine kinase*). Lorsque Syk est activé, BTK est phosphorylé et peut alors exercer son activité catalytique. Elle est présente principalement dans le cytoplasme. Elle est transloquée vers la membrane lorsqu'elle se lie avec PIP3 (phosphatidylinositol triphosphate). Enfin, BTK active la PLCγ2 (phospholipase gamma 2) qui va ensuite scinder PIP2 (phosphatidylinositol

diphosphate) pour générer l'IP3 (inositol triphosphate) et le DAG (diacylgcérol) qui sont impliqués dans la signalisation calcique et la voie du NF- κ B (facteur nucléaire κ des cellules B) impliquée dans le contrôle de la transcription de l'ADN, la production de cytokine et la survie cellulaire. Les cellules tumorales interagissent avec les cellules du microenvironnement, les cellules stromales médullaires (BMSC) et les cellules *nurse-like* (CNL), qui forment une niche évitant aux cellules de LLC de subir l'apoptose. Pour permettre la prolifération et la survie, le BCR agit de façon complémentaire notamment avec deux autres voies : la voie des TLR (*toll-like receptor*) et la voie des cytokines de survie.¹⁸

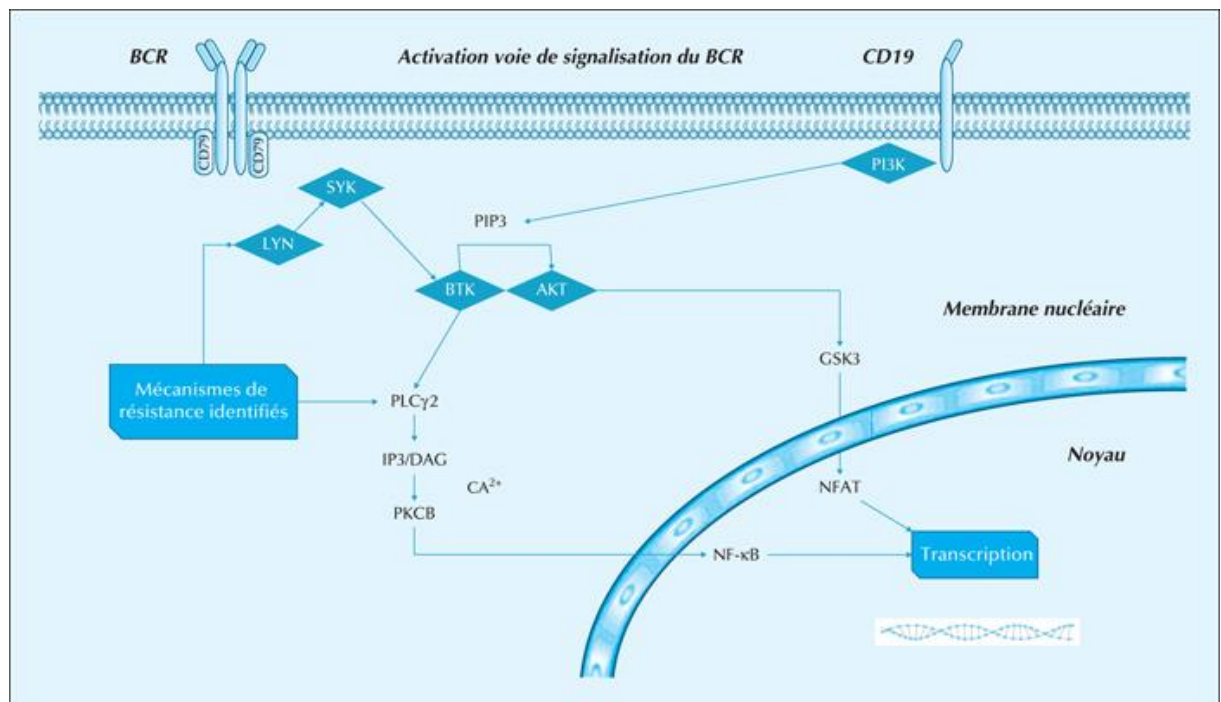


Figure 1. Activation de la voie du BCR¹⁸

Abréviations : AKT, Ak strain transforming serine/threonine kinase (protein kinase B) ; BTK, Bruton's tyrosine kinase ; CD19, cluster de différentiation 19 ; CNL, cellule nurse-like ; DAG, diacylgcérol ; GSK3, glycogène synthase kinase 3 ; IP3, inositol triphosphate ; Lyn, Lck/Yes novel tyrosine kinase ; NFκB, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells ; PIP2, phosphatidylinositol diphosphate ; PIP3, phosphatidylinositol triphosphate ; PKC, protein kinase C ; PLC, phospholipase C ; SYK, spleen tyrosine kinase ; TLR, toll-like receptor

2.3. Complications de la LLC

Les patients atteints de LLC présentent une déficience de l'immunité humorale et cellulaire qui est à l'origine de complications infectieuses constituant la principale cause de décès. En effet, le dysfonctionnement des lymphocytes B, les épisodes de neutropénie et le déficit immunitaire en lymphocytes T ainsi que l'hypogammaglobulinémie sont souvent retrouvés et favorisent le développement des infections. L'hypogammaglobulinémie est un facteur de

prédisposition aux infections particulièrement important chez ces patients¹⁹. Les infections bactériennes urinaires et les infections au niveau de l'appareil respiratoire sont les plus fréquemment reportées ainsi que l'augmentation du risque de réactivation du virus de l'herpès. La LLC est aussi associée à la présence de manifestations auto-immune notamment l'anémie auto-immune hémolytique et la thrombopénie périphérique²⁰. Une autre complication de la LLC dérive du syndrome tumoral. En effet, les patients ont un risque élevé de développer un cancer secondaire notamment au niveau cutané. Un syndrome de Richter peut aussi apparaître. Il désigne une transformation tumorale de la pathologie en lymphome B diffus à grandes cellules qui présente habituellement un faible pronostic¹⁶.

2.4. Diagnostic et pronostic

2.4.1. Signes cliniques

La plupart des patients sont asymptomatiques lorsqu'ils sont diagnostiqués. En effet, la LLC est souvent découverte de façon fortuite lors de la réalisation d'un hémogramme montrant une hyperlymphocytose. Dans certains cas, elle est suspectée par la présence d'adénopathies superficielles et/ou d'une splénomégalie palpable à l'examen clinique à la suite desquels sont réalisées des investigations plus poussées. Les symptômes B (une fièvre > 38°C pendant plus de 2 semaines, une perte de poids de plus de 10% durant les 6 derniers mois ou des sueurs nocturnes persistantes depuis plus d'un mois) sont rarement présents. Enfin, la LLC peut être découverte, plus rarement, par une complication infectieuse ou auto-immune, notamment une anémie hémolytique auto-immune²⁰. Les patients à un stade avancé de la maladie peuvent ressentir de la fatigue causée par l'anémie due à l'infiltration des lymphocytes de la moelle osseuse.

2.4.2. Examens complémentaires

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une lymphocytose sanguine supérieure ou égale à 5000 lymphocyte B/ μ L et confirmé par la présence de petits lymphocytes matures à chromatine dense et mottée à l'examen du frottis sanguin. L'immunophénotype déterminé par cytométrie en flux est nécessaire pour poser le diagnostic de LLC¹⁷. Cet examen permet d'obtenir le nombre de lymphocyte B, de détecter les marqueurs de surfaces caractéristiques ainsi que d'établir le score de Matutes (tableau 1) qui doit être supérieur ou égal à 4 pour poser le diagnostic²¹.

Tableau 1. Le score de Matutes

Cotation	1	0
CD5	+	-
CD23	+	-
Expression sIg monotypique	faible	forte
FMC7	-	+
Expression de CD79b/CD22	faible	forte

Ce score utilise des anticorps monoclonaux permettant de reconnaître les marqueurs de surface et s'interprète de la façon suivante :

- Si le score est supérieur ou égal à 4, le diagnostic de LLC est retenu
- Si le score est inférieur à 3, le diagnostic doit être écarté
- Si le score est égal à 3, le diagnostic de LLC peut être retenu si les cellules lymphoïdes sanguines expriment les marqueurs de surfaces CD5, CD23 et CD43, si l'expression du CD20 est faible, et si la recherche de l'expression de cycline D1 est négative.

2.4.3. Facteurs pronostiques

Parmi les facteurs pronostiques traditionnels, les classifications de Binet²² et de Rai²³ sont reconnues. La classification de Binet est la plus largement utilisée en France pour apprécier le pronostic. Elle se base sur des critères cliniques et biologiques et participe aussi aux indications thérapeutiques.

Tableau 2. La classification de Binet

Stade	Aires lymphoïdes palpables	Hémoglobine <10 G/L ou plaquettes < 100 G/L
A	< 3	Non
B	≥ 3	Non
C	Quel que soit le nombre d'aire lymphoïdes palpables	Oui

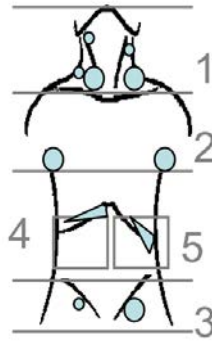


Figure 2. Les 5 aires lymphoïdes palpables : cervicales (1), axillaire (2) et inguinale (3), la rate (4) et le foie (5). Une aire correspond à un étage uni ou bilatéral.

Au moment du diagnostic, plus de 70% des patients sont au stade A, près de 20% sont au stade B et moins de 10 % sont au stade C. La moitié des patients au stade A se maintiendront à ce stade et auront une survie comparable à celle de la population du même âge sans la maladie. L'autre moitié évoluera vers des stades B ou C à partir desquels un traitement est nécessaire et la survie moyenne devient inférieure à 10 ans²⁴.

Ces 15 dernières années sont apparus de nouveaux facteurs pronostics tels que les anomalies cytogénétiques, le profil mutationnel des gènes Ig, l'expression de CD38, ZAP70 et CD49d. Les altérations chromosomiques sont détectées par la technique d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH). Les 4 anomalies les plus fréquemment retrouvées sont la délétion 13q14 qui présente une valeur pronostique positive lorsqu'elle est présente de façon isolée chez les patients LLC, la trisomie 12 facteur favorisant vers une évolution clinique moins favorable des patients avec une survie plus courte, la présence d'une délétion 11q22-23 est associée à une évolution clinique défavorable et une survie globale plus courte. Enfin, la délétion 17p53 impliquant le gène suppresseur de tumeur TP53 est associée dans plus de 80% des cas avec une mutation TP53²⁵. Cette dernière anomalie semble être prédictive d'un état réfractaire au traitement fludarabine et est associée à une progression rapide de la maladie²⁶. Ces 2 dernières anomalies (délétion 17p et mutation TP53) influencent également la prise en charge thérapeutique des patients.

Le statut mutationnel des chaînes lourdes des Ig (IGVH) impacte significativement la survie des patients, celle des patients avec un profil IGVH mutées étant meilleure que celle des

patients avec un profil IGVH non mutées. En effet, la survie médiane des patients avec IGVH mutées et non mutées est respectivement de 293 mois et 117 mois tous stades confondus²⁷.

D'autres marqueurs biologiques déterminés par cytométrie en flux ont été proposés comme facteur pronostic tels que l'expression de CD38^{28,29}, ZAP70³⁰ et CD49d³¹ qui sont associés à un pronostic défavorable mais aucun d'eux semble être aussi pertinent que le statut mutationnel des IGVH.

2.5. Prise en charge thérapeutique

Les indications thérapeutiques sont définies en fonction du stade de la classification de Binet, de la présence de symptômes et de l'évolutivité de la maladie. Un tiers des patients diagnostiqués reste asymptomatique et bénéficie seulement d'une surveillance et les deux autres tiers de patient nécessiteront la mise en place d'un traitement plus ou moins rapidement après la découverte du diagnostic du fait de la présence de symptômes manifestes de la LLC¹⁶. Toutefois, la LLC reste une maladie incurable et les traitements permettent au mieux d'améliorer la survie sans progression des patients.

2.5.1. Surveillance

Les patients sans indication thérapeutique initiale bénéficient d'une surveillance afin de détecter une éventuelle progression de la maladie. En effet, trois études ont démontré que l'instauration d'un traitement médicamenteux chez les patients à un stade peu avancé de la maladie ne permet pas d'améliorer la survie³²⁻³⁴. Les résultats d'une méta-analyse ont aussi conclu dans ce sens³⁵. Aussi, l'étude réalisée par le groupe de coopération français sur la LLC a mis en évidence une augmentation de la mortalité suite à un cancer épithélial chez les patients traités au stade débutant de la maladie comparés à ceux non traités.

2.5.2. Chimiothérapie/immunothérapie

Les patients au stade intermédiaire (B) ou avancé (C) de la maladie selon la classification de Binet sont traités dans le cas où ils répondent au minimum à l'un des critères d'évolutivité ou de progression de la LLC¹⁷ :

- Symptômes systémiques caractérisés (au moins un): perte de poids non intentionnelle $\geq 10\%$ dans les 6 derniers mois ; fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$ pendant 2 semaines ou plus, sans preuve d'infections ; sueurs nocturnes sans preuve d'infections ; fatigue significative (performance statut de l'OMS ≥ 2).

- Syndrome tumoral volumineux avec une splénomégalie volumineuse (> 6 cm de débord sous costal) ou progressive ou une adénopathie volumineuse (> 10 cm) ou rapidement progressive ou symptomatique ou une hépatomégalie.
- Hyperlymphocytose progressive avec une augmentation > 50 % sur 2 mois ou un temps de doublement des lymphocytes < 6 mois.
- Insuffisance médullaire progressive ; apparition ou aggravation d'une anémie et/ou d'une thrombocytopénie.
- Anémie hémolytique auto-immune et/ou thrombocytopénie ne répondant pas aux corticoïdes ou à un autre traitement standard.

L'hypogammaglobulinémie et la gammopathie monoclonale ne constituent pas en elles-mêmes une cause de mise en traitement mais ces marqueurs sont utiles pour le suivi. Enfin, le compte absolu de lymphocytes, même s'il est particulièrement élevé, ne devrait pas constituer à lui seul une cause de mise en traitement.

Le détail des protocoles thérapeutiques suivants est indiqué dans l'annexe 4.

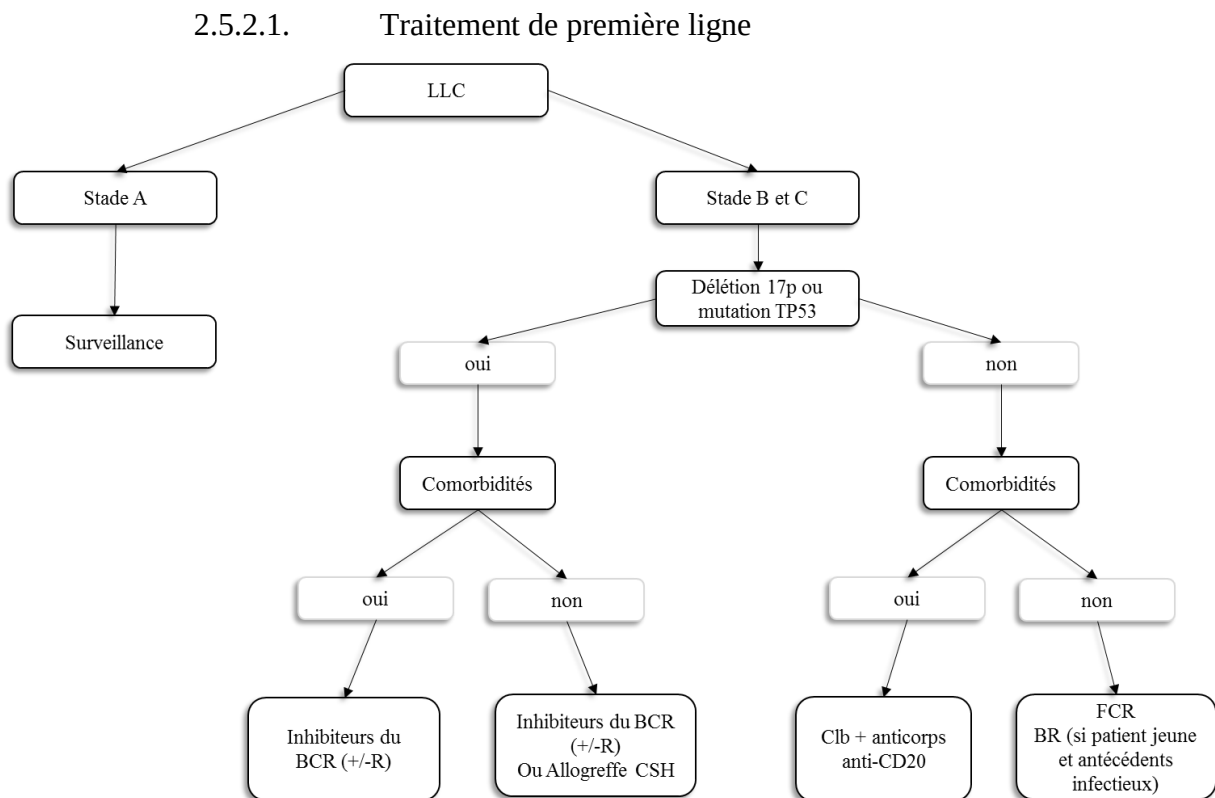


Figure 3. Traitement en première ligne de la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC).

Abréviations : BCR, B-Celle Receptor ; BR, Bendamustine-Rituximab ; Clb, Chlorambucil ; CSH, Cellules Souches Hématopoïétiques ; FCR, Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab ; R : Rituximab

La figure 3 résume la stratégie thérapeutique de première intention des patients atteints de LLC. Chez les patients sans délétion 17p ou mutation TP53 et sans comorbidité associée, le traitement vise à obtenir une réponse maximale et repose sur l'association de fludarabine qui est un analogue des purines, d'un agent alkylant cyclophosphamide et d'un anticorps monoclonal anti-CD20 rituximab (FCR) pendant 6 cycles mensuels.

Chez les patients sans délétion 17p ou mutation TP53 et qui présentent des comorbidités et chez les patients âgés, le traitement a pour objectif la meilleure qualité de vie possible. L'association de l'agent alkylant chlorambucil avec un anticorps anti-CD20 (rituximab, ofatumumab ou obinotuzumab) a montré l'amélioration de la survie sans progression en comparaison à l'administration de chlorambucil en monothérapie^{36,37}.

Les patients présentant une délétion 17p ou mutation TP53 ont un mauvais pronostic après un traitement par FCR³⁸. Le traitement par des inhibiteurs de protéines kinases tels que l'ibrutinib ou l'idélalisib associé au rituximab est recommandé. Chez le sujet jeune, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est à envisager rapidement.

2.5.2.2. Traitement des rechutes

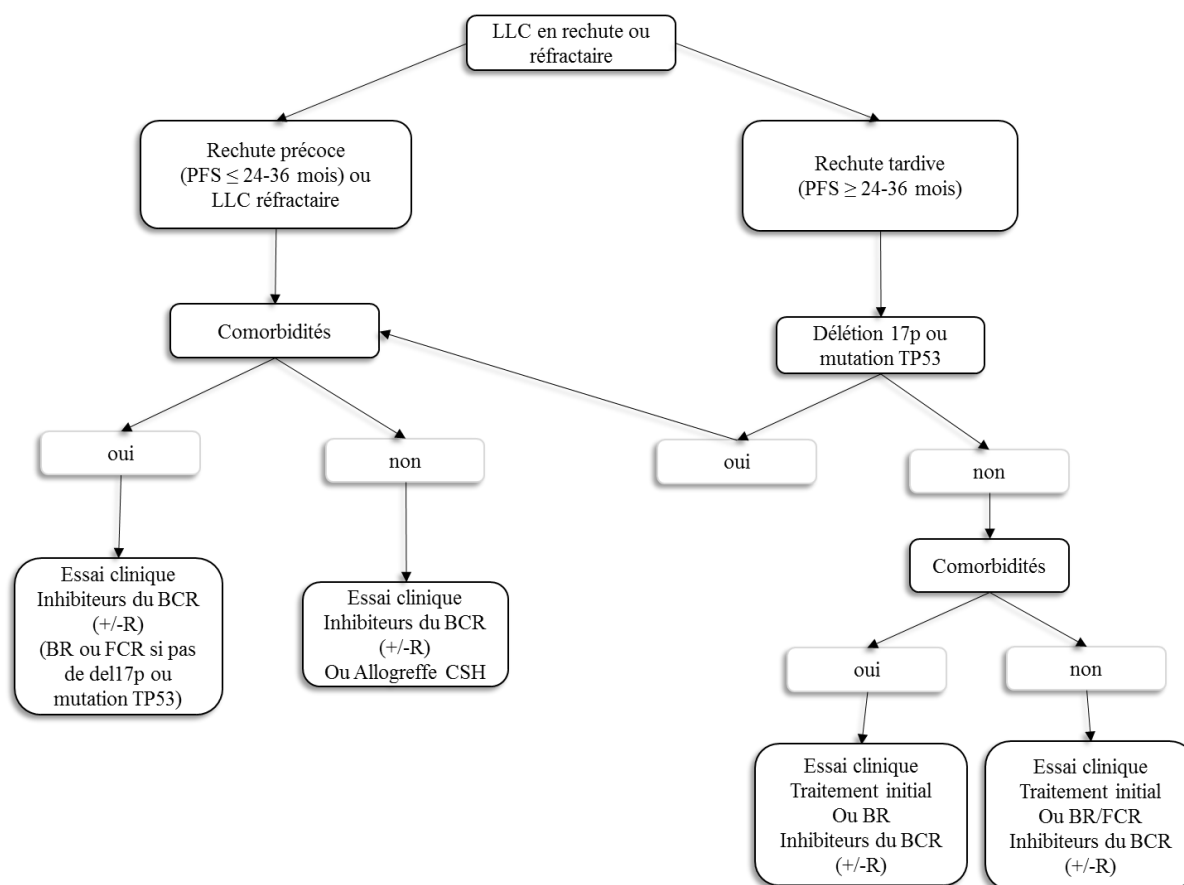


Figure 4. Traitement de la LLC en rechute ou réfractaire.

Abréviations : PFS, Progression Free Survival ; BCR, B-Cell Receptor ; CSH, Cellules Souches hématopoïétiques ; BR, Bendamustine/Rituximab ; FCR, Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab ; R, Rituximab

La figure 4 résume la stratégie thérapeutique en seconde intention des patients atteints de LLC. La mise en place d'une nouvelle ligne thérapeutique repose sur les mêmes critères que ceux utilisés en première ligne³⁹. Le choix de traitement dépend de plusieurs paramètres : la présence de comorbidités, l'existence d'une délétion 17p ou mutation TP53 et la nature du ou des traitements antérieurs ainsi que la durée de la dernière réponse (temps de survie sans progression ou PFS). L'inclusion dans un essai clinique doit être favorisée.

Le traitement utilisé en première ligne peut être renouvelé dans le cas où la rechute est tardive et qu'il n'y a pas de délétion 17p ou mutation TP53. Si la rechute est précoce ou que le patient est réfractaire au traitement, il est recommandé de changer de stratégie médicamenteuse. Le patient peut être inclus dans un essai clinique avec un antagoniste BCL2 en monothérapie

ou en association ou administration d'ibrutinib ou idelalisib associé au rituximab ou autre chimiothérapie s'il n'existe pas de délétion 17p ou mutation TP53. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est à discuter chez les sujets les plus jeunes.

3. Le lymphome à cellules du manteau (LCM)

3.1. Epidémiologie

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) fait partie des tumeurs lymphoïdes B matures selon la classification OMS publiée en 2008⁴⁰. Le nombre incident de LCM en France est estimé à 659 en 2012 avec un âge médian au diagnostic de 74 ans. Ce lymphome survient chez les hommes en majorité (75%). Le LCM est un lymphome rare avec un taux d'incidence standardisé sur la population mondiale de 0,8/100 000 personnes/années chez l'homme et 0,2/100 000 chez la femme, avec une incidence qui augmente avec l'âge¹³.

3.2. Physiopathologie

Ce lymphome affecte les lymphocytes B dans une région du ganglion lymphatique nommée « zone du manteau ». La physiopathologie de ce lymphome implique différents processus au niveau cellulaire et moléculaire. Le LCM se caractérise au niveau cytogénétique par la présence d'une translocation entre les chromosomes 11 et 14 $t(11;14)(q13;q32)$ qui est à l'origine de l'augmentation du niveau d'expression de la protéine cycline D1. Cette protéine favorise la progression des cellules tumorales dans le cycle cellulaire. Cependant, plusieurs observations suggèrent que la dysrégulation de cette protéine n'est pas suffisante pour la transformation cellulaire. Ainsi, à côté de cette dysrégulation constitutive, d'autres mécanismes tels que les altérations de la réponse aux dommages à l'ADN et l'activation des voies de survie cellulaire participent à la pathogénèse du LCM, particulièrement dans les formes agressives de ce lymphome⁴¹. En plus des multiples altérations géniques observées dans le LCM, les voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire, la survie et les interactions avec le microenvironnement sont aussi altérées. Notamment, différentes kinases de la signalisation du BCR, y compris SYK, LYN et BTK ont été retrouvées phosphorylées dans le LCM suggérant l'activation de cette voie de signalisation⁴².

3.3. Evolution

La présentation clinique est souvent indolente ou modérément agressive au moment du diagnostic, avec peu de symptômes; des symptômes B (une fièvre inexpliquée supérieure à 38°C, des sudations nocturnes ou une perte de poids inexpliquée de plus de 10% sur une période de six mois) sont présents dans 25 à 50% des cas⁴³. Mais, par la suite, la maladie devient généralement plus agressive et réfractaire à la chimiothérapie, ce qui explique que le lymphome du manteau soit associé à un des plus sombres pronostics parmi les lymphomes non hodgkiniens (LNH) à cellules B. En effet, la médiane de survie des patients atteints de lymphome du manteau non blastique est comprise entre 3 et 5 ans^{44,45}. Des études hospitalières et des études de registres récentes montrent une amélioration de la survie dans les périodes de diagnostic les plus récentes^{46,47}. Cette amélioration est liée notamment à une meilleure reconnaissance de cette pathologie, à l'utilisation en première ligne de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, mais aussi à l'utilisation des inhibiteurs de BTK tel que l'ibrutinib⁴⁸.

3.4. Diagnostic et pronostic

3.4.1. Signes cliniques

Le LCM peut se présenter de façon variable. Cependant, les patients sont souvent diagnostiqués au stade avancé de la maladie (stade Ann Arbor III-IV, tableau 3) avec des adénopathies ganglionnaires, une splénomégalie et une infiltration de la moelle osseuse. Plus rarement, des formes extra ganglionnaires peuvent être retrouvées comme par exemple au niveau du tractus gastro-intestinal⁴⁹. L'envahissement du système nerveux central est rare au diagnostic (moins de 5 % des patients) et serait plus fréquent dans les formes blastiques. Il en serait de même de l'atteinte osseuse et de l'atteinte cutanée⁴³.

Le bilan biologique au moment du diagnostic retrouve une hyperlymphocytose pour 20 à 50 % des patients. Une anémie est classiquement présente dans 40 à 50 % des cas. Elle reste le plus souvent modérée, tout comme la thrombopénie. Les taux de lactates deshydrogénases et la β 2-microglobuline sont augmentés pour plus de la moitié des patients. La présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum, d'une hypogammaglobulinémie ou encore d'un test de Coombs positif n'est notée que chez moins de 10 % des patients. C'est donc le plus souvent l'hyperlymphocytose qui est mise en avant lors du bilan biologique initial. Pour les formes de LCM extra ganglionnaires, il est observé seulement la présence d'une hyperlymphocytose⁴³.

Tableau 3. Stade selon la classification d'Ann Arbor pour les lymphomes de Hodgking et les lymphomes non hodgkiniens⁵⁰

Stade I	envahissement d'une région ganglionnaire (I) ou d'un seul organe ou site extra-ganglionnaire (IE)
Stade II	envahissement de deux régions ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme, seules (II) ou avec envahissement limité en contiguïté d'un tissu ou d'un organe extra-ganglionnaire (IIE)
Stade III	envahissement de régions ganglionnaires des deux côtés du diaphragme (III), qui peut comprendre la rate (IIIS), un organe extra-ganglionnaire contigu (IIIE) ou les deux (IIIES)
Stade IV	envahissement diffus ou focalement disséminé d'un ou plusieurs organes ou tissus extra-ganglionnaires, avec ou sans envahissement ganglionnaire associé.
Tous les stades sont subdivisés pour indiquer l'absence (A, ex : stade IA) ou la présence (B, ex : stade IIB) de symptômes B.	

3.4.2. Examens complémentaires

Le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une pièce biopsique. Il existe deux formes cytologiques, la première décrit une cellule tumorale de taille hétérogène à cytoplasme parfois abondant, peu basophile et un noyau irrégulier à chromatine lâche. La deuxième, plus rare, est de forme blastoïde et reconnue comme plus agressive. L'étude immunohistochimique par cytométrie en flux permet de confirmer le diagnostic. Le profil phénotypique caractéristique associe une positivité du CD20 et du CD5, les CD10 et CD23 étant habituellement négatifs. Dans la majorité des cas, la translocation t(11 ;14) est présente et doit être recherchée par la technique du FISH. Cette aberration entraîne la surexpression de la cycline D1 qui est aussi détectable par méthode d'immunohistochimie⁴⁰.

3.4.3. Facteurs pronostiques

Le score pronostic utilisé est l'Index Pronostic International du LCM (MIPI) et comporte 4 paramètres : l'âge, l'état général évalué par l'ECOG, le nombre de leucocytes et le taux de LDH⁵¹. Il permet de distinguer 3 catégories de patient, les patients à risque faible (score entre 0 et 3), les patients à risque intermédiaire (score entre 4 et 5) et les patients à haut risque (score supérieur ou égal à 6). La quantification du marqueur de prolifération Ki-67 constitue un facteur pronostic important et permettrait de mieux distinguer des formes indolentes de formes plus agressives, un MIPI comportant le paramètre Ki67 a donc été créé^{51,52}.

Tableau 4. Le MIPI score simplifié

Points	Age	ECOG	LDH (ULN)	Nombre de leucocyte (10 ⁹ /L)
0	<50	0-1	<0.67	< 6.700
1	50-59	—	0.67-0.99	6.700-9.999
2	60-69	2-4	1.000 -1.49	1.000-14.999
3	≥70	—	≥1.5000	≥15000

3.5. Prise en charge thérapeutique

3.5.1. Surveillance

Certaines formes de lymphome plus indolentes nécessitent une simple surveillance dans le cas où le sujet est asymptomatique et ne présente pas de syndrome tumoral ou de signes généraux. Dans ces cas-là, le patient vient en consultation tous les 3 à 6 mois et réalise un bilan sanguin complet comportant un bilan électrolytique sanguin, un hémogramme et le dosage de la LDH⁴⁰.

3.5.2. Chimiothérapie/immunothérapie

Les stratégies thérapeutiques globales sont aujourd'hui mieux définies notamment chez les sujets jeunes (< 65 ans) même s'il n'existe actuellement pas de consensus sur la chimiothérapie de première ligne. Le détail des protocoles thérapeutiques est indiqué dans l'annexe 5.

3.5.2.1. Traitement du sujet jeune (< 65 ans)

Chez les sujets les plus jeunes, il se dégage maintenant une première ligne de traitement comportant une chimiothérapie incluant un anti-métabolite la cytarabine et un anti-CD20 le rituximab puis une autogreffe suivi d'une maintenance par rituximab. En effet, le référentiel régional ONCOMIP (Réseau de cancérologie Midi-Pyrénées) préconise le protocole utilisé dans l'étude randomisée de phase III LyMa qui a évalué l'interêt du rituximab en maintenance tous les deux mois pendant trois ans. Les patients bénéficiaient d'une induction par immunochemiothérapie R-DHAOx (4 cycles) associant rituximab, dexaméthasone, cytarabine, oxaliplatine et une autogreffe de CSH conditionnée par R-BEAM rituximab, carmustine, étoposide, cytarabine, melphalan. Les patients réfractaires au R-DHAOx étaient rattrapés par R-CHOP Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone. Puis, une maintenance du rituximab tous les 2 mois pendant 3 ans permet d'améliorer la survie globale des patients^{53,54}.

3.5.2.2. Traitement du sujet âgé (> 65 ans)

Pour les patients ne pouvant pas bénéficier d'un traitement intensif, il est proposé en première intention les polychimiothérapies sans autogreffe alternant R-CHOP et R-DHA ou R-CHOP seul suivi d'un traitement de maintenance randomisé par rituximab associé au lénalidomide ou rituximab seul pendant 2 ans dans le cadre du protocole MCL-R2 Elderly⁵⁴. Le lénalidomide est un immunosuppresseur qui utilisé en association au rituximab en entretien améliore la survie des patients⁵⁵. En dehors de ce protocole, un traitement par 8 cycles de R-CHOP peut être utilisé suivi d'une maintenance par rituximab tous les 2 mois pendant 2 ans. Dans le cas d'une contre-indication au R-CHOP, un traitement associant rituximab et bendamustine (6 cycles) peut être envisagé.

Concernant les patients les plus fragiles (âgés de plus de 80 ans), un traitement par rituximab et chlorambucil ou R-mini CHOP ou R-bendamustine sera mis en place.

3.5.2.3. Traitement du LCM en rechute ou réfractaire

Les patients en rechute ou considérés comme réfractaire reçoivent un traitement de première ligne non utilisé précédemment, des stratégies associant le rituximab à la bendamustine ou au bortézomib qui est un inhibiteur du protéasome ou le schéma R-DHA. Le bortézomib peut aussi être associé à la dexaméthasone. Enfin, l'ibrutinib en monothérapie est aussi indiqué dans le LCM en rechute ou réfractaire⁵⁴.

4. La Macroglobulinémie de Waldenström (MW)

4.1. Épidémiologie

La maladie de Waldenström (MW) est un lymphome non hodgkinien à cellules B matures appartenant à la catégorie des lymphomes lymphoplasmocytaires. C'est une maladie rare avec une incidence est de 0,38 nouveau cas pour 100 000 habitants par an avec une prédominance chez l'homme. L'âge médian au diagnostic est de 73 ans⁵⁶. La médiane de survie des patients varie de 6 à 8 ans⁵⁷.

4.2. Physiopathologie

Elle se caractérise comme les autres lymphomes lymphoplasmocytaires par l'infiltration de cellules lymphoplasmocytaires dans la moelle osseuse et présente en plus une immunoglobuline

monoclonale (IgM) dans le sérum⁵⁸. L'étiologie exacte de cette maladie est encore peu connue, cependant la MW se développe probablement à la suite de mutations de l'ADN d'un lymphocyte B, qui se multiplie ensuite de façon incontrôlable. Ces mutations se produisent pendant le stade de maturation de la cellule, de sorte que celle-ci continue à reproduire des cellules cancéreuses. Il en résulte une surproduction d'anticorps IgM par les cellules B malignes⁵⁹. Les aberrations chromosomiques les plus fréquemment retrouvées sont la délétion du bras long sur le chromosome 6 (del6q dans 50% des cas), une hypermutation somatique de la partie variable du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgVH), ainsi qu'une mutation somatique des protéines CXCR4 (30-35%) et MYD88 (90%). La protéine MYD88 participe à la régulation de la survie cellulaire via des voies de signalisation faisant intervenir notamment la Bruton tyrosine kinase (BTK) impliquée dans l'activation du facteur de transcription NF-kB. Ainsi, une mutation de MYD88 entraîne un « gain de fonction » en faveur de la survie cellulaire⁶⁰.

4.3. Diagnostic et pronostic

4.3.1. Signes cliniques

Les manifestations cliniques sont soit liées à l'infiltration médullaire, soit liées aux propriétés physico-chimiques et antigéniques de l'IgM.

Environ un tiers des patients ont un syndrome tumoral avec des adénopathies et ou une splénomégalie. Une atteinte d'autres organes est rare et observée chez environ 5 % des patients (poumon, peau, rein). L'atteinte du système nerveux central (SNC) est exceptionnelle (Bing-Neel syndrome) et est liée à une infiltration lymphoplasmocytaire du SNC. L'atteinte médullaire est responsable de cytopénie, le plus souvent une anémie, parfois plus rarement une neutropénie, thrombopénie ou d'une pancytopenie⁶¹.

Les propriétés physico-chimiques de l'IgM peuvent entraîner un syndrome d'hyperviscosité qui est caractérisé par une forte accumulation d'IgM dans le sang. L'IgM est pentamérique et contient des carbohydrates qui peuvent fixer des molécules d'eau, augmentant ainsi la pression osmotique, la résistance au flux sanguin et diminuant la circulation du sang dans la microcirculation. L'IgM peut interagir avec les érythrocytes en augmentant la viscosité et diminuant leur déformabilité⁶². Les signes d'hyperviscosité sont caractérisés par des céphalées, épistaxis, et hémorragies rétinienne. Ce syndrome d'hyperviscosité est observé chez 15 % des patients au diagnostic. Chez vingt pour cent des patients, l'IgM peut précipiter au froid, avec une cryoglobulinémie de type 1. Cependant 5 % seulement des patients sont

symptomatiques avec un syndrome de Raynaud et des ulcères cutanés. Une interaction protéine-protéine peut être observée, principalement avec les facteurs de la coagulation (II, VIII, Willebrand) ou avec les plaquettes, responsable de troubles de la coagulation (syndrome hémorragique et allongement du temps de saignement). L'IgM peut se déposer dans différents tissus, au niveau rénal responsable d'une atteinte glomérulaire qui peut être réversible grâce aux plasmaphérèses. Une atteinte cutanée peut entraîner la formation de nodule et des dépôts digestifs peuvent provoquer une diarrhée et une malabsorption. Une amylose peut être associée avec des dépôts sous forme d'une substance amorphe extracellulaire rouge Congo positive. Cela est observé chez 2 % des patients ayant une IgM monoclonale et parmi ces patients 21 % avaient une MW. Enfin, une atteinte de l'IgM dirigée contre des antigènes du nerf, incluant la glycoprotéine associée à la myéline (MAG : myelin-associated glycoprotein) peut entraîner une neuropathie chronique progressive chez 50% des patients⁶¹.

Tableau 5: Manifestations cliniques de la macroglobulinémie de Waldenström

Cause	Manifestations cliniques
Infiltration tumorale	Cytopénie Fièvre Sueurs nocturnes Amaigrissement Adénopathie Organomégalie
IgM sérique : propriétés physico-chimique	Hyperviscosité Cyroglobuline type I Interaction protéines-protéines Dépôts amyloïdes ou IgM
IgM sérique : propriétés antigéniques	Cryoglobuline type II Neuropathies Agglutinines froides

4.3.2. Examens complémentaires

Le taux d'IgM n'est pas un critère diagnostique mais un taux élevé est le plus souvent associé à une MW. En effet, l'existence d'une IgM monoclonale n'est pas synonyme de MW car une IgM monoclonale peut être observée dans de nombreux syndromes lymphoprolifératifs B comme dans la LLC. Ces patients ont toutefois un risque multiplié par 46 de développer une MW⁶³. Les critères diagnostiques définis lors du deuxième Workshop sur la MW reposent sur la présence d'IgM monoclonale sérique quelle que soit sa concentration, une infiltration au

myélogramme par des petits lymphocytes avec différenciation plasmocytaire, une infiltration souvent diffuse à la biopsie médullaire, et un phénotype des cellules tumorales avec IgM+, CD5-/+ , C10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, FMC7+, CD103-⁶⁴ (tableau 6).

Tableau 6. Critères diagnostiques pour classer les gammapathies monoclonales IgM bénignes et la maladie de Waldenström

	MW symptomatique	MW asymptomatique	IgM monoclonale bénigne symptomatique	IgM monoclonale bénigne asymptomatique
IgM sérique	+	+	+	+
Infiltration médullaire en morphologie	+	+	- ^α	- ^α
Symptômes liés à l'infiltration tumorale	+	-	-	-
Symptômes liés à l'IgM	+	-	+	-

^α Chez certains patients, l'infiltration médullaire peut être authentifiée par des techniques plus sensibles comme la cytométrie de flux ou la PCR en l'absence d'infiltration morphologique de la moelle.

4.3.3. Facteurs pronostiques

Les facteurs de mauvais pronostic de survie selon l'IPSSMW (International Prognostic Scoring System for Waldenström Macroglobulinemia) sont :

- Age > 65 ans
- Hémoglobine < 11,5 g/dL
- Plaquettes < 100 G/L
- β2 microglobuline > 3 mg/L
- IgM monoclonale > 70 g/L

Cet index permet d'identifier trois groupes de patients de pronostic différents. Pour chaque groupe la survie à 5 ans est estimée à 87%, 68% et 36% pour les patients présentant un risque faible, intermédiaire et élevé respectivement. La médiane de survie est estimée à 4 ans (risque élevé) à 12 ans (risque faible) après le début du traitement (tableau 7)⁶⁵.

Tableau 7. Index pronostique international chez les patients porteurs de MW et nécessitant la mise en route d'un traitement de première ligne⁶⁵

Risque	Nombre de facteur de risque	% des patients	Survie à 5 ans (%)
Faible	0 ou 1 (sauf l'âge)	27 %	87 %
Intermédiaire	Age ou 2	38 %	68 %
Elevé	≥ 3	35 %	36 %

4.4. Prise en charge thérapeutique

4.4.1. Surveillance

Au moment du diagnostic, 25% des patients sont asymptomatiques et ne nécessitent pas l'initiation d'un traitement jusqu'à l'apparition des symptômes. Les critères pour initier un traitement sont définis par la présence de signes généraux (sueurs, fièvre, altération de l'état général), des symptômes liés à l'IgM (syndrome d'hyperviscosité, cryoglobulinémie, neuropathie périphérique sévère, maladie des agglutinines froides, amylose), une anémie < 10 g/dL et/ou des plaquettes < 100 G/L, un syndrome tumoral important. Le taux d'IgM n'est pas un critère thérapeutique, mais une IgM élevée nécessite la recherche d'un syndrome d'hyperviscosité clinique, et l'examen du fond d'œil à la recherche d'hémorragies rétinienne et d'exsudats⁶⁶.

4.4.2. Chimiothérapie/immunothérapie

Un syndrome d'hyperviscosité symptomatique est considéré comme une urgence médicale et nécessite un traitement par plasmaphérèse, qui réduit rapidement la concentration des IgM dans le sang.

Il n'existe pas de schéma standard pour les patients atteints de MW. Cependant, l'association du rituximab, du cyclophosphamide et de la dexaméthasone (RCD) est souvent utilisée dans un premier temps. Le bortézomib associé au rituximab et à un stéroïde a aussi montré son efficacité dans cette pathologie⁶⁷. L'utilisation de bendamustine associé au rituximab et le protocole R-CHOP sont également envisageables avec une meilleure tolérance pour le schéma bendamustine et rituximab. En effet, une étude clinique de phase III a montré que les patients présentent un meilleur profil d'effets indésirables avec moins de neutropénie, de complications infectieuses, de neuropathie périphérique et l'absence d'alopécie⁶⁸. Une autre alternative repose sur l'administration d'ibrutinib en monothérapie en cas de rechute chez les

patients ayant reçu au moins un traitement antérieur ou lorsqu'un traitement par immunochimiothérapie n'est pas approprié².

L'utilisation d'analogue de nucléoside tel que la fludarabine ayant démontré une plus grande efficacité par rapport au chlorambucil est préconisée dans le cadre de MW en rechute ou « réfractaire » étant donné les toxicités que la fludarabine peut entraîner (augmentation du risque de développer un cancer secondaire)⁶⁷.

En plus du bortézomib, d'autres inhibiteurs du protéasome semblent prometteurs dans cette pathologie et sont en cours d'investigation incluant l'oprozomib (un inhibiteur irréversible du protéasome) et l'ixazomib (un inhibiteur réversible du protéasome)⁶⁷. Le détail des protocoles thérapeutiques est indiqué dans l'annexe 6.

B. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR L'IBRUTINIB

L'ibrutinib (IMBRUVICA®) est un médicament appartenant au groupe des thérapies dites ciblées. Suite aux premiers résultats des essais cliniques, ce médicament a été utilisé dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation sur la période de février à novembre 2014 avant d'obtenir son Autorisation de Mise sur le Marché (novembre 2014) en monothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome à cellule du manteau. Une extension d'AMM a ensuite été délivrée en mai 2016 en monothérapie dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström.

1. Mécanisme d'action

L'ibrutinib est un inhibiteur irréversible de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) administré par voie orale. La BTK est une protéine importante des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR) et du récepteur des cytokines. La voie du BCR est impliquée dans la pathogénèse des hémopathies citées précédemment. L'ibrutinib forme une liaison covalente avec un résidu cystéine (Cys-481) au niveau du site actif de la BTK⁶⁹. Sur un intervalle de temps compris entre 4h et 24h suivant l'administration du médicament, l'ibrutinib occupe la quasi-totalité du site actif de la BTK ($\geq 95\%$) à la dose de 420 mg ou 840 mg/jour⁷⁰.

Le mécanisme d'action de l'ibrutinib, décrit sur la figure 5, consiste à inhiber l'activation des voies de signalisation impliquées dans la survie cellulaire telles que l'activation du facteur de transcription NF- κ B induit par la BTK⁶⁹ et l'activation de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR qui est impliquée dans la régulation de l'apoptose, de la croissance et du cycle cellulaire, ainsi que de l'angiogenèse⁷¹.

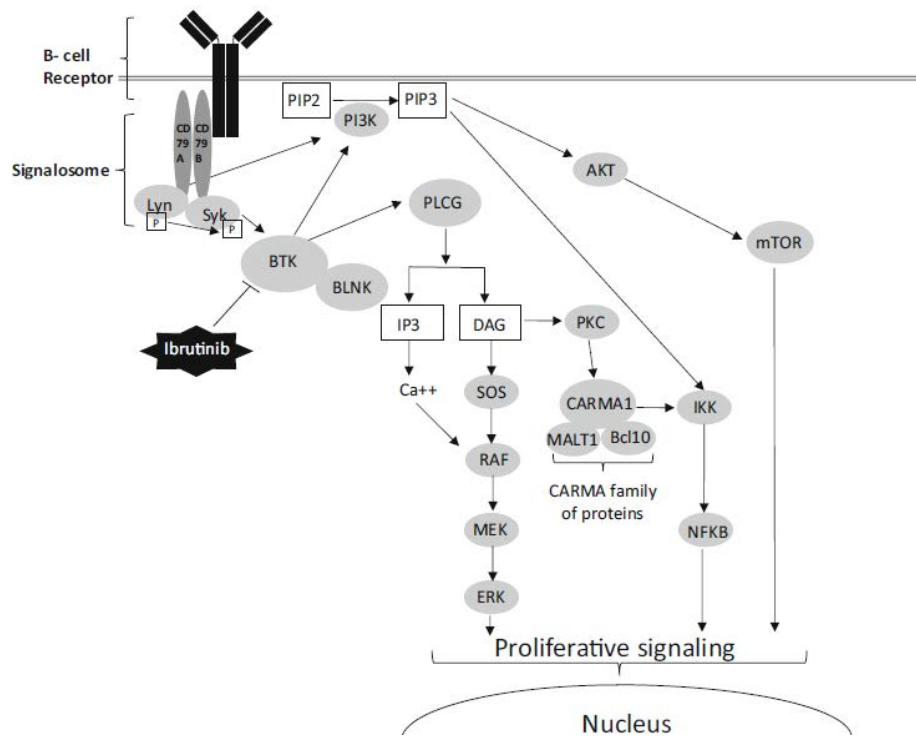


Figure 5. Les voies de signalisation en amont de l'activation du BCR⁷¹

Abréviations : AKT, Ak strain transforming serine/threonine kinase (protein kinase B) ; BCR B cell receptor ; BLNK, B cell linker protein ; BTK, Bruton's tyrosine kinase ; Bcl10, B cell lymphoma/leukemia 10 protein ; CARMA1, caspase recruiting domain-containingMAGUK-1 protein ; DAG, diacylglycerol ; ERK, extracellular signal-regulated kinase ; IKK, inhibitor of nuclear factor kappa kinase ; IP3, inositol tri-phosphate ; Lyn, Lck/Yes novel tyrosine kinase ; MALT1, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1 ; MAPK, mitogen-activated protein kinase ; MEK, mitogen-activated protein kinase ; mTOR, mammalian target of rapamycin kinase complex ; PI3K, phosphoinositol 3 kinase ; PLCG2, phospholipase C gamma 2 ; PKC, protein kinase C ; NFkB, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells ; RAF, rapidly accelerated fibrosarcoma kinase ; SOS, son of sevenless ; SYK, spleen tyrosine kinase

Au cours des premières semaines de traitement, l'ibrutinib peut être associé à une lymphocytose transitoire due à la redistribution des lymphocytes du tissu vers le compartiment sanguin. Normalement, les lymphocytes circulant sont attirés par le tissu stromal via un gradient de chimiokines. Les inhibiteurs de BCR, comme l'ibrutinib, interfèrent avec ce gradient et entraînent une redistribution des lymphocytes du tissu au compartiment sanguin. La lymphocytose se produit de façon concomitante avec la réduction de la taille des ganglions lymphatiques et l'amélioration clinique. Habituellement, la lymphocytose se résout au cours des 8 premiers mois de traitement. Toutefois, cette lymphocytose transitoire ne doit pas être confondu avec la progression de la maladie ni entraîner l'arrêt du traitement par ibrutinib. Cette lymphocytose, même si elle persiste au-delà de 12 mois, n'est pas un facteur prédictif d'une rechute précoce⁷².

2. Pharmacocinétique

Suite à l'administration de l'ibrutinib par voie orale, la biodisponibilité absolue à jeun est de 2,9% (IC à 90 % = 2,1 – 3,9) et double lorsque la prise est associée à un repas. Ce médicament est fortement lié aux protéines plasmatiques de façon réversible (97,3%) et le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre ($V_{d,ss}/F$) est d'environ 10 000L².

L'exposition à l'ibrutinib augmente proportionnellement à la dose entre 420 et 840 mg/jour avec une concentration moyenne à l'état d'équilibre comprise entre 75 et 210 ng/mL⁷³. L'ibrutinib est métabolisé minoritairement par le CYP2D6 et majoritairement par l'isoenzyme CYP 3A4 des cytochromes P450 qui représente le complexe enzymatique majoritaire du métabolisme des xénobiotiques chez l'homme. Ce complexe peut représenter une source majeure de variabilité en termes de pharmacocinétique et de réponse. Ainsi, l'utilisation concomitante d'inhibiteur ou d'inducteur enzymatique pourrait entraîner une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables ou une diminution de l'efficacité de l'ibrutinib^{3,4}. Le métabolite actif de l'ibrutinib est le dihydrodiol-ibrutinib qui présente une activité 15 fois inférieure à celle de l'ibrutinib.

La demi-vie de ce médicament varie entre 4 et 13h et est éliminé en grande partie dans les fèces (80%)². Par conséquent, l'insuffisance rénale n'entraîne a priori pas de modification de l'exposition à l'ibrutinib et aucune étude n'a été menée dans cette population de patients. A l'inverse, une étude menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique a montré que l'exposition à l'ibrutinib était plus élevée chez ces patients, il est donc recommandé de réduire les posologies chez les patients insuffisants hépatiques faible, modéré ou sévère⁷⁴.

3. Efficacité clinique de l'ibrutinib

3.1. Leucémie lymphoïde chronique

L'étude RESONATE, publiée en 2014, a comparé l'ibrutinib à l'ofatumumab en monothérapie pour des patients atteints d'une LLC en rechute ou réfractaire au traitement antérieur⁶. Dans cette étude randomisée ouverte de phase III, les critères d'inclusion étaient d'avoir déjà reçu au moins un traitement antérieur et d'être non éligible à la prise d'un traitement par un analogue de purine (fludarabine), soit parce qu'ils avaient eu une période de survie sans progression trop courte après une chimio-immunothérapie, soit parce qu'ils étaient âgés d'au moins 70 ans ou présentaient des comorbidités ou une délétion 17p. Au total, 391

patients ont été répartis aléatoirement afin de recevoir soit de l'ibrutinib (420 mg une fois par jour par voie orale jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité sévère), soit de l'ofatumumab (300 mg en IV la première semaine, puis 2000 mg en IV une fois par semaine pour sept semaines, puis toutes les quatre semaines pour seize semaines). L'ibrutinib prolongeait de façon statistiquement significative la survie sans progression (médiane non atteinte après un suivi médian de 9,4 mois, comparativement à une survie sans progression de 8,1 mois avec l'ofatumumab). Une diminution de 78 % du risque de progression de la maladie ou de décès a été observée dans le bras ibrutinib en comparaison au bras ofatumumab. Cette amélioration de la survie sans progression était également observée pour les patients ayant une délétion 17p. La survie globale était également significativement améliorée avec l'ibrutinib, avec une diminution du risque de décès de 57 %.

L'étude RESONATE 2, publiée en 2015, comparait l'ibrutinib au chlorambucil pour les patients d'un âge égal ou supérieur à 65 ans atteints d'une LLC naïfs de traitement antérieur⁵. Les patients porteurs d'une délétion 17p n'étaient pas inclus dans l'étude. Au total, 269 patients ont été randomisés soit dans le bras ibrutinib (420 mg une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité sévère), soit dans le bras chlorambucil (0,5 mg/kg aux jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours, avec une augmentation de dose jusqu'à 0,8 mg/kg en absence de toxicité inacceptable, pour un maximum de 12 cycles). La survie sans progression avec le chlorambucil était 18,9 mois, alors qu'elle n'a pas été atteinte dans le groupe ibrutinib. Le risque relatif de progression de la maladie ou de décès était diminué de 84 % avec l'ibrutinib. Le taux de survie sans progression observé après 18 mois pour les patients traités avec l'ibrutinib était de 90 %, contre 52 % pour les patients ayant reçu le chlorambucil. L'ibrutinib augmentait également la survie globale, avec un taux de survie à 24 mois de 98 % par rapport à 85 % pour le chlorambucil, et diminuait le risque relatif de décès de 84 %. Le taux de réponse était significativement supérieur dans le groupe traité avec l'ibrutinib (86 % *versus* 35 % avec le chlorambucil; $p < 0,001$).

L'étude HELIOS, publiée en 2015, a évalué l'efficacité de l'ibrutinib en association à la bendamustine et au rituximab (BR)⁷⁵. C'est une étude de phase III, randomisée, multicentrique. Au total, 578 patients ont été répartis aléatoirement soit dans le bras ibrutinib + BR (ibrutinib à 420 mg une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité sévère) ou dans le bras placebo + BR. Tous les patients ont reçu BR pour un maximum de six cycles de 28 jours. La posologie de la bendamustine était de 70 mg/m² injectée par voie IV pendant 30 minutes aux jours 2 et 3 du cycle 1 et aux jours 1 et 2 des cycles 2-6, pour un maximum de 6

cycles. Le rituximab était administré à la dose de 375 mg/m² au jour 1 du premier cycle, et à la dose de 500 mg/m² au jour 1 des cycles 2 à 6. La durée médiane de la survie sans progression était de 13 mois avec le placebo alors qu'elle n'a pas été atteinte dans le groupe ibrutinib. L'association de l'ibrutinib + BR était associée à un meilleur taux de réponse complète (10,4% des patients étaient en réponse complète *versus* 2,8% dans le bras placebo. En revanche, la survie globale n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes.

Au travers des études RESONATE et RESONATE 2, l'ibrutinib utilisé en monothérapie a démontré son efficacité clinique en comparaison à l'ofatumumab chez des patients atteints de LLC précédemment traités. Il a aussi démontré son efficacité par rapport au chlorambucil administré chez des patients n'ayant jamais été traité auparavant. Enfin, l'étude HELIOS a montré que l'association de l'ibrutinib avec un agent alkylant (bendamustine) et un anticrops monoclonal anti CD20 (rituximab) apporte un bénéfice chez les patients LLC en rechute ou réfractaire en terme de survie sans progression. A la suite de ces études, l'ibrutinib a obtenu son AMM en novembre 2014, en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur ou en première ligne, en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée (les patients âgés d'au moins 70 ans ou présentant des comorbidités).

Suite à l'étude HELIOS, l'ibrutinib a obtenu une extension d'indication en août 2016 en association à la bendamustine et au rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur. Toutefois, le laboratoire commercialisant l'ibrutinib a informé la Commission de transparence qu'il ne sollicite plus l'inscription de l'ibrutinib dans cette indication depuis septembre 2017⁷⁶.

3.2.Lymphome à cellules du manteau

Une étude de phase II, publiée en 2013, ouverte, multicentrique a évalué l'efficacité de l'ibrutinib chez les patients LCM en rechute ou réfractaire⁴⁸. Au total, 111 patients ont été inclus dans l'étude. L'ibrutinib était administré à la dose de 560 mg une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le critère de jugement principal représenté par le taux de réponse globale était de 67,6% avec une durée médiane de réponse de 17 mois.

Ensuite, une étude randomisée, ouverte, de phase III, publiée en 2015, a confirmé l'efficacité de l'ibrutinib chez des patients atteints de LCM ayant reçu au moins un traitement

antérieur⁷⁷. Au total, 280 patients ont été randomisé afin de recevoir soit l'ibrutinib (560 mg une fois par jour) ou temsirolimus (par voie intraveineuse à la dose de 175 mg aux jours 1, 8 et 15 du premier cycle suivi par 75 mg aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle suivant de 21 jours). Le traitement était poursuivi dans les deux bras jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. La survie sans progression était de 15 mois avec un taux de réponse de 72% dans le bras ibrutinib en comparaison au temsirolimus qui était de 6 mois avec un taux de réponse de 40%.

L'ibrutinib a obtenu l'AMM en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un LCM en rechute ou réfractaire suite à ces études.

3.3. Macroglulinémie de Waldenström

Une étude de phase II, publiée en 2015, a évalué l'efficacité de l'ibrutinib chez les patients atteints de MW précédemment traités⁷⁸. L'ibrutinib a été administré à la dose de 420 mg une fois par jour chez 63 patients jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le critère principal de l'étude représenté par le taux de réponse globale était de 87%. Le taux de survie sans progression à 2 ans était de 69%. Suite à cette étude, l'ibrutinib, en monothérapie, a obtenu une extension d'indication pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.

Récemment, l'étude iNNOVATE, publiée en 2017, est une étude ouverte évaluant l'efficacité de l'ibrutinib chez les patients atteints de MW réfractaire au rituximab⁷⁹. Au total, l'ibrutinib a été administré en monothérapie chez 31 patients (420 mg une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable). Le taux de survie sans progression à 18 mois était de 86% et le taux de survie globale de 97%. Malgré un faible nombre de patient inclus dans cette étude ne permettant pas d'effectuer d'analyses statistiques, cette étude permet de montrer que l'administration d'ibrutinib pourrait être une alternative thérapeutique chez les patients atteints de MW et réfractaire au rituximab.

4. Profil d'effets indésirables

Afin de classer les effets indésirables (EIs), la classification CTCAE pour *Common Terminology Criteria for Adverse Events* est particulièrement utilisée dans les essais cliniques

en cancérologie. C'est une échelle reconnue à l'international qui permet de grader les effets indésirables en fonction de la symptomatologie et de l'impact sur la qualité de vie des patients suite à la survenue de l'effet indésirable.

Les données des essais cliniques ont montré que l'ibrutinib expose à de nombreux effets indésirables. A partir des données d'études cliniques de phase II et III randomisées ainsi que de l'expérience post-commercialisation représentant un total de 981 patients, les EIs les plus fréquemment retrouvés sont ($\geq 20\%$) : diarrhées, neutropénie, saignements, douleurs musculo-squelettiques, nausées, rash cutanée et fièvre. Les EIs de grade 3 ou 4 de la classification CTCAE les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été neutropénie, pneumonie, thrombopénie et neutropénie fébrile. Parmi ces 981 patients traités par ibrutinib pour une hémopathie à cellules B, une diminution de posologie ou un arrêt de traitement a été observé chez 10 % des patients principalement suite à un effet indésirable tel que pneumopathie, fibrillation auriculaire ou hémorragie. Certains effets indésirables comme la survenue de pneumonie était plus fréquemment retrouvé chez les patients âgés de plus de 65 ans². Le descriptif détaillé des effets indésirables est présenté en annexe 7. Cependant, aucune dose maximale tolérée n'a été atteinte dans l'étude de phase I dans laquelle des patients ont reçu jusqu'à 12,5 mg/kg/jour (1 400 mg/jour soit une dose 2.5 et 3 fois plus élevée que la dose recommandée dans le LCM et la LLC/MW respectivement)⁷⁰. Les parties suivantes détaillent les EIs rapportés au cours des essais cliniques et après la commercialisation de ce médicament.

4.1.Effets indésirables hématologiques et cardio-vasculaires

L'étude RESONATE 2 a reporté un profil d'effets indésirables hématologiques similaires dans les deux groupes de patients traités par ibrutinib ou chlorambucil avec la présence de neutropénie (16% versus 23%), de thrombopénie (2% versus 6%) et d'anémie (19 versus 20%). Des hémorragies graves ont été reportées chez 4% des patients et une fibrillation atriale (FA) chez 6% de patients traités par ibrutinib. La plupart des patients ayant développé une FA ont également présenté une hypertension artérielle (HTA), une pathologie coronarienne ou encore une ischémie myocardique⁵. 14% des patients traités par ibrutinib ont présenté une HTA dont 4% était de grade 3 selon le CTCAE. Les patients ont été traités par anti-hypertenseur sans arrêt ou modification de dose de l'ibrutinib.

Dans l'étude RESONATE, le profil d'effets indésirables hématologiques et cardio-vasculaires de l'ibrutinib est similaire à ce qui est décrit dans l'étude RESONATE 2. Dans cette

population de patients plus fragiles, les EIs ont entraîné un arrêt définitif dans 4% des cas. Les patients recevant l'ibrutinib ont présenté plus fréquemment des saignements (grade CTCAE 1 ou 2), toutefois, la fréquence des cas d'hémorragie grave (grade CTCAE ≥ 3) était similaire dans les deux groupes⁶.

Une méta-analyse réalisée à partir des données de 4 études randomisées RESONATE, RESONATE-2, HELIOS et MCL3001 a montré un risque supérieur de présenter une hémorragie et de développer une fibrillation atriale chez les patients traités par ibrutinib comparé aux groupes contrôles⁸⁰. Une analyse effectuée à partir des données de 2 études a démontré que sur un total de 175 patients traités par antiplaquettaires ou anticoagulants, seulement 3% d'entre eux ont développé une hémorragie grave (grade CTCAE ≥ 3)⁸¹. Toutefois, les données post-AMM de l'ibrutinib mettent en évidence une incidence plus importante de la survenue d'hémorragies que celle obtenue lors des essais cliniques notamment chez les patients recevant un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant indiqué la plupart du temps pour une FA⁸². Une surveillance particulière est donc recommandée chez les patients traités par des médicaments agissant sur la coagulation.

Les EIs cardio-vasculaires peuvent s'expliquer par l'action de l'ibrutinib sur la BTK et une autre protéine kinase cible appelée TEC kinase qui sont impliquées dans des voies de signalisation jouant un rôle protecteur pour les cardiomyocytes⁸³. La liaison de l'ibrutinib sur d'autres cibles que la BTK pourrait entraîner des effets indésirables « off-target ». Les cibles HER2/ErbB2, HER4/ErbB4 et la BMX appartenant à la famille des protéines kinases ont un impact sur la physiologie cardiaque et leur inhibition par l'ibrutinib pourrait favoriser le développement de la fibrillation atriale⁸⁴.

La BTK est impliquée dans l'adhésion plaquettaire médiée par les glyco protéines (GP) VI et GPIb et dans l'agrégation plaquettaire induite par le facteur de Willebrandt. L'ibrutinib en inhibant la BTK inhibe donc l'activation plaquettaire médiée par le collagène et le facteur de Willebrandt entraînant donc des effets indésirables « on-target » de type hémorragie^{85,86}.

4.2. Autres effets indésirables

L'étude RESONATE a reporté parmi les EIs les plus fréquents chez les patients traités par ibrutinib : diarrhée (48%), fatigue (28%), nausée (26%), fièvre (24%), toux (19%), arthralgie (17%) et les infections ORL (16%).

Cette étude a aussi montré que les patients recevant l'ibrutinib avaient une incidence plus élevée de développer une infection de grade 1 ou 2 (70% versus 54%), de développer un rash cutané (8% versus 4%), une fièvre (24% versus 15%), des troubles oculaires (vision trouble ; 10% versus 3% et cataracte ; 3% versus 1%) et digestif (diarrhée ; 4% versus 2%) par rapport au groupe recevant l'ofatumumab⁶.

Le risque de développer une infection grave est supérieur au cours de la première année de traitement et diminue les années suivantes⁸⁷. Des cas de réactivation de l'hépatite B ont été rapportés et une revue cumulative des données issues des essais cliniques depuis la commercialisation a identifié des cas de réactivation de l'hépatite B chez des patients traités par ibrutinib. Il est donc recommandé d'effectuer un dépistage d'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) avant d'introduire le traitement par ibrutinib. Dans le cas où la sérologie est positive, une consultation avec un médecin hépatologue est recommandée et les patients traités par l'ibrutinib dont la sérologie est positive doivent être surveillés et traités selon la prise en charge usuelle⁸⁸.

C. EVALUATION EN VIE REELLE DE L'ASSOCIATION ENTRE SURVENUE D'EFFETS INDESIRABLES ET LES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE L'IBRUTINIB

1. Justifications de la recherche

1.1.Hypothèse de la recherche

Les essais cliniques permettant d'obtenir l'AMM des médicaments sont élaborés de façon à montrer leur efficacité en se basant sur des critères biologiques ou cliniques. Les effets indésirables sont aussi reportés au cours de ces études mais les effectifs de patients habituellement restreints associés à des périodes d'étude courte ne permettent pas de rendre compte de façon optimale du profil des effets indésirables des médicaments. Aussi, l'impact de la variabilité pharmacocinétique de l'ibrutinib sur la survenue d'effets indésirables en condition de vie réelle n'a encore jamais été étudié. Notre hypothèse de recherche est que la survenue d'effets indésirables cliniquement significatifs chez les patients traités par ibrutinib soit en relation avec une variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de ce médicament.

1.2.Rapport bénéfice/risque de la participation du sujet à l'étude de recherche clinique

Le bénéfice individuel attendu est un suivi optimal durant le traitement du patient avec une surveillance régulière des effets indésirables concourant à une optimisation de la prise en charge.

Le bénéfice collectif repose sur l'apport de connaissances scientifiques complémentaires de l'ibrutinib en termes de pharmacocinétique et de survenue d'effets indésirables. Cette étude pourrait permettre de mieux identifier les patients « à risque » de développer des effets indésirables liés à l'ibrutinib.

Les risques connus reposent sur les effets indésirables liés à la prise d'ibrutinib. Les patients inclus dans l'étude sont atteints d'une pathologie indiquée dans l'AMM de ce médicament. Les patients participant à l'étude n'encourent donc pas de risques supplémentaires en termes de prise médicamenteuse. Le risque supplémentaire est lié à la réalisation de prélèvements sanguins pour déterminer les concentrations plasmatiques en ibrutinib qui ne font pas partie de la prise en charge habituelle en dehors du protocole. Toutefois, ce risque est limité à la survenue d'hématome au point de prélèvement. Ce type d'évènement indésirable est multifactoriel

(compression suffisamment importante et longue, opérateur dépendant, anatomique) et sans gravité. Le rapport bénéfice/risque pour le patient est donc jugé favorable.

1.3.Retombées attendues

Cette étude permettra à moyen terme de juger de l'intérêt de la mise en place d'un Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) pour la détermination personnalisée de la concentration plasmatique en ibrutinib qui est un médicament onéreux et responsable d'effets indésirables parfois grave. Les résultats de cette étude pourraient avoir un impact direct quant à la prise en charge des patients sous ibrutinib. Notamment les patients identifiés comme à risque de développer des effets indésirables pourraient bénéficier d'un accompagnement adapté de type éducation thérapeutique.

2. Matériel et méthodes

2.1.Schéma et objectifs de la recherche

2.1.1. Schéma de la recherche

Cette recherche est une étude de cohorte prospective longitudinale, monocentrique, observationnelle, descriptive. L'étude comporte 31 patients inclus entre le 27/04/2016 et le 08/02/2017 et comprend un recueil prospectif du suivi des patients durant les 6 premiers mois de traitement.

2.1.2. Objectif et critère d'évaluation principal

L'objectif principal est d'évaluer l'association entre la survenue d'au moins un effet indésirable cliniquement significatif (EI grave et/ou grade CTCAE ≥ 3 et/ou entraînant une concession posologique) au cours des 6 premiers mois de suivi et les concentrations plasmatiques en ibrutinib déterminées après un mois de traitement. Le critère d'évaluation principal est donc la survenue d'un effet indésirable cliniquement significatif.

2.1.3. Objectif secondaire

La description du profil des effets indésirables (cliniquement significatifs ou non) représente l'objectif secondaire de ce travail.

2.2. Patients et procédure de la recherche

2.2.1. Critères d'inclusion

- Patient majeur
- Patient débutant un traitement par ibrutinib selon les indications de l'AMM :
 - o Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée.
 - o Lymphome à cellules du Manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.
 - o Macroglobulinémie de Waldenström (MW) en rechute ou réfractaire, ou en première ligne chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée.
- Etre en capacité de comprendre l'objectif et les contraintes liées à la recherche.
- Patient ayant signé le consentement éclairé.
- Patient bénéficiant d'un régime de sécurité sociale ou équivalent.

2.2.2. Critères de non inclusion

- Personnes sous régime de protection juridique des majeurs.
- Abord veineux n'autorisant pas la répétition de prélèvements sanguins.
- Femme enceinte ou allaitante.
- Contre-indication aux indications de l'AMM de l'ibrutinib.
- Refus des examens (TDM, PET, IRM).

2.2.3. Déroulement de la recherche

Inclusion : Les patients sont identifiés par la réunion de concertation pluridisciplinaire hebdomadaire (RCP). La participation à l'étude est proposée au patient lors d'une consultation avec un médecin investigateur. Le médecin explique et remet la notice d'information et le consentement éclairé au patient. Après signature des documents, le patient est inclus dans l'étude.

Suivi : Le suivi s'appuie sur le dispositif AMA (Assistance Médicale Ambulatoire) : appel téléphonique bi-mensuel réalisé par une infirmière spécialisée en cancérologie et sur la réalisation d'une consultation mensuelle par un médecin investigateur pendant 3 mois (M1, M2 et M3), puis à 6 mois (M6). Au cours de ces consultations, un examen clinico-biologique est

réalisé ainsi qu'un prélèvement plasmatique afin de déterminer la concentration plasmatique en médicament. En cas de suspicion d'effet indésirable, une consultation comprenant un prélèvement plasmatique sera proposée au patient. Ce suivi permet d'identifier et de caractériser les effets indésirables. Un arrêt temporaire ou une diminution de la posologie peut être décidé par le médecin investigateur suite à la survenue d'un effet indésirable cliniquement significatif. Le tableau récapitulatif (Tableau 8) résume le suivi du patient de la visite d'inclusion à la visite M6.

Tableau 8. Suivi patient de l'inclusion à la visite M6

	Inclusion M0	Visite 1 M1	Visite 2 M2	Visite 3 M3	Visite 4 M6	Visite non programmée en cas de survenue d'effet indésirable
Information au patient	✓					
Recueil du consentement éclairé	✓					
Examen clinique	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bilan biologique	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Exploration pharmacocinétique (6 prélèvements)		✓				
Prélèvement plasmatique pour pharmacocinétique			✓	✓	✓	✓

2.3.Données collectées

2.3.1. Caractéristiques patients

Nous avons collecté à l'inclusion les données démographiques et diagnostiques des patients incluant la date de naissance, le sexe, la date de diagnostic initiale et les traitements antérieurs (chimiothérapies, immunothérapie, essais cliniques), puis lors des visites de suivi à M1, M2, M3 et M6, les concentrations plasmatiques en ibrutinib et son métabolite après 1 mois de traitement (6 prélèvements), puis à 2, 3 et 6 mois (1 prélèvement) ainsi que les effets indésirables survenus au cours des 6 mois de suivi.

D'autres informations sur les caractéristiques du patient (niveau d'instruction, statut matrimonial, catégorie et situation socio-professionnelle...), son état clinique (poids, taille, état de la maladie, stade de la maladie, facteurs pronostics et comorbidités), ses analyses biologiques

(Numération Formule Sanguine, hémoglobine, ASAT, ALAT...) ainsi que les traitements concomitants sont aussi collectés dans le cadre de l'étude mais n'ont pas été utilisés pour ce travail.

2.3.2. Evènements indésirables

Tous les évènements indésirables depuis la première prise d'ibrutinib sont collectés et saisis dans un cahier d'observation électronique (CRF). Pour chacun d'entre eux, il est précisé :

- la durée de l'évènement indésirable
- l'imputabilité (exclue, douteuse ou possible)
- l'action engendrée sur le traitement à l'étude (aucune, modification, arrêt provisoire ou définitif)
- la prise en charge de l'évènement (aucune, traitement symptomatique, hospitalisation)
- l'évolution (guérison, non rétabli, décès)
- le critère de gravité et le grade CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* V4.0). En effet, les évènements indésirables sont gradés selon le CTCAE sur une échelle de 1 à 5 qui est une nomenclature utilisée et reconnue à l'échelle internationale (Tableau 9).

Tableau 9. Grades CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.0)

Adverse Event	System Organ Class				
	Grade				
	1	2	3	4	5
CTCAE term	Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death related to AE.

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

Dans le cadre de cette étude, nous décrivons les effets indésirables et nous distinguerons plus particulièrement les effets indésirables cliniquement significatifs (effet indésirable grave

et/ou grade CTCAE ≥ 3 et/ou entraînant une concession posologique) des autres effets indésirables au cours des 6 premiers mois de suivi. On définit un « effet indésirable » comme étant toute manifestation nocive liée à la prise d'ibrutinib et un « effet indésirable grave » comme étant un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. La notion de « concession posologique » comprend toute réduction de la dose administrée par unité de temps et inclut notamment l'arrêt transitoire ou définitif du traitement.

2.3.3. Dosages plasmatiques de l'ibrutinib

Afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques du médicament, une exploration est réalisée 1 mois après le début du traitement comprenant l'administration du médicament à l'hôpital et 6 prélèvements plasmatiques (volume de 5 ml) réalisées par une infirmière à différents temps ; T0 : avant administration du médicament, T1 : 30 minutes, T2 : 1 heure, T3 : 2 heures, T4 : 4 heures et T5 : 6 heures.

A chacune des consultations médicales programmées (2, 3 et 6 mois) et au cours de consultations médicales non programmées motivées par la survenue d'un effet indésirable, un prélèvement plasmatique est réalisé à distance de la prise du médicament afin de mesurer la concentration résiduelle permettant ensuite d'estimer la concentration moyenne d'équilibre à ces différents temps. Les prélèvements sanguins sont réalisés dans des tubes héparinate de lithium sans gel séparateur puis transmis au service de Pharmacologie de l'IUCT-O. Après extraction des échantillons, le dosage peut être réalisé. Le système U-HPLC (chromatographie liquide ultra haute performance ; Acquity H-Class, Waters) en tandem avec un spectromètre de masse (Tandem Quadrupole System ; TQS xevo micro, Waters) piloté par le logiciel MassLynx (Waters) est utilisé pour effectuer les dosages de l'ibrutinib (Figure 6). Le dosage d'ibrutinib et de son métabolite dihydrodiol-ibrutinib (DHD-ibrutinib) est réalisé lors du dosage de médicaments appartenant à la méthode « Paninib » qui regroupe Erlotinib, Sorafenib, Nilotinib, Imatinib, Dasatinib, Sunitinib, Ibrutinib, leurs métabolites (pour 6 d'entre eux) et étalons internes respectifs. Cette méthode est effectuée en routine au laboratoire de pharmacologie conformément aux normes du comité français d'accréditation (CoFRAC).

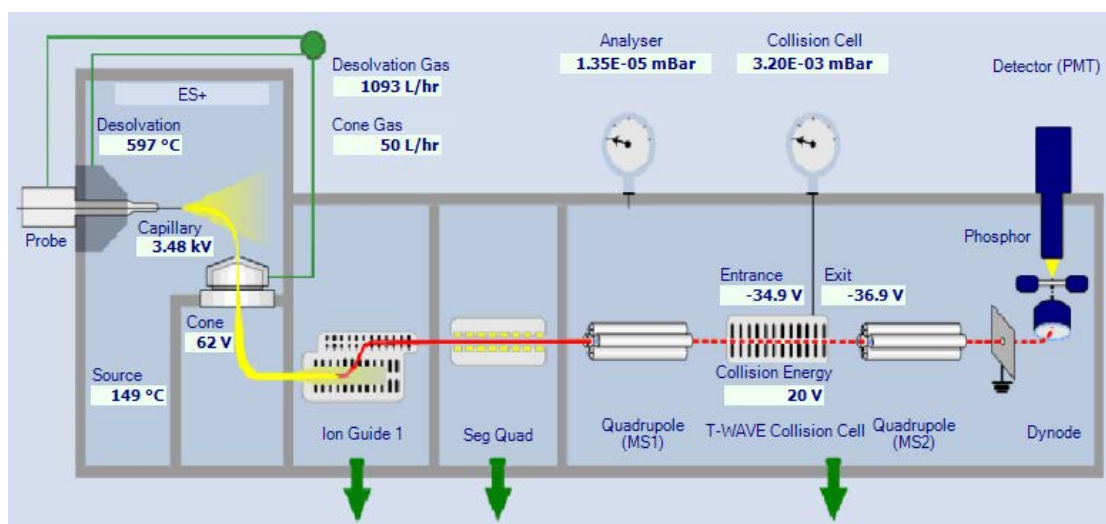


Figure 6. Système U-HPLC/MS-MS

2.4.Statistiques

Les données ont été reportées dans le cahier d'observation électronique (logiciel Clinsight – USMR CHU de Toulouse). Un cahier d'observation électronique est créé pour chaque patient inclu dans l'étude. Nous avons ensuite réalisé cette analyse à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2010. Les valeurs de p-value ont été déterminées en utilisant des tests non paramétriques à partir du logiciel GraphPad Prism 6.0. En effet, le faible effectif de patients inclus dans l'étude ne permet pas d'utiliser des tests paramétriques. Pour la description de la pharmacocinétique, nous avons exclu 6 valeurs à M2 et 2 valeurs à M3 qui ne correspondent pas à des concentrations résiduelles étant donné que le prélèvement n'a pas été réalisé à distance de la prise d'ibrutinib pour ces patients.

3. Résultats

3.1.Description de la population

Au cours des 6 premiers mois de suivi, nous avons collecté les informations clinico-biologiques et pharmacocinétiques chez 31 patients traités par ibrutinib. Le suivi des effets indésirables nous a permis d'identifier deux groupes de patients, un premier groupe de 10 sujets chez lesquels est survenu au moins un effet indésirable cliniquement significatif désigné comme le « groupe EI » et un deuxième groupe de 21 patients qui à l'inverse n'a pas présenté d'effets indésirables cliniquement significatifs, le « groupe non EI » au cours des 6 mois de suivi. Le tableau 10 présente les caractéristiques des sujets inclus dans cette analyse. Au total, on retrouve

une majorité d'homme (80,6%) et un âge médian de 70 ans (54-81). Les patients sont majoritairement atteints de LLC (87,1%) et sont pour la plupart en rechute suite à leur dernier traitement (74,2%). En terme de caractéristiques patients, nos deux groupes sont similaires excepté un âge plus élevé à l'inclusion chez les patients du groupe EI comparativement à ceux du groupe non EI, respectivement 73 ans versus 68 ans ($p=0,0495$). De plus, la posologie journalière diffère en fonction de l'indication, en effet l'ibrutinib est prescrit à 560 mg/jour chez les patients atteints de LM et 420 mg/jour dans les indications de la LLC et la MW, et en fonction des groupes à partir du 2^{ème} mois de suivi avec une valeur minimale de 140 mg/jour chez les patients du « groupe EI » *versus* 420 mg/jour dans le « groupe non EI ».

Tableau 10. Caractéristiques des patients

	Total n = 31 (100%)	Groupe EI n = 10 (32,3%)	Groupe non EI n = 21 (67,7%)	P value
Age médian [min-max]	70 [54-81]	73 [69-80]	68 [54-81]	0,0495
Genre masculin	25 (80,6%)	8 (25,8%)	17 (54,8%)	0,952
Pathologie				
LLC	27 (87,1%)	9 (29,0%)	18 (58,1%)	0,7495
LM	3 (9,7%)	0	3 (9,7%)	0,2218
MW	1 (3,2%)	1 (3,2%)	0	0,1503
Nombre de traitements antérieurs				
Nombre médian [min-max]	2 [0-4]	2 [0-4]	1 [0-4]	0,094
2 lignes de traitement ou plus	15 (48,4%)	8 (25,8%)	7 (22,6%)	0,0141
Réponse au dernier traitement				
Non applicable (Primo traitement)	5 (16,1%)	1 (3,2%)	4 (12,9%)	0,5379
Rechute	23 (74,2%)	8 (25,8%)	15 (48,4%)	0,6242
Réfractaire	3 (9,7%)	1 (3,2%)	2 (6,5%)	0,9679
Posologie journalière médiane [min-max]				
M0 (mg/jour)	420 [420-560]	420 [420-420]	420 [420-560]	0,2218
M1 (mg/jour)	420 [420-560]	420 [420-420]	420 [420-560]	0,2218
M2 (mg/jour)	420 [140-560]	420 [140-420]	420 [420-560]	0,0811
M3 (mg/jour)	420 [140-560]	420 [140-420]	420 [420-560]	0,0266
Durée entre le diagnostic initial et l'inclusion				
Durée médiane [min-max]	6 [0-23]	9 [1-12]	6 [0-23]	0,0976
[0-5 ans [	12 (38,7%)	2 (6,5%)	10 (32,3%)	0,1496
[5-10 ans [	11 (35,5%)	3 (9,7%)	8 (25,8%)	0,6723
≥ 10 ans	8 (25,8%)	5 (16,1%)	3 (9,7%)	0,0342

LLC, leucémie lymphoïde chronique ; LM, lymphome du manteau ; MW, macroglobulinémie de Waldenström

3.2. Réponse au critère d'évaluation principal : Concentrations plasmatiques de l'ibrutinib et survenue d'effets indésirables

Le tableau 11 décrit les concentrations plasmatiques de la cinétique effectuée 1 mois après le début de traitement, les valeurs résiduelles déterminées lors des consultations M2 et M3 ainsi que les paramètres PK (concentration maximale C_{max} et le temps nécessaire pour l'atteindre T_{max}) pour l'ibrutinib et son métabolite le dihydrodiol-ibrutinib (DHD-ibrutinib) dans les deux groupes de patient. L'analyse ne montre pas de différence significative entre les deux groupes. Cependant, nous pouvons souligner qu'il existe une tendance à des concentrations plasmatiques d'ibrutinib moins élevées dans le groupe EI. Nous observons aussi que les concentrations du métabolite semblent suivre cette évolution. Les résultats devront être confirmés dans une analyse comprenant une plus grande puissance.

La représentation en box-plot des valeurs de la cinétique d'ibrutinib (Figure 7) montre une plus grande variabilité des concentrations plasmatiques en ibrutinib dans le groupe non EI avec un C_{max} médian de 130,7 ng/ml variant de 38,7 à 555,7 ng/ml en comparaison au C_{max} médian d'une valeur de 89,7 ng/ml du groupe EI variant entre 46,0 et 207,1 ng/ml (Tableau 11).

Tableau 11. Descriptions des concentrations plasmatiques en ibrutinib et de son métabolite (ng/ml) dans le « groupe EI » et le « groupe non EI »

Concentrations plasmatiques médianes en ng/ml [min-max]					
		Total N=31	Groupe EI N=10	Groupe non EI N=21	P value
Ibrutinib					
Cinétique	T 0	3,1 [0,3-14,5]	2,1 [0,3-11,1]	4,4 [0,8-14,5]	0,0912
	T 0,5	23,6 [2,2-351,8]	9,6 [2,2-86,2]	31,4 [2,8-351,8]	0,2181
	T 1	54,9 [4,7-555,7]	44,8 [7,7-207,1]	57,8 [4,7-555,7]	0,2985
	T 2	82,5 [17,5-520,0]	54,9 [27,1-181,6]	106,0 [17,5-520,0]	0,0501
	T 4	45,6 [8,6-502,2]	38,3 [16,9-86,9]	62,9 [8,5-502,2]	0,2415
	T 6	23,3 [3,6-179,6]	15,0 [6,2-62,3]	26,0 [3,6-179,6]	0,1196
Résiduelles	M 2	1,7 [0,2-8,5]	1,7 [0,2-5,4]	2,9 [0,5-8,5]	0,3623
	M 3	1,7 [0,2-12,2]	1,5 [0,2-10,7]	1,9 [0,4-12,2]	0,3216
Paramètres PK	Cmax	102,0 [38,7-555,7]	89,7 [46,0-207,1]	130,7 [38,7-555,7]	0,195
	Tmax	1 [0,5-4]	1 [1-4]	2 [0,5-4]	0,9296
DHD-ibrutinib					
Cinétique	T 0	24,8 [1,9-74,9]	23,4 [1,9-46,9]	25,7 [7,8-74,9]	0,2985
	T 0,5	44,5 [5,2-291,5]	34,3 [5,2-124,4]	51,4 [10,6-291,5]	0,1806
	T 1	88,3 [28,4-338,0]	98,5 [34,6-183,3]	88,3 [28,4-338,0]	0,4313
	T 2	155,9 [65,6-327,8]	136,5 [92,7-218,3]	194,0 [65,6-327,8]	0,2103
	T 4	162,9 [38,4-413,3]	108,9 [81,6-285,8]	174,5 [38,4-413,3]	0,3201
	T 6	102,4 [19,1-702,5]	71,1 [40,7-191,0]	121,3 [19,7-702,5]	0,2263
Résiduelles	M 2	18,3 [2,0-114,6]	18,3 [2,0-35,2]	24,2 [6,3-96,7]	0,1219
	M 3	20,2 [4,0-198,4]	19,4 [4,0-37,4]	17,8 [6,1-59,7]	0,3445
Paramètres PK	Cmax	194,0 [82,2-702,5]	164,1 [92,7-285,8]	239,4 [82,2-702,5]	0,0501
	Tmax	2 [0,5-6]	2 [1-6]	2 [0,5-6]	0,4924

DHD-ibrutinib, dihydrodiol-ibrutinib

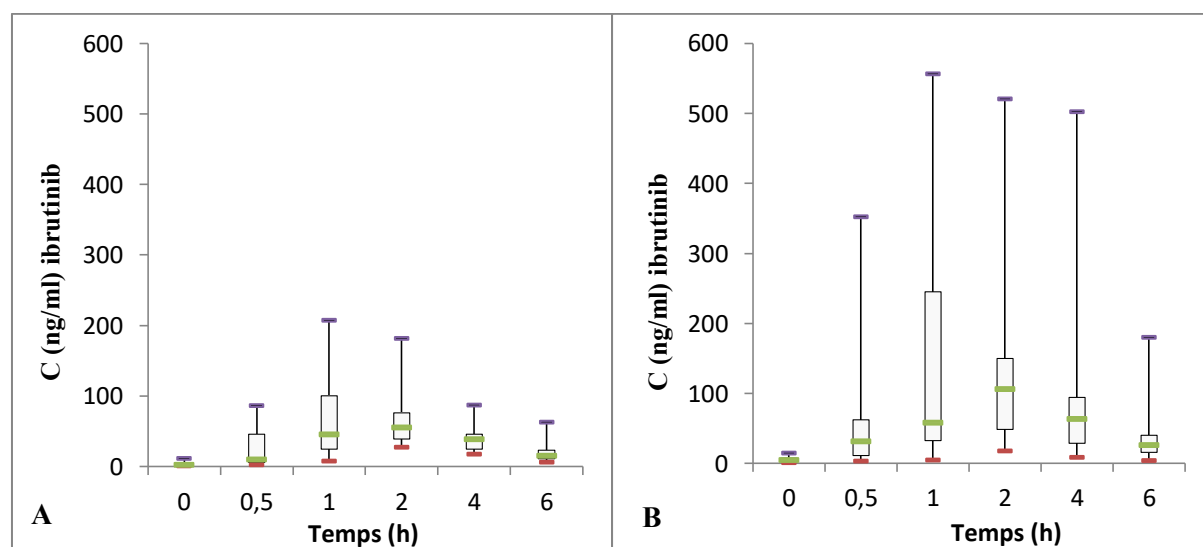


Figure 7. Box-plots représentant les concentrations en ibrutinib en fonction du temps à la visite M1 chez les patients du « groupe EI » (A) et les patients appartenant au « groupe non EI » (B) au cours des 6 premiers mois de suivi.

Chaque box-plot est représenté par la médiane, l'intervalle interquartile ainsi que les valeurs extrêmes.

3.3. Réponse au critère d'évaluation secondaire : description du suivi des effets indésirables survenus sous ibrutinib

Au cours des 6 mois de suivi, un total de 181 effets indésirables a été collecté chez 30 patients (1 patient n'a présenté aucun EI). Le profil des effets indésirables non cliniquement significatifs (grade CTCAE < 3 et n'ayant pas entraîné de concession de posologie) est majoritairement représenté par des affections musculo-squelettiques (crampes et arthralgies), cardiovasculaires (saignement), cutanées (rash cutané) et hématologiques (thrombopénie et anémie) (Tableau 12). En effet, plus de la moitié des patients ont présenté au moins un EI non cliniquement significatif de ce type. Parmi eux, 10 patients ont présentés au moins un effet indésirable cliniquement significatif et 11 effets indésirables cliniquement significatifs ont été reportés (Figure 8 et Tableau 13) comprenant des troubles hématologiques: thrombopénies (3) et neutropénie (1), des affections cardio-vasculaires : hypertension artérielle (HTA) (2) et fibrillation atriale (FA) (1), des anomalies rénales : hématurie (1) et rétention d'urine aiguë (1) ainsi que des troubles musculo-squelettiques : crampes (2).

Parmi les 10 patients du groupe EI, 9 patients ont développé 1 EI cliniquement significatif et 1 patient a présenté 2 EI cliniquement significatifs. L'effet indésirable est survenu dans les 3 premiers mois de traitement chez 6 patients (incluant 2 patients au cours du 1^{er} mois). Plus de la moitié sont des effets indésirables de grade 3 selon le CTCAE, 5 effets indésirables ont entraîné une concession de posologie (diminution de posologie à 280 mg/jour ou 140 mg/jour pour 2 patients et arrêt temporaire chez 3 patients). Aucun effet indésirable de grade 4 ou entraînant un arrêt définitif n'a été reporté. Enfin, 7 événements indésirables graves ont été déclarés au cours des 6 mois de suivi dont 2 sont liés à la prise d'ibrutinib.

Tableau 12. Descriptions des types d'effets indésirables non cliniquement significatifs (grade CTCAE < 3 sans concession de posologie) survenus au cours des 6 mois de suivi chez les 31 patients. (Fréquence > 20%)

Classes et type d'EI	Nombre de patient n=31 (100%)
EI grade CTCAE < 3	30 (96,8%)
Affections musculo-squelettiques	20 (64,5%)
Crampes	13 (41,9%)
Arthralgies	10 (32,3%)
Affections cardio-vasculaires	29 (61,3%)
Saignement	18 (58,1%)
Affections cutanées	19 (61,3%)
Rash cutané	9 (29,0 %)
Affections hématologiques	17 (54,8%)
Thrombopénie	12 (38,7%)
Anémie	9 (29%)

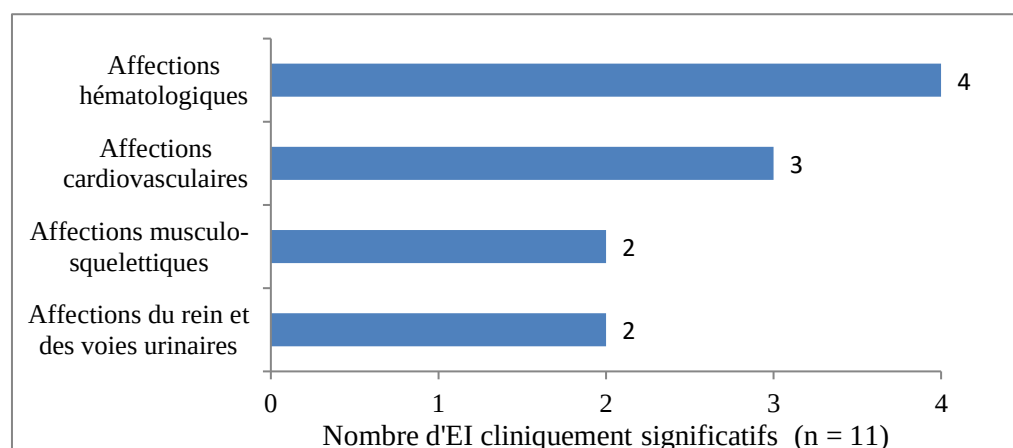


Figure 8. Description des types d'effets indésirables cliniquement significatifs survenus au cours des 6 premiers mois de suivi

Tableau 13. Description des différents types d'effets indésirables (EI) cliniquement significatifs survenus au cours des 6 premiers mois de suivi

Nombre médian d'effets indésirables par patient [min-max]	1 [1-2]
Nombre de patients ayant présenté au moins 1 effet indésirable	10
Délai de survenue du premier effet indésirable	
Délai médian (jour) [min-max]	85 [15-178]
Délai $\leq$ 3 mois	6 (60%)
Délai > 3mois	4 (40%)
Nombre d'EI cliniquement significatifs survenue au cours des 6 premiers mois de suivi	11 (100%)
Nombre et types d'EI avec un grade CTCAE = 3	8 (72%)
Thrombopénie	
Neutropénie	
HTA	
Crampes	
Hématurie	
Nombre et types d'EI avec un grade CTCAE = 4	0
Nombre et types d'EI ayant entraîné une diminution de posologie	2 (18%)
HTA	
Crampes	
Nombre et type d'EI ayant entraîné un arrêt temporaire	3 (27%)
Thrombopénie	
FA	
Rétention d'urine aigue	
Nombre et types d'EI ayant entraîné un arrêt définitif	0
Nombre et types d'EIG liés à l'ibrutinib	2 (18%)
FA	
Rétention d'urine aigue	

4. Discussion

4.1. Les effets indésirables rapportés avec l'ibrutinib

Au cours des 6 premiers mois de suivi, 96,8% des patients traités par ibrutinib ont présenté au moins un effet indésirable quel que soit le grade CTCAE et pour un tiers d'entre eux, est survenu au moins un effet indésirable cliniquement significatif (effet indésirable grave et/ou grade CTCAE $\geq$ 3 et/ou entraînant une concession posologique). Ces derniers ont débuté au cours des 3 premiers mois de traitement dans 60% des cas. Nous pouvons donc conclure que dans la majorité des cas, les EIs sont considérés comme légers ou modérés et n'interfèrent pas avec les activités de la vie quotidienne des patients. Les EIs sont gérés de façon optimale à l'aide du suivi infirmier et des consultations régulières avec l'hématologue et se sont résolus soit de façon spontanée ou suite à une prise en charge spécifique avec la prescription d'un traitement et sans nécessité de concession posologique du traitement par ibrutinib.

Les EIs cliniquement significatifs sont de types hématologiques et non hématologiques (cardio-vasculaire, musculo-squelettique et rénal). A l'exception des troubles rénaux, ces EIs ont déjà été décrits notamment dans l'essai RESONATE regroupant 195 patients traités par ibrutinib⁶. Dans ce même essai, la survenue d'une fibrillation atriale avait entraîné une concession de posologie comme c'était le cas pour un des patients inclus dans notre étude.

Les effets indésirables peuvent trouver une explication dans le mécanisme d'action de l'ibrutinib. Les effets cardio-vasculaires peuvent s'expliquer par l'inhibition de la BTK et TEC impliquées dans la voie de signalisation PI3K/Akt qui joue un rôle protecteur pour les cardiomyocytes⁸³. D'autres cibles de l'ibrutinib comme HER2/ErbB2, HER4/ErbB4 et BMX ont un impact sur la physiologie cardiaque et leur inhibition pourrait favoriser la survenue de fibrillation atriale⁸⁴. Aussi, la BTK intervient dans l'adhésion plaquettaire induit par le collagène au travers des glycoprotéines VI et GPIb ainsi que dans l'agrégation plaquettaire induite par le facteur de Willebrandt. L'inhibition de la BTK affecte donc ces mécanismes et peut être à l'origine d'hémorragie⁸⁶.

4.2. La pharmacocinétique de l'ibrutinib

Concernant les données de pharmacocinétiques, nous constatons une plus grande variabilité des concentrations plasmatiques dans le groupe non EI avec un Cmax médian de 130,7 ng/ml (38,7-555,7) que dans le groupe EI avec un Cmax médian de 89,7 ng/ml (46,0-207,1). Cette plus grande dispersion doit être encore confirmée avec des effectifs de plus grandes importances. Les sources de cette variabilité peuvent provenir du fait de la faible biodisponibilité associé à l'effet de l'alimentation ou encore la forte métabolisation par le CYP 3A4. Une étude s'intéressant à l'effet de l'alimentation sur l'exposition plasmatique à l'ibrutinib révèle aussi une grande variabilité des concentrations, les données ont montré que chez 16 patients atteints de LLC et traités avec une dose journalière de 420 mg administrée après le repas, la concentration maximale moyenne était 2 fois supérieure en comparaison à une prise en dehors des repas avec un Cmax moyen (écart-type) de 120 ng/ml (95,4) *versus* 51,7 ng/ml (46,7) respectivement⁸⁹.

Suite à l'analyse statistique, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les concentrations plasmatiques de la cinétique d'ibrutinib réalisée après 1 mois de traitement et la survenue d'effets indésirables ($p > 0,05$). Ainsi, la survenue d'effets indésirables cliniquement significatifs au cours des 6 premiers mois de traitement (EI grave et/ou grade CTCAE ≥ 3 et/ou entraînant une concession posologique) n'est pas statistiquement

associée à une augmentation de la concentration plasmatique de l'ibrutinib. Nous observons une tendance à une augmentation des concentrations plasmatiques à T0 de la cinétique dans le groupe non EI. Nous retrouvons également cette observation notamment lors du dosage à 2 h après administration du médicament où la concentration médiane en ibrutinib est 2 fois supérieure dans le groupe non EI avec C_{max} (min-max) = 54,9 ng/ml (27,1-181,6) dans le groupe EI *versus* 106,0 ng/ml (17,5-520,0) dans le groupe non EI et $p=0,0501$. Nous faisons le même constat pour les concentrations résiduelles plasmatiques au 2^{ème} et 3^{ème} mois de traitement.

Nous pouvons formuler 3 hypothèses afin d'expliquer cette tendance à des concentrations plasmatiques supérieure en ibrutinib chez les patients non EI. La première hypothèse serait une biodisponibilité plus importante dans le groupe non EI par rapport au groupe EI. La deuxième hypothèse serait la présence d'un métabolisme plus faible dans le groupe non EI pouvant se traduire par des concentrations sanguines plus élevées. Cependant, les concentrations en métabolite DHD-ibrutinib semblent plus élevées également chez les sujets n'ayant pas eu d'effets indésirables significatifs, nous pensons donc que ce métabolite n'est pas à l'origine de la survenue d'effets indésirables et que le métabolisme de l'ibrutinib est similaire dans les 2 groupes. Enfin, la troisième hypothèse repose sur une potentielle séquestration de l'ibrutinib dans les tissus. L'ibrutinib étant un inhibiteur suicide de la protéine BTK avec un volume apparent de distribution à l'état d'équilibre ($V_{d,ss}/F$) d'environ 10 000L², nous pouvons effectivement nous interroger si l'origine de la toxicité peut être en relation avec la concentration en ibrutinib dans le compartiment non plasmatique et donc au niveau tissulaire. Au vu des arguments précédents, nous pourrions retenir nos hypothèses 1 et 3 et exclure notre deuxième hypothèse.

4.3. Les forces de l'étude

L'étude est réalisée en condition de vie réelle chez les patients traités par ibrutinib en conformité avec les indications de l'AMM. Cette démarche prospective permet d'étudier une population hétérogène de patient effectivement exposés au médicament. La population étudiée est ainsi représentative de la population générale. Notre échantillon est constitué majoritairement d'homme (80,6%) avec un âge médian au diagnostic de 70 ans et une majorité de patients atteints de LLC (87,1%). Ces valeurs correspondent à celles estimées en 2012 en France. En fonction des pathologies, LLC, MCL ou MW, les hommes représentaient entre 60%

et 75%, l'âge médian au diagnostic se situait entre 71 et 74 ans. De plus, la LLC représentait l'hémopathie à cellule B la plus fréquente¹³.

Les consultations régulières et le suivi téléphonique AMA organisé par les infirmières permettent une surveillance et une prise en charge optimale de la survenue des effets indésirables par l'équipe médicale du service d'hématologie de l'IUCT-Oncopole. Ce dispositif AMA avait déjà préalablement été utilisé en cancérologie dans la prise en charge des lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) et lymphomes traités par anthracyclines. Son efficacité a été démontré dans la détection précoce des événements indésirables et pour la réalisation du suivi clinique prospectif des patients^{90,91}.

4.4. Les limites de l'étude

Ce travail comporte néanmoins quelques limites. En premier lieu, nous avons réalisé cette analyse en dehors du cadre du protocole de recherche clinique de l'étude PK-E3i qui est menée au CHU de Toulouse. Par souci de faisabilité et pour les besoins de ce mémoire de thèse d'exercice, nous avons effectué une analyse intermédiaire avec le premier tiers de patients inclus soit au total 31 patients sur les 93 initialement prévus. Les analyses statistiques manquent donc de puissance, en effet les effectifs des 2 groupes sont très faibles et non équilibrés (21 et 10 patients respectivement dans le groupe non EI et le groupe EI).

Par ailleurs, pour des raisons logistiques et de priorité dans l'exécution des dosages, 7 patients pour lesquels un arrêt définitif ou temporaire a été décidé par le médecin et ne permettant pas la réalisation des prélèvements sanguins durant les 3 premiers mois de traitement n'ont pu être inclus dans cette analyse intermédiaire. En effet, l'ibrutinib est dosé par lot et n'a été effectué que pour les patients ayant été prélevé à chaque visite M1, M2 et M3 au moment où nous avons effectué cette analyse. Or, parmi ces 7 patients, 5 ont présenté au moins un EI cliniquement significatif au cours des 6 mois de suivi. Il serait donc intéressant de prendre en compte ces résultats afin d'évaluer si la tendance à l'augmentation des concentrations plasmatiques en ibrutinib dans le groupe non EI se confirme ou non.

4.5.Description de l'étude PK-E3i

Ce travail décrit une partie de l'étude de recherche clinique PK-E3i intitulée: « Evaluation en vie réelle de l'association et de ses déterminants entre survenue d'effets indésirables et augmentation des concentrations plasmatiques de deux inhibiteurs de protéines kinases : ibrutinib (IMBRUVICA®) et idélalisib (ZYDELIG®) dans le traitement d'hémopathies malignes ». Comme mentionné dans le titre, l'étude inclut des patients traités par idélalisib qui est indiqué dans la LLC et le Lymphome Folliculaire (LF) en plus de l'ibrutinib.

Cette étude a été soumise à l'appel à projets de recherche ouvert par l'ANSM en 2015 dans le but de renforcer la sécurité d'emploi des produits de santé. C'est une étude ouverte, prospective et non randomisée, d'une durée de 30 mois (27 mois d'inclusion et 3 mois de suivi par patient) visant à inclure 170 patients initialement. Cette recherche a par la suite fait l'objet de modifications entre le moment de la soumission du projet en réponse à l'ANSM (mars 2015) et la préparation des documents (Protocole, notice d'information et consentement éclairé, CRF) pour le comité de protection des personnes (CPP) (décembre 2015) incluant une augmentation du temps de suivi patient à 1 année pour un nombre total de 150 sujets (93 patients ibrutinib et 57 patients idélalisib inclus sur une période de 2 ans).

L'objectif principal de l'étude est pour chacun des 2 médicaments (ibrutinib et idélalisib) d'évaluer l'association entre la survenue d'au moins un effet indésirable cliniquement significatif (EI grave et/ou grade CTCAE ≥ 3 et/ou entraînant une concession posologique) au cours de la première année de suivi et la concentration moyenne plasmatique d'équilibre en médicament déterminée à M1.

Les objectifs secondaires sont pour chacun des médicaments (groupe ibrutinib et groupe idélalisib) :

- Estimer pour chacun des médicaments l'association entre les caractéristiques du patient à l'inclusion et la concentration moyenne d'équilibre en médicament déterminée à M1;
- Estimer pour chacun des médicaments l'association entre les déterminants de la maladie à l'inclusion (score pronostic, stade, lymphocytose, immunophénotypage, splénomégalie...) et les variations des concentrations plasmatiques en médicament déterminées à M1;

- Estimer pour chacun des médicaments l'association entre l'échec du traitement (non disparition du syndrome tumoral) ou la rechute au cours des deux premières années de traitement et la concentration moyenne d'équilibre en médicament déterminée à M1;
- Réaliser le recueil prospectif des effets indésirables pour les deux médicaments dans des conditions de vraie vie pendant deux ans de traitement;
- Evaluer pour chacun des médicaments l'association entre la survenue d'effets indésirables et la qualité de vie (échelle SF36) à T 0, 6, 12 et 24 mois;
- Evaluer pour chacun des médicaments l'association entre les concentrations résiduelles à l'état d'équilibre ($C_{min,ss}$) et l'exposition totale ($AUC_{t,ss}$) en concentration.

L'inclusion et le suivi des patients s'organisent de façon similaire à ce qui a été énoncé précédemment (confère Matériels et méthodes – déroulement de la recherche) sur une période de 2 ans au total.

Concernant les aspects réglementaires, le suivi AMA a préalablement obtenu l'autorisation du Comité d'Ethique de la Recherche Clinique du CHU de Toulouse. Cette étude est considérée comme « recherche biomédicale » du fait de la mise en place de prélèvements plasmatiques qui ne font pas partis de la prise en charge habituelle de ces patients. Elle requiert donc l'avis favorable du CPP (reçu le 11/02/2016) ainsi que l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (obtenue le 22/02/2016), mais aussi l'autorisation de la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) et le CCTIRS (Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche). Le CHU de Toulouse est le promoteur de l'étude.

Le calendrier s'est déroulé de la façon suivante :

- Novembre à Décembre 2015 : préparation du dossier pour le CPP
- 28/12/2015 : envoi du dossier du protocole au CPP
- 14/01/2016 : présentation de l'étude en séance du CPP
- 29/01/2016 : envoi du document de réponses aux remarques formulées par le CPP
- 11/02/2016 : avis favorable du CPP du Sud-Ouest et Outre-Mer IV
- 22/02/2016 : autorisation d'essai clinique de médicament à usage humain de l'ANSM
- 11/04/2016 : visite de mise en place de l'étude
- 27/04/2016 : inclusion du premier patient dans le protocole
- 11/2016 : Préparation d'une demande d'amendement au protocole
- 01/12/2016 : dépôt CPP et ANSM de l'amendement
- 08/12/2016 : avis favorable du CPP

- 30/01/2017 : avis favorable de l'ANSM
- 03/02/2017 : avis favorable du CHU de Toulouse pour l'application de l'amendement au protocole
- En cours : mise en place du 2^{ème} site d'investigation et screening des patients

Depuis la soumission du projet à l'ANSM (mai 2015), des difficultés dans la réalisation du projet ont été rencontrées. Le tableau 14 ci-dessous résume les actions mises en place afin d'y répondre. Un amendement au protocole a notamment été effectué afin d'optimiser le rythme d'inclusion. Cet amendement stipule l'ouverture d'un 2^{ème} site d'investigation, une augmentation du nombre de co-investigateurs et l'inclusion de patients atteints de la maladie de Waldenström dans le groupe ibrutinib.

Tableau 14. Récapitulatif des mises en place correctives effectuées suite aux difficultés rencontrées. Bilan à 6 et 18 mois.

Difficultés	Mises en place correctives
Bilan à 6 mois (05/2016)	
- Retard de 3 mois sur l'inclusion du premier patient du fait des contraintes du calendrier du CPP	- Proposition demande d'amendement au protocole pour inclure les patients atteints de MW (nouvelle indication de l'ibrutinib en 2016)
- Données scientifiques complémentaires (Bilan période d'ATU) : survenue d'effets indésirables retardés entre 6 et 12 mois avec l'ibrutinib et l'idélalisib	- Augmentation de 3 à 12 mois le suivi patient
- Remarque méthodologique	- Calcul du nombre de sujets nécessaires actualisé à 150 patients
	- Diminution de la durée d'inclusion de 27 à 24 mois
Bilan à 18 mois (05/2017)	
- Retard de 8 mois sur l'inclusion de patients idélalisib pouvant être expliqué par la mise en place de restriction d'utilisation en Mars 2016 pour des raisons de sécurité,	- Ouverture d'un 2 ^{ème} site d'investigation
	- Augmentation du nombre de co-investigateur
	- Inclusion des patients atteints de MW
	- Prolongation des inclusions de 12 mois pour le bras idélalisib

Les graphes ci-dessous (figure 9 et 10) représentent le rythme d'inclusion pour les 2 groupes ibrutinib et idélalisib. Après la 1^{ère} année d'inclusion, le nombre de patients inclus est de 53 (45 sujets dans le groupe ibrutinib et 8 dans le groupe idélalisib).

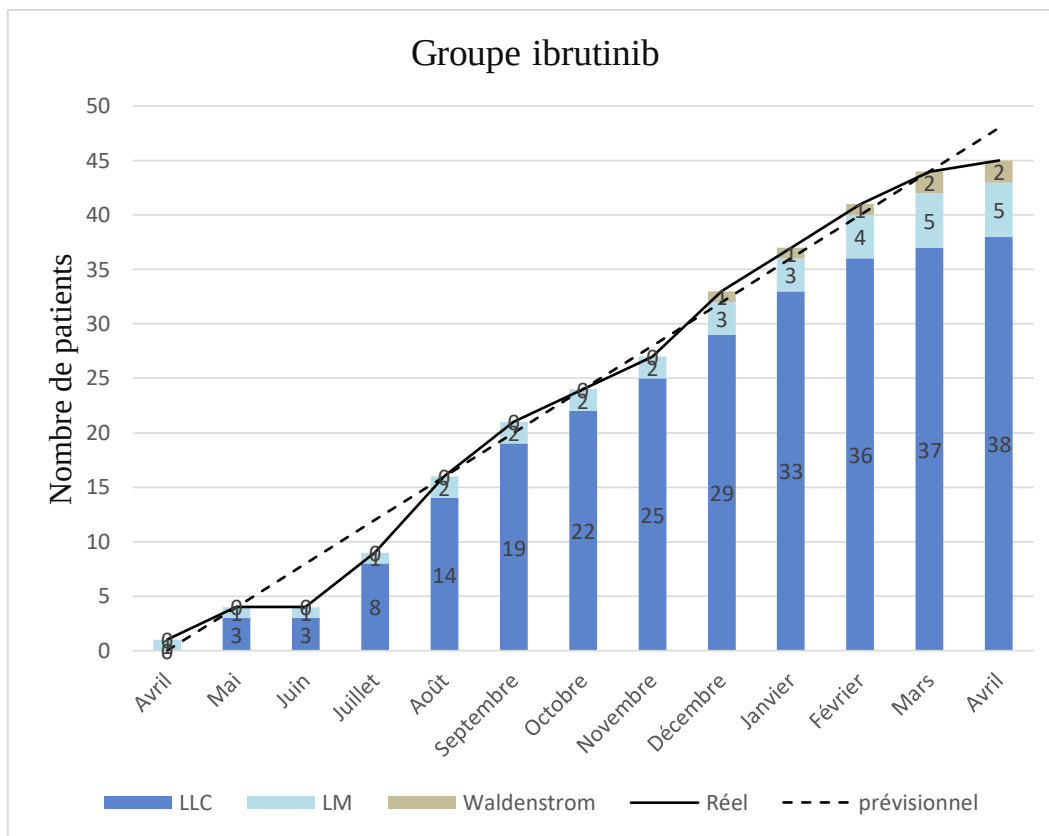


Figure 9. Rythme d'inclusion du groupe ibrutinib (mai 2017)

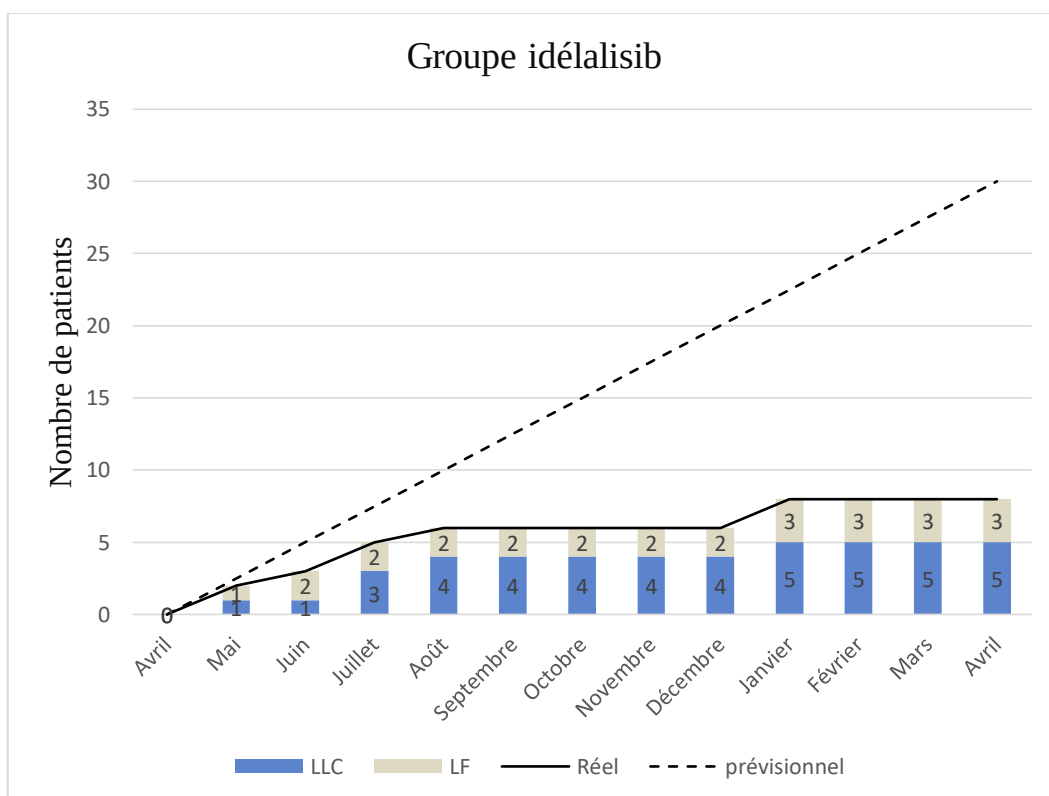


Figure 10. Rythme d'inclusion du groupe idélalisib (mai 2017)

Ci-dessous, le tableau décrit l'état actuel des patients inclus. Parmi ces 53 patients, 13 ont arrêté prématurément l'étude avant la première année de traitement. Les causes d'arrêt sont multiples dans le groupe ibrutinib (effet indésirable cliniquement significatif (25%), progression de la maladie (38%), rechute (25%) ou décès (13%)). Concernant le groupe idélalisib, la cause majoritaire d'arrêt de traitement est la survenue d'un effet indésirable cliniquement significatif (60%).

Tableau 15. Bilan des patients inclus (mai 2017)

n	Ibrutinib	Idélalisib
Nombre de patient inclus	45	8
Nombre de patients ayant continué le traitement jusqu'à 12 mois	0	0
Nombre d'arrêt de traitement prématuré :	8	5
EI	2	3
Progression	3	1
Rechute	2	1
Décès	1	0
Nombre de patients en cours de traitement (<12 mois)	37	3

Les actions mises en place citées précédemment devraient permettre d'accélérer le rythme d'inclusion notamment pour le bras idélalisib. Au terme de cette étude, le lien entre l'exposition plasmatique et les effets indésirables de ces deux médicaments (ibrutinib et idélalisib) pourrait être évalué.

CONCLUSION

En conclusion, notre population de 31 patients traitée par ibrutinib est majoritairement en indication d'une LLC en rechute avec une posologie de 420 mg en une prise quotidienne. A l'exception d'un sujet, tous les patients ont présenté au moins un effet indésirable quel que soit la sévérité et 1 sujet sur 3 a présenté au cours des 6 premiers mois de suivi un effet indésirable défini comme cliniquement significatif (EI grave et/ou grade CTCAE ≥ 3 et/ou entraînant une concession posologique). Les EIs cliniquement significatifs reportés sont de types hématologiques (neutropénie et thrombopénie) et non hématologiques (cardio-vasculaire, musculo-squelettique et rénal).

L'analyse des concentrations plasmatiques a montré une grande variabilité interindividuelle, en particulier dans le groupe de patient n'ayant pas présenté d'EIs cliniquement significatifs. De plus, à l'inverse de notre hypothèse de recherche initiale, nous avons observé des concentrations plasmatiques en ibrutinib plus élevées dans le groupe non EI après un mois de traitement. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les concentrations plasmatiques du groupe EI et celles du groupe non EI.

Actuellement, les recrutements de patients sont toujours en cours et les analyses statistiques finales qui seront réalisées au terme de l'étude devraient présenter une puissance suffisante et ainsi permettre de conclure sur la question. Si les résultats finaux venaient conforter cette analyse intermédiaire, il serait intéressant d'évaluer les différences en termes de biodisponibilité de l'ibrutinib dans nos deux groupes de patients et approfondir les connaissances de ce médicament concernant sa distribution tissulaire. Enfin, dans l'hypothèse où le dosage des concentrations plasmatiques ne serait pas prédictif de la survenue d'effets indésirables, cette étude de recherche clinique permettra néanmoins d'améliorer les connaissances sur la pharmacocinétique et le profil de sécurité de l'ibrutinib.

Les essais cliniques sont peu adaptés à l'étude du profil des effets indésirables des médicaments. Traditionnellement, ils reposent sur un processus long et coûteux. Au cours de ces dernières années, les progrès en termes de recherches biomédicales et d'innovations thérapeutiques associées à des méthodologies d'étude toujours plus performantes permettent de réduire le nombre de patient à inclure et la durée des essais cliniques. En oncologie, l'essor des

thérapies dites ciblées a renforcé l'arsenal thérapeutique des professionnels de santé et permet d'élaborer des essais cliniques d'un nouveau genre guidé notamment par la génomique. L'ibrutinib ayant obtenu son AMM seulement cinq ans après le début des premiers essais cliniques illustre combien la durée des études cliniques des médicaments est de plus en plus raccourcie. Cependant, le revers de cette accélération est la méconnaissance du profil des effets indésirables à plus long terme et en condition de vraie vie. Afin de pallier à ce manque de recul en terme de sécurité du médicament, il est nécessaire d'effectuer la surveillance du médicament au travers de la pharmacovigilance mais aussi la mise en place d'une surveillance renforcée avec l'élaboration d'études de sécurité d'emploi réalisées en post-AMM ou encore des mesures de minimisation du risque en communiquant des documents d'information destinés aux professionnels de santé et aux patients.

Le pharmacien est un acteur présent tout au long du cycle de vie du médicament et autres produits de santé. Il est particulièrement impliqué dans leur sécurité d'emploi et tient une place essentielle dans le domaine de la recherche clinique. Le pharmacien hospitalier participe à la recherche biomédicale des produits de santé en garantissant la gestion des traitements expérimentaux et en effectuant des interventions pharmaceutiques. En exerçant au sein de structure privée ou publique, le pharmacien industriel prend part à la mise en place et au suivi des projets de recherche clinique dans les différents sites d'investigations en garantissant la fiabilité des données recueillies et la qualité de l'étude clinique. Enfin, le pharmacien d'officine a aussi son rôle à jouer, particulièrement dans les études post-AMM afin de refléter au mieux les conditions réelles d'utilisation des médicaments.

Annexe 1. Classification OMS des tumeurs du tissu lymphoïde (révisée en 2016)¹²

Néoplasies lymphoïdes B matures
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire
Lymphocytose B monoclonale*
Leucémie pro-lymphocytaire B
Lymphome de la zone marginale splénique
Leucémie à tricholeucocytes
Lymphome / Leucémie B splénique, non classable
Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique
Leucémie à tricholeucocytes - variant
Lymphome lymphoplasmocytaire
Macroglobulinémie de Waldenström
Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgM*
Maladie des chaînes lourdes Mu
Maladie des chaînes lourdes gamma
Maladie des chaînes lourdes alpha
Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgG/IgA*
Myélome multiple
Plasmocytome solitaire osseux
Plasmocytome extra-osseux
Maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonaux*
Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire de type pédiatrique
Lymphome folliculaire
Néoplasie folliculaire <i>in situ</i> *
Lymphome folliculaire de type duodénal*
Lymphome folliculaire de type pédiatrique*
<i>Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4*</i>
Lymphome centro-folliculaire cutané primitif
Lymphome à cellules du manteau
Néoplasie à cellules du manteau <i>in situ</i> *
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS)
de type B du Centre germinatif*
de type Activé B*
Lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T/histiocytes
DLBCL primitif du système nerveux central
DLBCL primitif cutané, de type jambe
DLBCL EBV+, NOS*
<i>Ulcère cutanéomuqueux EBV+*</i>
DLBCL associé à une inflammation chronique
Granulomatose lymphomatoïde
Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin (thymique)
Lymphome à grandes cellules B intravasculaire
Lymphome à grandes cellules B ALK positif
Lymphome plasmablastique
Lymphome des séreuses
<i>DLBCL HHV8+, sans autre spécificité*</i>
Lymphome de Burkitt

<i>Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q</i>
Lymphome B de haut grade avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6*
Lymphome B de haut grade, NOS*
Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Hodgkin classique
Néoplasies lymphoïdes T et NK matures
Leucémie prolymphocytaire T
Leucémie T à grands lymphocytes à grains (LGL)
<i>Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK</i>
Leucémie agressive à cellules NK
Lymphome T EBV+ systémique de l'enfance*
Syndrome lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme-like*
Leucémie/Lymphome T de l'adulte
Lymphome NK/T extraganglionnaire, de type nasal
Lymphome T associé à une entéropathie
Lymphome T monomorphe épithéliotrope intestinal*
<i>Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif*</i>
Lymphome T hépatosplénique
Lymphome T sous cutané de type panniculite
Mycosis fungoides
Syndrome de Sézary
Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés
Papulose lymphomatoïde
Lymphome à grandes cellules anaplasiques primitif cutané
Lymphome T gamma delta primitif cutané
<i>Lymphome T CD8+ cytotoxique agressif épidermotrope, primitif cutané</i>
<i>Lymphome T CD8+ acral primitif cutané*</i>
<i>Syndrome lymphoprolifératif T CD4+ à cellules petites et moyennes primitif cutané*</i>
Lymphome T périphérique, NOS
Lymphome T angioimmunoblastique
<i>Lymphome T folliculaire*</i>
<i>Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH*</i>
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK+
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK-*
<i>Lymphome à grandes cellules anaplasique, associé à un implant mammaire*</i>
Lymphomes de Hodgkin
Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire
Lymphome de Hodgkin classique
Lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire
Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes
Lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte
Lymphome de Hodgkin classique en déplétion lymphoïde
Syndromes lymphoprolifératifs post transplantation (PTLD)
PTLD de type hyperplasie plasmocytaire
PTLD de type mononucléose infectieuse
PTLD de type hyperplasie lymphoïde folliculaire lorde*
PTLD de type polymorphe
PTLD de type monomorphe (de type lymphoïde B, T ou NK)
PTLD de type lymphome de Hodgkin classique

Les Entités provisoires sont en italique ; les modifications par rapport à la classification OMS 2008 comportent un astérisque (*).

Annexe 2. Survie nette standardisée à 5 ans (%) selon le sexe et les différentes hémopathies malignes sur la période 2005-2010¹³

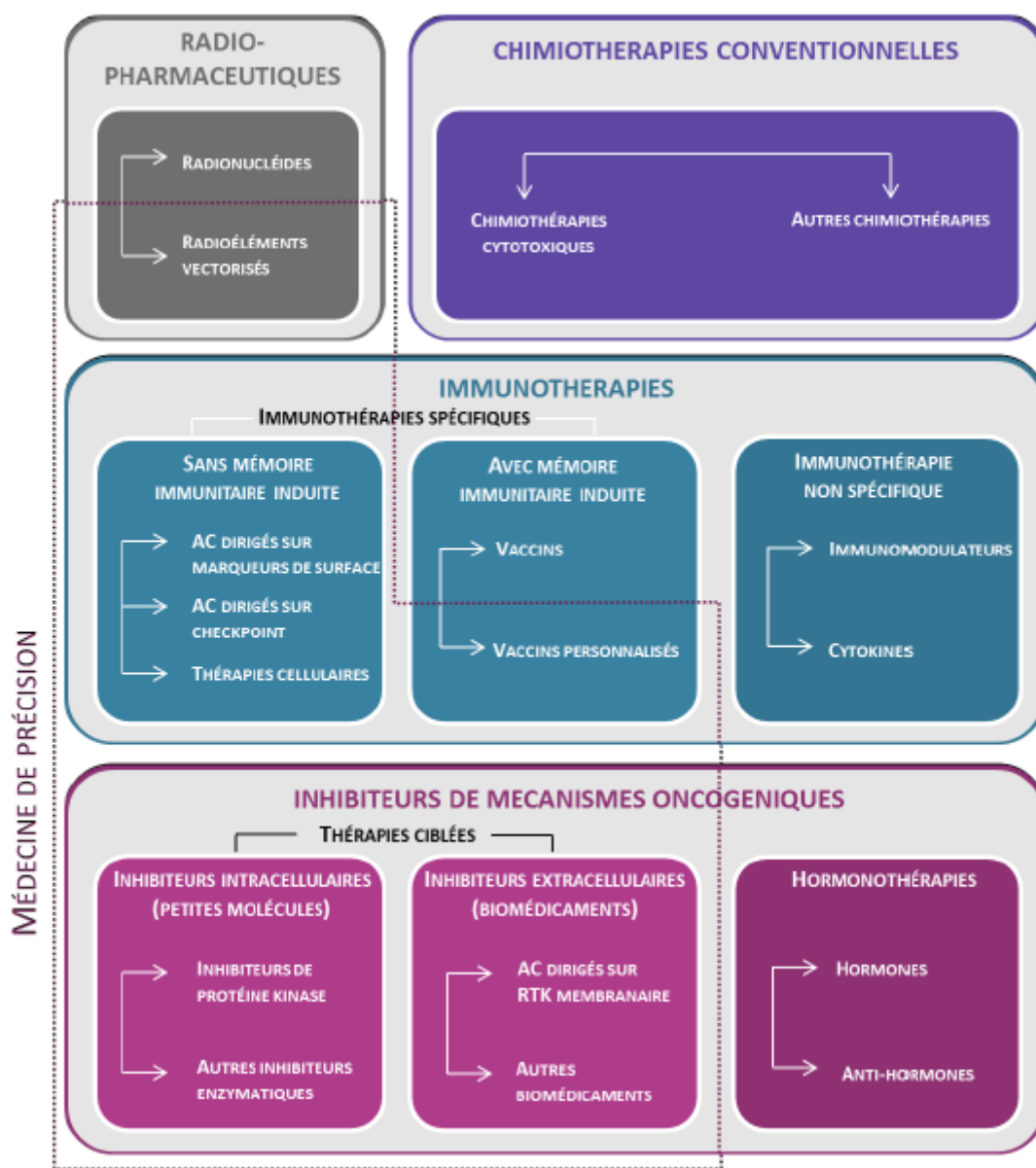
HOMMES			FEMMES		
Localisation cancéreuse	Survie nette à 5 ans (%)	% de cas	Localisation cancéreuse	Survie nette à 5 ans (%)	% de cas
Survie nette à 5 ans < 33%					
Leucémies aiguës myéloïdes	21	10	Leucémies aiguës myéloïdes	25	10
Syndromes myélodysplasiques/ myéloprolifératifs*	26		Syndromes myélodysplasiques/ myéloprolifératifs	27	
Survie nette à 5 ans entre 33% et 75%					
Syndromes myélodysplasiques	45	45	Leucémie/lymphome lymphoblastique*	38	44
Leucémie/lymphome lymphoblastique*	48		Lymphome à cellules du manteau	43	
Lymphome à cellules du manteau	50		Syndromes myélodysplasiques	50	
Myélome multiple et plasmocytome	51		Myélome multiple et plasmocytome	55	
Leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire*	53		Lymphome diffus à grandes cellules B	61	
Lymphome diffus à grandes cellules B	58		Lymphome T/NK à cellules matures	63	
Lymphome T/NK à cellules matures	60				
Survie nette à 5 ans ≥ 75%					
Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC	76	45	Leucémie aiguë myéloïde promyé- cytaire*	75	45
LL/macroglobulinémie de Waldenström	78		LL/macroglobulinémie de Waldenström	85	
Leucémie myéloïde chronique	81		Leucémie myéloïde chronique	85	
Lymphome de Hodgkin	83		LLC/lymphome lymphocytaire	88	
Lymphome folliculaire	83		Lymphome de Hodgkin	88	
LLC/lymphome lymphocytaire	84		Lymphome folliculaire	89	
Lymphome de la zone marginale	85		Lymphome de la zone marginale	89	
			Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC	90	

LMC : Leucémie myéloïde chronique; LL : Lymphome lymphoplasmocytaire; LLC : Leucémie lymphoïde chronique.

* La survie nette standardisée n'est pas présentée en raison d'effectifs faibles par classe d'âge.

Source : Partenariat Francim-HCL-InVS-INCa [Monnereau A, 2016]

Annexe 3. Classification des médicaments anticancéreux et périmètre de la médecine de précision (INCa)¹⁰



Abréviations : AC, Anticorps ; RTK, Récepteur Tyrosine Kinase

Annexe 4. Protocoles thérapeutiques de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Protocoles thérapeutiques des patients atteints de LLC		
Protocole	Médicament (DCI)	Posologie
FCR ⁵⁴ (6 Cycles)	Fludarabine	40 mg/m ² PO J1 à J3
		si patients > 65 ans 30 mg/m ² (4 Cycles)
	Cyclophosphamide	250 mg/m ² PO J1 à J3
		si patients > 65 ans 200 mg/m ² (4 Cycles)
	Rituximab	375 mg/m ² IV J1 C1 puis 500 mg/m ² au-delà de C1
R-chlorambucil ⁵⁴ (6 Cycles)	Chlorambucil	10 mg/m ² PO J1 à J7
	Rituximab	375 mg/m ² IV J1 C1
		puis 500 mg/m ² au-delà de C1
Ofatumumab-chlorambucil ³⁶ (6 Cycles)	Ofatumumab	300 mg IV J1 1000 mg J8 C1
		1000 mg J1 au-delà du cycle 1
	Chlorambucil	10 mg/m ² PO J1 à J7
Obinutuzumab-chlorambucil ³⁷ (6 Cycles)	Obinutuzumab	1000 mg J1, J8, J15 C1
		1000 mg J1 au-delà de C1
	Chlorambucil	10 mg/m ² PO J1 à J7
R-idelalisib ⁵⁴	Idélalisib	300 mg/j PO
	Rituximab	375 mg/m ² IV J1 C1
		puis 500 mg/m ² toutes les 2 semaines pour 4 perfusions, puis toutes les 4 semaines pour 3 perfusions (soit 8 perfusions au total)
Ibrutinib ⁵⁴	Ibrutinib	420 mg/j PO
R-bendamustine ⁵⁴ (6 cycles)	Bendamustine	90 mg/m ² IV J1, J2 première ligne
		70 mg/m ² en rechute
	Rituximab	375 mg/m ² IV J1

Abréviations : PO, *per os* ; IV, Intra-veineux ; DCI, dénomination commune internationale

Annexe 5. Protocoles thérapeutiques du lymphome à cellules du manteau (LCM)

Protocoles thérapeutiques en première ligne du sujet jeune atteint de LCM		
Etude LyMa⁵³		
R-DHAOx (ou R-CHOP) + BEAM + Greffe + Rituximab entretien		
Protocole	Médicament (DCI)	Posologie
R-DHAOx (4 cycles)	Rituximab	375 mg/m ² IV J1
	Dexamethasone	40 mg PO J1 à J4
	Cytarabine	2 g/m ² x 2 à 12h IV J1 le soir et J2 matin
	Oxaliplatine* ou Carboplatine ou cisplatine	130 mg/m ² IV J1 AUC 5IV J1 100mg/m ² IV J1
	Hydratation 2L NaCl iso avant Platine et 1L après Cisplatine uniquement	
	Lénograstim	150 µg/m ² /j SC J6 à J13
	*Patients de plus de 60 ans à 70 ans ou greffés : ARAC 1 g/m ² , OXALI 100 mg/m ² *Patients de plus de 70 ans ou greffés : ARAC 800mg/m ² , OXALI 80 mg/m ²	
BEAM	Hyper hydratation	J-8 à J-1
	Carmustine	300 mg/m ² IV J-7
	Etoposide	200 mg/m ² IV J-6 à J-3
	Cytarabine	200 mg/m ² IV J-6 à J-3
	Melphalan	140 mg/m ² IV J-2
	Greffe : ré injection des cellules à J0	
R entretien	Rituximab	375 mg/m ² IV tous les 2 mois pendant 3 ans
R-CHOP	Rituximab	375 mg/m ² IV J1
	Cyclophosphamide	750 mg/m ² IV J1
	Doxorubicine	50 mg/m ² IV J1
	Vincristine	1,4 mg/m ² IV J1 (max. 2 mg ou 1 mg de la dose totale si âge > 70 ans)
	Prednisone	40 mg/m ² PO J1 à J5

Abréviations : PO, *per os* ; IV, Intra-veineux ; DCI, dénomination commune internationale

Protocoles thérapeutiques en première ligne du sujet âgé (>65 ans) atteint de LCM		
Etude MCL-R2 Elderly⁹²		
Induction : R-DHA (4 cycles) en alternance avec R-CHOP (3 cycles) ou R-CHOP seul (8 cycles)		
Maintenance : Lénalidomide-Rituximab ou rituximab seul		
Protocole	Médicament (DCI)	Posologie
R-DHA (4 cycles)	Rituximab	375 mg/m ² IV J1
	Dexamethasone	40 mg per os J1 à J4
	Cytarabine	2 g/m ² x 2 à 12h IV J1 le soir et J2 matin
R-CHOP	Rituximab	375 mg/m ² IV J1
	Cyclophosphamide	750 mg/m ² IV J1
	Doxorubicine	50 mg/m ² IV J1
	Vincristine	1,4 mg/m ² IV J1 (max. 2 mg ou 1 mg de la dose totale si âge > 70 ans)
	Prednisone	40 mg/m ² PO J1 à J5
Lénalidomide-Ritux	Lénalidomide	15 mg PO 21 jours en continu pendant 2 ans
	Rituximab	1400 mg en SC tous les 2 mois pendant 2 ans
Protocoles thérapeutiques des patients fragiles (> 80 ans) atteints de LCM		
Protocole	Médicament (DCI)	Posologie
R-bendamustine ⁵⁴ (6 cycles)	Bendamustine	90 mg/m ² IV J1, J2 première ligne
		70 mg/m ² en rechute
R-CHOP ⁵⁴ (8 cycles)	Rituximab	375 mg/m ² IV J1
	Cyclophosphamide	750 mg/m ² IV J1
	Doxorubicine	50 mg/m ² IV J1
	Vincristine	1,4 mg/m ² IV J1 (max. 2 mg ou 1 mg de la dose totale si âge > 70 ans)
	Prednisone	40 mg/m ² PO J1 à J5
	Rituximab entretien	375 mg/m ² IV J1
R-chlorambucil ⁵⁴ (8 cycles)	Chlorambucil	6 mg/m ² PO de J1 à J15
	Rituximab	375 mg/m ² IV J1 : J1 = J14
R-mini CHOP ⁵⁴ (6 cycles)	Rituximab	375 mg/m ² IV J1
	Cyclophosphamide	400 mg/m ² IV J1
	Doxorubicine	25 mg/m ² IV J1
	Vincristine	1 mg/m ² IV J1 (1 mg de la dose totale si âge > 70 ans)
	Prednisone	40 mg/m ² PO J1 à J5

Abréviations : PO, *per os* ; IV, Intra-veineux ; DCI, dénomination commune internationale

Protocoles thérapeutiques des patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire		
Protocole	Médicament (DCI)	Posologie
R-BVD ⁵⁴ (6 cycles)	Rituximab	375 mg/m ² IV J1
	Bendamustine	90mg/m ² IV J1, J2
	Dexamethasone	40mg IV J2
	Bortezomib	1,3mg/m ² SC J1, J4, J8, J11
Ibrutinib ⁵⁴	Ibrutinib	560 mg/j PO

Abréviations : PO, *per os* ; IV, Intra-veineux ; DCI, dénomination commune internationale

Annexe 6. Protocoles thérapeutiques de la macroglobulinémie de Waldenström (MW)

Protocoles thérapeutiques des patients atteints de MW		
Protocole	Médicament (DCI)	Posologie
RCD ⁵⁴ (6 cycles)	Rituximab	375 mg/m ² IV J1
	Doxorubicine	100mg/m ² x2 J1-J5 (1g/m ² dose totale finale)
	Dexamethasone	20 mg IV J1 avant le rituximab
R-Bendamustine ⁶⁸ (4 cycles)	Bendamustine	90 mg/m ² IV J1, J2
	Rituximab	375 mg/m ² IV J1
R-CHOP ⁶⁸ (6 cycles)	Rituximab	375 mg/m ² IV J1
	Cyclophosphamide	750 mg/m ² IV J1
	Doxorubicine	50 mg/m ² IV J1
	Vincristine	1,4 mg/m ² IV J1
	Prednisone	100 mg/m ² PO J1 à J5
RDB ⁹³ (4 cycles d'induction et 4 de maintenance)	Rituximab	375 mg/m ² IV J11
	Dexamethasone	40 mg/m ² IV J1, 4, 8, 11
	Bortézomib	1,3mg/m ² IV J1, 4, 8, 11
FCR ⁹⁴ (6 cycles)	Fludarabine	25 mg/m ² IV J2 à J4
	Cyclophosphamide	250 mg/m ² J2 à J4
	Rituximab	375 mg/m ² J1
Ibrutinib ⁵⁴	Ibrutinib	420 mg/j PO

Abréviations : PO, *per os* ; IV, Intra-veineux ; DCI, dénomination commune internationale

Annexe 7. Tableau des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques ou après la commercialisation chez les patients atteints d'hémopathies malignes à cellules B†²

Classe de système d'organe	Fréquence (tous grade)	Effets indésirables	Tous grades (%)	Grade (≥3) (%)
Infections et infestations	Très fréquent	Pneumonie ^{*#}	16	10
		Infection des voies respiratoires supérieures	19	1
		Sinusite [*]	11	1
		Infection cutanée [*]	10	3
	Fréquent	Septicémie ^{*#}	4	4
		Infection des voies urinaires	9	2
Tumeurs bénignes et malignes (incl kystes et polypes)	Fréquent	Cancer cutané non mélanomateux [*]	6	1
		Carcinome basocellulaire	3	< 1
		Cancer épidermoïde	2	< 1
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie	30	26
		Thrombopénie	20	10
	Fréquent	Neutropénie fébrile	5	5
		Leucocytose	2	1
		Lymphocytose	2	1
	Peu fréquent	Syndrome de leucostase	< 1	< 1
Affections du système immunitaire	Fréquent	Pneumopathie interstitielle diffuse ^{*,#,a}	2	< 1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Syndrome de lyse tumorale	1	1
		Hyperuricémie	7	2
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée	13	1
	Fréquent	Sensation vertigineuse	9	0
Affections oculaires	Fréquent	Vision trouble	7	0
Affections cardiaques	Fréquent	Fibrillation auriculaire	6	3
Affections vasculaires	Très fréquent	Hémorragie ^{*#}	30	1
		Ecchymose [*]	22	< 1
	Fréquent	Hématome sous-dural [#]	1	1
			8	< 1
		Epistaxis	7	0
		Pétéchie	10	4
	Hypertension [*]			
Affections gastrointestinales	Très fréquent	Diarrhée	41	3
		Vomissement	14	< 1
		Stomatite [*]	13	1

		Nausée	27	1
		Constipation	16	< 1
Affections hépatobiliaires	Indéterminée	Insuffisance hépatique*, ^a	Indéterminée	Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash*	22	2
	Fréquent	Urticaire	1	< 1
		Erythème	2	0
	Peu fréquent	Angioedème	< 1	< 1
Affections musculosquelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie	12	1
		Contractures musculaires	14	< 1
		Douleur musculosquelettique*	28	3
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pyrexie	20	2
		Oedème périphérique	14	1
† Les fréquences sont arrondies à l'entier le plus proche.				
* Inclut de multiples termes d'effet indésirable.				
# Inclut les événements avec une issue fatale.				
^a Effets indésirables spontanés rapportés après commercialisation.				

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Jerkeman, M. *et al.* Targeting of B-cell receptor signalling in B-cell malignancies. *J. Intern. Med.* (2017). doi:10.1111/joim.12600
2. Résumé des caractéristiques du produit. Ibrutinib (IMBRUVICA).
3. Deeks, E. D. Ibrutinib: A Review in Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Drugs* **77**, 225–236 (2017).
4. Zanger, U. M. & Schwab, M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol. Ther.* **138**, 103–141 (2013).
5. Burger, J. A. *et al.* Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **373**, 2425–2437 (2015).
6. Byrd, J. C. *et al.* Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N. Engl. J. Med.* **371**, 213–223 (2014).
7. Michallet, A.-S. *et al.* Ibrutinib in very elderly patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: A real-world experience of 71 patients treated in France: A study from the French Innovative Leukemia Organization (FILO) group. *Am. J. Hematol.* **92**, E105–E107 (2017).
8. OMS | Cancer. *WHO* Available at: <http://www.who.int/topics/cancer/fr/>. (Accessed: 9th October 2017)
9. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides, juillet 2013.
10. Les cancers en France, Les Données, INCa, édition 2015. (2016).

11. Diebold, J., Molina, T., Le Tourneau, A. & Audouin, J. Hémopathies malignes : définition et différentes variétés selon la classification de l'OMS 2001. *Rev. Francoph. Lab.* **2008**, 65–71 (2008).
12. Bruneau, J., Canioni, D. & Jo Molina, T. Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures : ce qui va changer dans la pratique quotidienne. *Rev. Francoph. Lab.* **2017**, 39–48 (2017).
13. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A & Troussard X, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 2 - Hémopathies malignes, septembre 2013.
14. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 /États des lieux et enjeux, appui à la décision, INCa, juillet 2016.
15. Robert, J. Les inhibiteurs de tyrosine kinase. *Bull. Cancer (Paris)* **98**, 1321–1334 (2011).
16. Scarfò, L., Ferreri, A. J. M. & Ghia, P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **104**, 169–182 (2016).
17. Hallek, M. *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* **111**, 5446–5456 (2008).
18. Troussard, X. & Cornet, É. Apport des nouvelles petites molécules dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et place du biologiste dans la surveillance de ces traitements. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* **74**, 176–183 (2016).
19. Morrison, V. A. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **23**, 145–153 (2010).

20. Hodgson, K., Ferrer, G., Pereira, A., Moreno, C. & Montserrat, E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *Br. J. Haematol.* **154**, 14–22 (2011).
21. Matutes, E. *et al.* The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia* **8**, 1640–1645 (1994).
22. Binet, J. L. *et al.* A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* **48**, 198–206 (1981).
23. Hematology, A. S. 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* **128**, 2109–2109 (2016).
24. Statistiques de survie pour la leucémie lymphoïde chronique - Société. *www.cancer.ca* Available at: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-chronic-lymphocytic-cll/prognosis-and-survival/survival-statistics/?region=pe>. (Accessed: 26th September 2017)
25. Döhner, H. *et al.* Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* **343**, 1910–1916 (2000).
26. Zenz, T. *et al.* TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 4473–4479 (2010).
27. Hamblin, T. J., Davis, Z., Gardiner, A., Oscier, D. G. & Stevenson, F. K. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **94**, 1848–1854 (1999).
28. Ghia, P. & Hallek, M. Management of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* **99**, 965–972 (2014).
29. Malavasi, F. *et al.* CD38 and chronic lymphocytic leukemia: a decade later. *Blood* **118**, 3470–3478 (2011).

30. Rassenti, L. Z. *et al.* ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* **351**, 893–901 (2004).
31. Dal Bo, M. *et al.* Microenvironmental interactions in chronic lymphocytic leukemia: the master role of CD49d. *Semin. Hematol.* **51**, 168–176 (2014).
32. Dighiero, G. *et al.* Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **338**, 1506–1514 (1998).
33. Shustik, C. *et al.* Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: Intermittent chlorambucil versus observation. *Hematol. Oncol.* **6**, 7–12 (1988).
34. Spanish Cooperative Group Pethema, null. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Preliminary Report of Spanish (Pethema) Trials. *Leuk. Lymphoma* **5 Suppl 1**, 89–91 (1991).
35. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. *J. Natl. Cancer Inst.* **91**, 861–868 (1999).
36. Robak, T. *et al.* Ofatumumab + Chlorambucil Versus Chlorambucil Alone In Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results Of The Phase III Study Complement 1 (OMB110911). *Blood* **122**, 528–528 (2013).
37. Goede, V. *et al.* Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N. Engl. J. Med.* **370**, 1101–1110 (2014).
38. Hallek, M. *et al.* Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* **376**, 1164–1174 (2010).

39. Eichhorst, B., Dreyling, M., Robak, T., Montserrat, E. & Hallek, M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **22**, vi50-vi54 (2011).
40. Sandoval-Sus, J. D., Sotomayor, E. M. & Shah, B. D. Mantle Cell Lymphoma: Contemporary Diagnostic and Treatment Perspectives in the Age of Personalized Medicine. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* (2017). doi:10.1016/j.hemonc.2017.02.003
41. Jares, P., Colomer, D. & Campo, E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J. Clin. Invest.* **122**, 3416–3423 (2012).
42. Pighi, C. *et al.* Phospho-proteomic analysis of mantle cell lymphoma cells suggests a pro-survival role of B-cell receptor signaling. *Cell. Oncol. Dordr.* **34**, 141–153 (2011).
43. Steven Le Gouill *et al.* Le lymphome à cellules du manteau. *Hématologie* **17**, 322–30 (2011).
44. Weigert, O., Unterhalt, M., Hiddemann, W. & Dreyling, M. Mantle cell lymphoma: state-of-the-art management and future perspective. *Leuk. Lymphoma* **50**, 1937–1970 (2009).
45. Obrador-Hevia, A., Mattos, S. F. de, Villalonga, P. & Rodríguez, J. Molecular biology of mantle cell lymphoma: From profiling studies to new therapeutic strategies. *Blood Rev.* **23**, 205–216 (2009).
46. Smith, A. *et al.* Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br. J. Cancer* **112**, 1575–1584 (2015).
47. Abrahamsson, A., Dahle, N. & Jerkeman, M. Marked improvement of overall survival in mantle cell lymphoma: a population based study from the Swedish Lymphoma Registry. *Leuk. Lymphoma* **52**, 1929–1935 (2011).
48. Wang, M. L. *et al.* Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **369**, 507–516 (2013).

49. Romaguera, J. E. *et al.* Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* **97**, 586–591 (2003).
50. Carbone, P. P., Kaplan, H. S., Musshoff, K., Smithers, D. W. & Tubiana, M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* **31**, 1860–1861 (1971).
51. Hoster, E. *et al.* A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* **111**, 558–565 (2008).
52. Katzenberger, T. *et al.* The Ki67 proliferation index is a quantitative indicator of clinical risk in mantle cell lymphoma. *Blood* **107**, 3407–3407 (2006).
53. Le Gouill, S. *et al.* Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1250–1260 (2017).
54. Référentiel de traitement des LYMPHOMES de l'ADULTE. (2017).
55. Gressin, R. *et al.* Evaluation of the (R)VAD+C regimen for the treatment of newly diagnosed mantle cell lymphoma. Combined results of two prospective phase II trials from the French GOELAMS group. *Haematologica* **95**, 1350–1357 (2010).
56. Wang, H. *et al.* Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: a large population-based study. *Cancer* **118**, 3793–3800 (2012).
57. Castillo, J. J. *et al.* Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Br. J. Haematol.* **169**, 81–89 (2015).
58. Gertz, M. A. Waldenström macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.* **92**, 209–217 (2017).
59. Ghobrial, I. M., Gertz, M. A. & Fonseca, R. Waldenström macroglobulinaemia. *Lancet Oncol.* **4**, 679–685 (2003).

60. Yun, S. *et al.* Waldenström Macroglobulinemia: Review of Pathogenesis and Management. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **17**, 252–262 (2017).
61. Leblond, V. & Tournilhac, O. La maladie de Waldenström ou macroglobulinémie. *Hématologie* **11**, 408–416 (2005).
62. Kwaan, H. C. & Bongu, A. The hyperviscosity syndromes. *Semin. Thromb. Hemost.* **25**, 199–208 (1999).
63. Kyle, R. A. *et al.* A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.* **346**, 564–569 (2002).
64. Owen, R. G. *et al.* Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: Consensus Panel Recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* **30**, 110–115 (2003).
65. Morel, P. *et al.* International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* **113**, 4163–4170 (2009).
66. Kyle, R. A. *et al.* Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* **30**, 116–120 (2003).
67. Abeykoon, J. P., Yanamandra, U. & Kapoor, P. New developments in the management of Waldenström macroglobulinemia. *Cancer Manag. Res.* **9**, 73–83 (2017).
68. Rummel, M. J. *et al.* Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet* **381**, 1203–1210 (2013).
69. Honigberg, L. A. *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.* **107**, 13075–13080 (2010).

70. Advani, R. H. *et al.* Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **31**, 88–94 (2013).
71. Kaur, V. & Swami, A. Ibrutinib in CLL: a focus on adverse events, resistance, and novel approaches beyond ibrutinib. *Ann. Hematol.* **96**, 1175–1184 (2017).
72. Woyach, J. A. *et al.* Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood* blood-2013-09-527853 (2014). doi:10.1182/blood-2013-09-527853
73. Byrd, J. C. *et al.* Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **369**, 32–42 (2013).
74. de Jong, J. *et al.* Single-dose pharmacokinetics of ibrutinib in subjects with varying degrees of hepatic impairment(). *Leuk. Lymphoma* **58**, 185–194 (2017).
75. Chanan-Khan, A. *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.* **17**, 200–211 (2016).
76. Haute Autorité de Santé - IMBRUVICA. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2794717. (Accessed: 14th October 2017)
77. Dreyling, M. *et al.* Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond. Engl.* **387**, 770–778 (2016).
78. Treon, S. P. *et al.* Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* **372**, 1430–1440 (2015).

79. Dimopoulos, M. A. *et al.* Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **18**, 241–250 (2017).
80. Yun, S., Vincelette, N. D., Acharya, U. & Abraham, I. Risk of Atrial Fibrillation and Bleeding Diathesis Associated With Ibrutinib Treatment: A Systematic Review and Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Trials. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **17**, 31–37.e13 (2017).
81. Jones, J. A. *et al.* Use of anticoagulants and antiplatelet in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with single-agent ibrutinib. *Br. J. Haematol.* **178**, 286–291 (2017).
82. Kunk, P. R. *et al.* Major Bleeding with Ibrutinib: More Than Expected. *Blood* **128**, 3229–3229 (2016).
83. McMullen, J. R. *et al.* Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood* **124**, 3829–3830 (2014).
84. Berglöf, A. *et al.* Targets for Ibrutinib Beyond B Cell Malignancies. *Scand. J. Immunol.* **82**, 208–217 (2015).
85. Liu, J., Fitzgerald, M. E., Berndt, M. C., Jackson, C. W. & Gartner, T. K. Bruton tyrosine kinase is essential for botrocetin/VWF-induced signaling and GPIIb-dependent thrombus formation in vivo. *Blood* **108**, 2596–2603 (2006).
86. Levade, M. *et al.* Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood* **124**, 3991–3995 (2014).
87. O'Brien, S. M. *et al.* Five-Year Experience with Single-Agent Ibrutinib in Patients with Previously Untreated and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. *Blood* **128**, 233–233 (2016).
88. Imbruvica® (Ibrutinib) - Nouvelles recommandations importantes relatives au risque de réactivation du virus de l'hépatite B - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence

nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Imbruvica-R-Ibrutinib-Nouvelles-recommandations-importantes-relatives-au-risque-de-reactivation-du-virus-de-l-hepatite-B-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.

(Accessed: 3rd November 2017)

89. de Jong, J. *et al.* The effect of food on the pharmacokinetics of oral ibrutinib in healthy participants and patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **75**, 907–916 (2015).
90. Compaci, G., Obéric, L., Ysebaert, L., Borel, C. & Laurent, G. AMA (Assistance des malades ambulatoires) : une procédure de télémedecine appliquée à la prise en charge des lymphomes agressifs. *Oncologie* **13**, 585 (2011).
91. Compaci, G. *et al.* Ambulatory Medical Assistance--After Cancer (AMA-AC): A model for an early trajectory survivorship survey of lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *BMC Cancer* **15**, 781 (2015).
92. R-CHOP + R-HAD vs R-CHOP Followed by Maintenance Lenalidomide + Rituximab vs Rituximab for Older Patients With MCL - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01865110>. (Accessed: 21st October 2017)
93. Dimopoulos, M. A. *et al.* Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* **122**, 3276–3282 (2013).
94. Tedeschi, A. *et al.* Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Cancer* **118**, 434–443 (2012).

Titre et résumé en Anglais :

Real life assessment of the association between adverse drug reactions and plasmatic concentrations of ibrutinib.

Recently, European Medicines Agency approved ibrutinib to treat chronic lymphocytic leukemia, mantle cell lymphoma and Waldenström macroglobulinemia. In order to evaluate the association between clinically significant adverse drug reaction (ADR) occurrence (serious ADR and/or grade CTCAE ≥ 3 and/or leading a dosage concession) and plasma concentrations of ibrutinib, a post-commercialization study is currently in progress at the hospital of Toulouse (France). This work shows the results of an interim analysis. 97% of the patients developed at least one adverse drug reaction and one third of them had a clinically significant ADR during the first six months of treatment with ibrutinib. Hematologic, cardiovascular, musculoskeletal and renal clinically significant ADRs were reported. Although we cannot highlight significant differences between plasmatic concentrations of ibrutinib in the two groups of patients with and without clinically significant ADR, we observed plasmatic concentrations tend to increase in patients without clinically significant ADR. The next step is to increase the statistical power of the study in order to be able to conclude with the question.

RESUME en français

L'ibrutinib est un médicament appartenant à la famille des inhibiteurs de protéines kinases utilisé en onco-hématologie. Il est indiqué en monothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome du manteau depuis novembre 2014 et dans la macroglobulinémie de Waldenström depuis mai 2016. Dans le but d'évaluer la relation entre la survenue d'effets indésirables (EIs) définis comme cliniquement significatifs (EI grave et/ou grade CTCAE ≥ 3 et/ou entraînant une concession posologique) et la pharmacocinétique de ce médicament, une étude de recherche clinique en condition réelle d'utilisation a été mise en place. Les résultats de l'analyse intermédiaire montrent que 97% des patients ont développé au moins un effet indésirable quel que soit la sévérité et un tiers des sujets a présenté un EI cliniquement significatif au cours des 6 premiers mois de suivi. Ces EIs sont de type hématologique, cardio-vasculaire, musculo-squelettique et rénal. Nous observons une tendance à l'augmentation des concentrations plasmatiques en ibrutinib chez les patients du groupe non EI par rapport au groupe EI. Néanmoins, il sera nécessaire d'augmenter la puissance de l'étude afin de pouvoir conclure sur la question.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : ibrutinib, hémopathie maligne, effet indésirable, pharmacocinétique

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques - Université Toulouse III,
35 chemin des Maraîchers
31400 Toulouse

Directeur de thèse : Dr. Fabien DESPAS