UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2020 2020 TOU3 1591

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Enzo FAVASULI

Le 05 octobre 2020

INCIDENCE DES FRACTURES VERTÉBRALES CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR IBRUTINIB POUR UNE LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Directeur de thèse : Pr Michel LAROCHE

JURY

Monsieur le Professeur Arnaud CONSTANTIN	Président
Monsieur le Professeur Michel LAROCHE	Assesseur
Monsieur le Professeur Loïc YSEBAERT	Assesseur
Monsieur le Docteur Guillaume COUTURE	Assesseur
Monsieur le Docteur Yannick DEGBOÉ	Suppléant

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER Université de Toulouse

FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier

au 1er septembre 2019

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur JOFFRE Francis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE — **Doyen : Didier CARRIE**

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépato-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépato-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAVAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex — **Doyen : Elie SERRANO**

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN 37, allées Jules Guesde – 31000 Toulouse		FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL 133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex	
M.C.U. - P.H.		**M.C.U. - P.H**	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme CORRE Jill	Hématologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. HAMDI Safouane	Biochimie	Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	M. GASQ David	Physiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	Mme VALLET Marion	Physiologie
		M. VERGEZ François	Hématologie
		M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie
M.C.U. Médecine générale		**M.C.U. Médecine générale**	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	
Mme DUPOUY Julie		Mme ESCOURROU Brigitte	

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno	Dr BIREBENT Jordan
Dr FREYENS Anne	Dr BOURGEOIS Odile
Dr PUECH Marielle	Dr LATROUS Leila
	Dr. BOUSSIER Nathalie

15/10/ 2019

REMERCIEMENTS

Au Professeur Arnaud CONSTANTIN, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail en tant que Président du jury. Merci pour l'application avec laquelle vous suivez de prêt et encadrez la formation de vos internes.

Au Professeur Loïc YSEBAERT, je vous remercie d'avoir accepté cette collaboration entre nos deux disciplines, finalement pas si éloignées. Merci d'avoir eu la patience de me guider à travers les chemins de traverses des voies de signalisation intra-cellulaires de nos fidèles « globules blancs », afin de transformer des ronds-points à 10 voies en chemins de randonnée champêtre.

Au Docteur Guillaume COUTURE, merci pour ton aide à la relecture de ce travail. Merci de ta présence dans le service, ton implication dans notre formation de rhumatologue à casquette « os », et pour ton acharnement à décortiquer qui fait quoi entre l'os, le rein, le calcium, phosphore, FGF-23, PTH, vitamine D 25-OH ou 1-OH ou 1,25-OH… mais en tout cas -OH !

Au Docteur Yannick DEGBOÉ, merci pour ton pragmatisme clinique et ta sympathie, j'espère pouvoir prochainement apprendre à tes côtés et faire un pas de plus dans le monde complexe de l'immunologie.

Au Professeur Michel LAROCHE, merci d'avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir permis d'explorer plus amplement le domaine survolé des relations entre l'os et les cellules qu'il abrite. Merci d'avoir organisé l'enseignement des jeunes internes de ma génération. Merci également pour avoir répondu à mes mails, appels, textos, lettres recommandées, hiboux voyageurs… Enfin, merci pour ces cours de DES qui m'ont permis de découvrir les merveilles des ~~cuisines~~ campagnes aveyronnaises.

À Papa et Maman, pour m'avoir répété sans cesse « mon fils » et « fais attention à toi » et « t'as bien raison, profite ». C'est grâce à vous avant tout que j'ai pu faire les études dont j'avais envie, et comme j'en avais envie. Par contre pour le prix Nobel, on remet ça à une autre fois ?

À mon Bichon, te rencontrer a pris quelques années même si tu n'étais qu'à 500m, j'aurais pu me péter une cheville pour venir te voir plus tôt. Merci d'avoir pris ma main et de l'avoir bien gardée au creux de la tienne. Merci pour supporter un râleur, surtout que maintenant c'est quotidien. Je suis fier de t'avoir à mes côtés, et heureux de penser aux années qui nous attendent.

À Mamie Blue, même si tu ne peux pas être présente le jour J, je peux imaginer ton regard plein de fierté. Merci de m'avoir fait grandir (même peu !) à grands renforts de sauce tomate, lasagnes aux aubergines et bocaux de courgettes croquantes.

À mon ~~vieux~~ grand frère Mika (ou « mon petit poussin ») et Isa (ou « Zezette »), pour votre prose et votre humour subtil dont je ne serai jamais las. Merci d'être là.

À Léo, Tom et Lilou, je pense à vous-même si on ne se voit pas tous les jours. Bon courage pour l'adolescence presque terminée, en cours ou à venir !

À mes cousins, cousines, oncles, tantes ; merci pour tous les moments partagés ensemble. Mention spéciale à Pif pour avoir contribué au développement de ma connerie !

À la famille Woittiez pour m'avoir « adopté » et avoir partager votre quotidien, vos vacances, vos blagues de papa, et vos cubis de rosé. À Laulau que je suis depuis toujours et qu'en plus ça continue !

Spéciale Kasse-Dédi au KROU, je suis fier d'avoir des copains comme vous parce que vous êtes les meilleurs de la Terre entière et aussi de l'Univers. Les études de médecine m'auront apporté plein de choses, mais c'est vous en haut du podium. Une de vos (incalculablement nombreuses) qualités est votre aptitude à trouver un partenaire de vie aussi génial que vous et à le partager. Merci pour avoir avancé à côté de moi toutes ces années, et pour continuer encore ! Enfin merci pour le Twister et ma collection de cartes postales de Frida… J'ai hâte de partager avec vous une bonne plâtrée de pâtes à la Spécialité Fromagère et au Kub OR.

À tous les copains de l'externat, pour les premiers pas à l'hôpital, les apéros après l'hôpital, les bonnes odeurs de manade et les cocktails improbables, les chansons gratinées, la vie nocturne de Montpellier, les feux interdits à la rivière, les aventures boliviennes, les poèmes

sur les repas trois étoiles du RU, les pâtes en fin de soirée, les randonnées entre Piou-Piou, et tout le reste…

À tous les copains du lycée, merci pour les fous rires, les trajets depuis la gendarmerie, les potins, les campings avec les voisinous, la Fée Fagot, les férias bien arrosées, les grillades à la Baume, les cours de philo, les Psychopathes, les expériences ésotériques à 3h du matin, et tous les bons souvenirs.

Aux colocs de Salamanque et aux autres étudiants croisés, pour l'année studieuse de colonie de vacances et l'apprentissage de la langue.

À mes nouveaux copains de Toulouse, pour m'avoir fait découvrir les jolis et comme les plus sombres recoins de notre belle ville rose (et les secrets bien gardés du CHU). Mention spéciale pour mes colocs successifs pour m'avoir supporté le matin au réveil, le soir après le travail… Pour avoir partagé les bons brunchs maison du dimanche, les lendemains de soirée difficiles, les bons films l'hiver collés les uns contre les autres dans le canapé, les chats pénibles miauleurs et indifférents. Pour avoir pris soin de moi pendant 3 ans, m'avoir fait découvrir de les bons plans boulangerie du quartier, les bars d'en-bas, avoir trouvé une maison du bonheur à l'Atelier.

À tous mes co-internes, pour avoir partagé de façon équitable les viennoiseries offertes, pour les chansons dans le bureau, les coups de main qui aident, les « JPP » du soir mais parfois aussi ceux du matin. Merci à mes petits smiteux pour votre Bêtise Hautement Résistante. À la bande de Carcassonne pour les soirées ciné, les soirées jeux, les soirées bouffe, les pause de 3h, et pour avoir mis un peu de chaleur en hiver.

Merci à mes assistants, CCA, PH, PUPH, pour mes premiers pas de doc', pour les connaissances que vous avez partagées, pour m'avoir appris l'art subtil mais parfois féroce de la négociation des examens complémentaires, pour les visites culturelles et les « le saviez-vous ? ».

À tous les membres des services de Rhumatologie de Toulouse et Carcassonne, Médecine Interne, Maladies infectieuses, pour m'avoir fait rire et péter un câble, pour avoir grandement participé à mon apprentissage.

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.
Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.

Table des matières

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX 11
LISTE DES ABRÉVIATIONS : 12
INTRODUCTION : 13
A) Ostéoporose, fractures et remodelage osseux : 13
B) La leucémie lymphoïde chronique (LLC) et l'IBRUTINIB : 17
C) Les interfaces entre l'os, les hémopathies et l'IBRUTINIB : 23
D) Constat initial et objectifs : 25
E) Descriptions des deux premiers patients : 26
PATIENTS ET MÉTHODES : 32
A) Sélection des patients : 32
B) Données recueillies : 33
C) Analyse et méthode statistique : 35
RÉSULTATS : 38
A) Description de la population d'étude : 38
B) Descriptions des cas : 39
C) Analyses secondaires : 44
DISCUSSION : 46
A) Résultats principaux : 46
B) Forces et faiblesses du travail : 47
C) Hypothèses explicatives : 49
D) Perspectives : 50
CONCLUSION : 51

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1 - Causes secondaires et maladies associées à l'ostéoporose.....14

Encadré 1 - Liste des facteurs de risque de fracture ostéoporotiques.....15

Figure 1 – Schéma simplifié du système RANK/RANKL/OPG et de l'ostéoclastogénèse…...17

Figure 2 – Schéma de la voie de signalisation dépendante du BCR.....18

Tableau 2 – Score de MATUTES 19

Tableau 3 – Les différents stades de la classification BINET.....20

Figure 3 – Aires ganglionnaires considérées dans la classification de Binet.....20

Figure 4 - Intégration par BTK des voies de signalisation dépendantes de RANK et ITAM.....25

Image 1 – Scintigraphie osseuse en vue 3D de la patiente 1 au diagnostic de fractures.....27

Image 2 – IRM rachidienne de la patiente 2 au diagnostic de fractures, séquence T2-STIR et T1.....29

Image 3 – TDM du rachis lombaire de la patiente 2.....30

Image 4 – Reconstruction 3D du rachis lombaire de la patiente 2.....31

Figure 5 – Diagramme des flux.....36

Tableau 4 – Caractéristiques des patients à l'inclusion et p-value des tests utilisés.....38

Tableau 5 - Description des cas de fractures vertébrales dans le groupe IBRUTINIB.....40

Tableau 6 - Description des cas de fractures vertébrales dans le groupe contrôle.....43

Tableau 7 – Données biologiques avant et après introduction de l'IBRUTINIB.....45

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

AKT : Protéines Kinase 1

BCR : B-Cell Receptor

BTK : Bruton tyrosine kinase

CD : Cluster de différenciation

CTX : Télopeptide C-terminal du Collagène

DKK1 : Variant 1 de la protéine Dickkopf

DS : Déviation Standard

DMO : Densité Minérale Osseuse

DXA : Ostéodensitométrie

EIQ : Écart interquartile

EPP : Électrophorèse des protéines plasmatiques

FGF23 : Fibroblast Growth Factor 23

FISH : Hybridation in situ en fluorescence

HLM : Hémopathies lymphoïdes matures

IgHV : Immunoglobulin Heavy chain Variable region

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

M-CSF : Macrophage Colony-Stimulating Factor

NFAT : Nuclear Factor of Activated T-Cells

NFκB : Nuclear Factor Kappa B

NFS : Numération Formule Sanguine

OPG : Ostéoprotégérine

PTH : Parathormone

RANK : Receptor Activator of NFκB

RANKL : RANK-Ligand

TSH : Thyroid-Stimulating Hormone

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

BMX : Bone Marrow and X-linked tyrosin kinase

INTRODUCTION :

A) Ostéoporose, fractures et remodelage osseux :

L'ostéoporose est définie comme un trouble squelettique caractérisé par une fragilité osseuse et prédisposant à un risque de fracture. Cette fragilité osseuse est déterminée par la densité osseuse (exprimée en masse/surface ou masse/volume) et la qualité osseuse (1).

La qualité osseuse dépend de la macro-architecture (taille, forme, épaisseur de la pièce osseuse), de la micro-architecture (porosité de l'os cortical, orientation et connectivité de l'os trabéculaire), du remodelage osseux, de la qualité du collagène, du degré de minéralisation de l'os, et de l'accumulation de micro-fractures.

Le diagnostic d'ostéoporose est permis dès l'existence d'une fracture du col fémoral ou d'une vertèbre en l'absence de traumatisme majeur, ou par la présence d'un T-score < -2.5DS (déviation standard) sur l'un de ces deux sites lors de la réalisation d'une ostéodensitométrie (DXA). La majorité des fractures surviennent chez des patients dont le T-score, reflet de la densité osseuse, n'atteint pas la valeur seuil de l'OMS de -2.5DS (2), montrant bien l'importance de la qualité osseuse (3).

En 2013 en France, le nombre de patients hospitalisés pour fracture sur fragilité osseuse était estimé à 165 200, dont 2/3 étaient âgés de plus de 70ans (4). Parmi les facteurs de risque de fracture, l'âge, la ménopause avant 40 ans, les antécédents personnels de fractures et la corticothérapie (5) sont les plus importants.

Devant une fracture vertébrale non traumatique, le diagnostic d'ostéoporose peut être posé et un bilan systématique doit alors être effectué afin d'évaluer la densité minérale osseuse et rechercher une cause secondaire éventuelle. Ce bilan comprend :

- Une ostéodensitométrie
- Un bilan sanguin minimal, non consensuel : calcémie, phosphorémie, créatininémie, NFS (numération formule sanguine), EPP (électrophorèse des protéines plasmatiques), TSH.

En fonction des données cliniques et des résultats de ce premier bilan, un complément d'explorations pourra être réalisé. Devant des anomalies du bilan phosphocalcique, il pourra comprendre par exemple un recueil urinaire sur 24h avec dosages de la calciurie et

phosphaturie, ainsi que les dosages sanguins de la CRP, PTH (Parathormone) et de la 25-OH-vitamine D.

Le dosage des marqueurs du remodelage osseux n'est pas réalisé systématiquement, mais peut être réalisé dans le cadre d'un suivi de traitement anti-ostéoporotique, ou d'un travail de recherche. Les marqueurs dosés en routine sont les CTX (Télopeptide C-terminal du Collagène) pour la résorption, ainsi que les phosphatases alcalines osseuses et l'ostéocalcine pour l'ostéoformation (5).

Ce bilan complet clinique et paraclinique s'attache à rechercher les causes secondaires d'ostéoporose et les maladies associées à une perte osseuse (Tableau 1). Il sert également à dépister les facteurs de risque de fracture (Encadré 1) (5,6).

Tableau 1 - Causes secondaires et maladies associées à l'ostéoporose :

Endocrinopathies	Hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypercorticisme, hypogonadisme
Hémopathies	Myélome multiple, mastocytose
Néphropathies	Insuffisance rénale, hypercalciurie
Malabsorption et pathologies digestives	Maladie cœliaque, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, hémochromatose, chirurgie bariatrique, dénutrition
Rhumatismes inflammatoires	Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, Lupus systémique
Autres pathologies	BPCO, Ehlers-Danlos, Marfan, handicap neuromusculaire, immobilisation prolongée, infection par le VIH
Iatrogénie	Corticothérapie prolongée, hormonothérapie pour cancer du sein/ de la prostate, certaines chimiothérapies, héparinothérapie prolongée, lithium, certains anti-dépresseurs et anti-épileptiques, inhibiteurs de pompe à protons

Encadré 1 – Liste des facteurs de risque de fracture ostéoporotiques :

- âge*
- origine caucasienne
- ménopause avant 40 ans
- aménorrhée primaire ou secondaire
- antécédent familial de fracture par fragilité osseuse*
- antécédent personnel de fracture*
- faible poids*
- troubles de l'acuité visuelle*
- troubles neuromusculaires*
- immobilisation très prolongée*
- tabagisme*
- corticothérapie*
- faible apport calcique
- carence en vitamine D
- consommation excessive d'alcool

*facteurs de risque de fracture ostéoporotique indépendant de la DMO.

Sur le plan histologique, l'os cortical délimite une cavité contenant l'os trabéculaire, de renouvellement rapide, ainsi que la moelle osseuse. Le tissu osseux est constitué de plusieurs éléments (7) :

- La matrice osseuse, essentiellement composée de protéines (notamment le collagène).
- La partie minérale, essentiellement cristaux d'hydroxyapatite se fixant à la matrice protéique.
- Les cellules, dont plusieurs types interviennent dans le remodelage osseux. Ce sont les ostéoblastes, ostéocytes, cellules bordantes, et ostéoclastes.

Ces différents éléments interagissent (7) par le biais d'acteurs cellulaires et moléculaires, locaux et systémiques :

- Le métabolisme phospho-calcique
- Les hormones (PTH, Vitamine D, FGF-23, hormones sexuelles et thyroïdiennes, hormone de croissance)
- Le système RANK / RANKL /Ostéoprotégérine (OPG), ayant un rôle majeur dans l'ostéoclastogénèse (8)
- Le système Wnt / DKK1 (Variant 1 de la protéine Dickkopf) / Sclérostine impliqué dans l'ostéoblastogénèse et dans la modulation des fonctions ostéoclastiques (9)
- Les cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1β ou TNF-α)
- Les lymphocytes T et B

Le remodelage osseux est un processus permanent, qui permet le renouvellement du tissu osseux, évitant ainsi l'accumulation de micro-fractures aboutissant à une fragilité osseuse.

Ce processus est organisé en différentes phases faisant intervenir les cellules osseuses et leurs médiateurs, réparties en « unités de remodelage osseux ». Dans un premier temps, une dégradation du tissu s'opère *via* l'action des ostéoclastes. La détersion des débris minéraux et protéiques est ensuite assurée par les cellules monocytaires. Interviennent alors les ostéoblastes, qui ont un rôle majeur dans la formation de la matrice osseuse protéique puis de sa minéralisation (10)

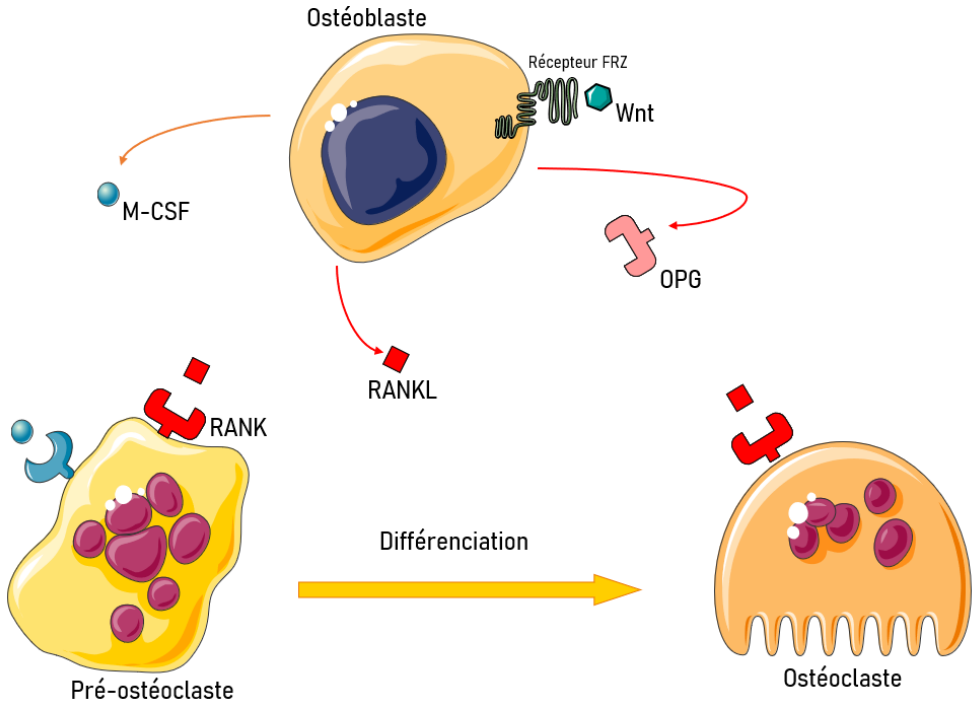
Les ostéoclastes ont un rôle central dans la dégradation osseuse. Ces cellules ont pour origine un précurseur myélomonocytaire, et nécessitent pour leur différenciation, prolifération et activation, la présence de M-CSF (macrophage colony-stimulating factor) et de RANKL, permettant *in fine* l'action des facteurs de transcription NFAT et NFκB (7).

Les ostéoblastes ont un rôle essentiel dans la formation du tissu osseux. Ils dérivent d'une cellule souche mésenchymateuse qui s'engage vers l'ostéoblastogénèse sous l'influence essentiellement de la voie de signalisation Wnt et Runx2. Les ostéoblastes sécrètent également les facteurs nécessaires à l'ostéoclastogénèse (M-CSF, RANKL), et à la limitation de cette dernière, par la sécrétion de l'OPG agissant comme récepteur soluble au RANKL.

Les autres acteurs cellulaires et moléculaires impliqués dans le remodelage osseux agissent essentiellement sur ces deux types cellulaires, via les systèmes RANK/RANKL/OPG et Wnt/DKK1/Sclérostine (8–10).

C'est par exemple le cas des lymphocytes T et B. Les lymphocytes B sont une des principales sources d'OPG dans la moelle osseuse (11). Il a été montré que cette production d'OPG pouvait être modulée en fonction du micro-environnement cellulaire. Dans le cas d'un environnement inflammatoire avec la présence de lymphocytes T activés, une diminution de production d'OPG par les lymphocytes B peut être observée. C'est le cas également de l'infection par le VIH, bien qu'il y ait d'autres facteurs influençant le remodelage osseux. Le ratio RANKL/OPG est alors augmenté, ce qui favorise l'ostéoclastogénèse et diminue la formation osseuse par les ostéoblastes, aboutissant alors à la perte osseuse (12).

Figure 1 – Schéma simplifié du système RANK/RANKL/OPG et de l'ostéoclastogénèse



B) <u>La leucémie lymphoïde chronique (LLC) et l'IBRUTINIB :</u>

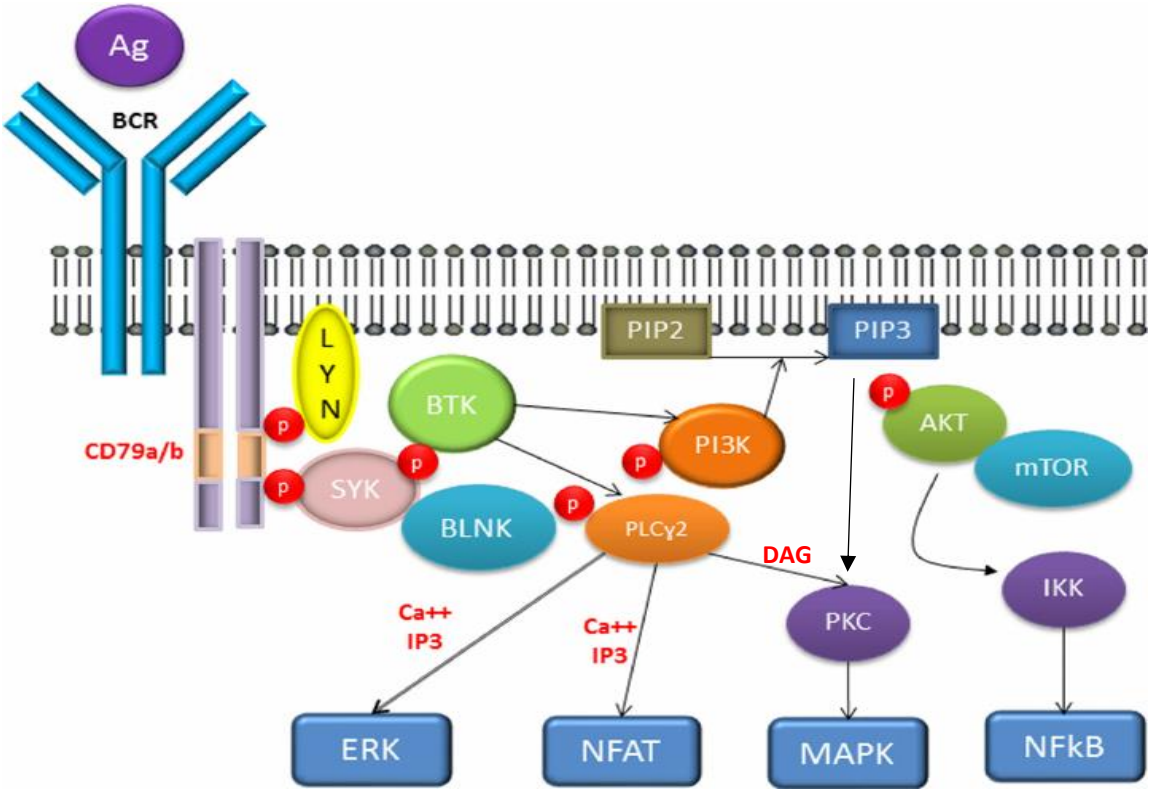
La LLC est classée parmi les hémopathies lymphoïdes matures (HLM) (13). En Europe, elle représente 1% des cas de cancers, et 12.5% des HLM. En France en 2012, 4 464 nouveaux cas étaient rapportés, dont 60% chez l'homme. Plus de 44 % des cas incidents sont observés chez les sujets âgés de plus de 75 ans (14).

La LLC est l'accumulation clonale de lymphocytes B, caractérisée par une infiltration ganglionnaire, médullaire et sanguine. La résistance à l'apoptose, par expression de facteurs anti-apoptotiques et par la faible expression de facteurs pro-apoptotiques, est le premier mécanisme mis en évidence dans le processus pathologique (15).

Mais la stimulation de la prolifération dépendante de la voie du BCR (B-Cell Receptor) a également un rôle majeur, tout particulièrement au sein du micro-environnement du ganglion lymphatique. Ceci explique la fréquence des adénopathies dans la LLC et l'existence d'une forme particulière à expression principalement ganglionnaire ; le lymphome lymphocytique (16).

La voie de signalisation dépendante du BCR est résumée dans la Figure 2 (17):

Figure 2 – Schéma de la voie de signalisation dépendante du BCR



- La première étape de la voie de signalisation est la fixation d'un antigène au BCR, induisant la phosphorylation du domaine cytoplasmique de CD79 et l'activation des tyrosine kinases SYK (Spleen Tyrosine Kinase) et BTK (Bruton Tyrosine Kinase).
- À leur tour, SYK et BTK activent la PLCγ (phospholipase C gamma), et la PI3K (Phosphoinositide 3 Kinase) :
    - La PI3K permet la synthèse de PIP3 (Phosphatidylinositol-triphosphate).
    - La PLCγ permet la synthèse des seconds messagers cytoplasmiques DAG (diacyl glycérol) et IP3 (inositol triphosphate)
- PIP3 induit le recrutement puis l'activation de PKC, AKT (Protéine Kinase 1) puis *in fine* du facteur de transcription NFκB (Nuclear Factor Kappa B).
- DAG est également impliqué dans l'activation de la PKC.
- L'IP3 permet la libération de calcium intracellulaire et l'activation notamment du facteur de transcription NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cells).
- L'ensemble de ces mécanismes permet alors à la transcription de facteurs de prolifération, et module la transcription de facteurs impliqués dans l'apoptose et l'adhésion cellulaire.

Le diagnostic de LLC peut être évoqué devant toute lymphocytose persistante, des symptômes B (fièvre inexpliquée, sueurs nocturnes, perte de poids non intentionnelle supérieure à 10%), des adénopathies périphériques, une splénomégalie, une anémie ou une thrombopénie (18).

Le diagnostic fait appel à des critères biologiques et phénotypiques (19) :

- Clones de lymphocytes B dans le sang supérieurs à 5000 cellules/mm^3.
- Aspect typique des cellules : petites, matures, avec un cytoplasme fin en anneau autour d'un gros noyau sans nucléoles visibles, la présence d'ombres de Gumprecht.
- Caractéristiques de l'immunophénotypage :
    - Expression quasi-constante des marqueurs B (CD19, et CD 20 à taux faible) et du marqueur T CD5.
    - Monotypie kappa ou lambda des chaînes légères des immunoglobulines de surface, exprimées à taux faible.
    - Expression faible des CD23 et CD79b.

Le diagnostic est posé devant une lymphocytose B supérieure à 5000 cellules/mm^3 avec un score de MATUTES ≥ 4 (Voir tableau 2). (20)

Tableau 2 – Score de MATUTES

Marqueur	**1 point**	**0 point**
CD5	+	-
CD23	+	-
Expression d'Ig monotypique	Faible	Forte
Expression de CD79b	Faible	Forte
FMC7	-	+

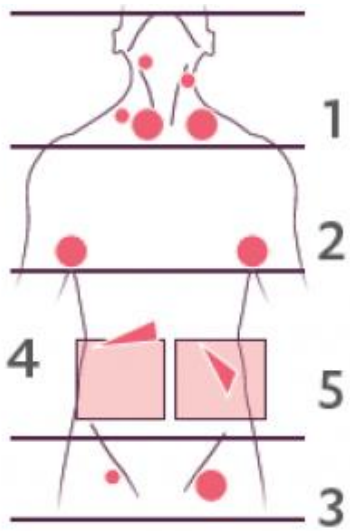
Au moment du diagnostic, 80 % des patients sont asymptomatiques, 10% présentent des « symptômes B » et 8 à 10% présentent une hypogammaglobulinémie (15).

En région Occitanie, les recommandations établies en 2018 (21) préconisent la stadification systématique de la maladie selon le stade Binet (22) (Voir tableau 3), et l'exploration de certains facteurs pronostiques pour tout patient nécessitant un traitement.

Tableau 3 – Les différents stades de la classification BINET

Stade	**Définition**
Stade A	Hémoglobine ≥ 10g/dL **ET** plaquettes ≥ 100 G/L < 3 aires ganglionnaires atteintes
Stade B	Hémoglobine ≥ 10g/dL **ET** plaquettes ≥ 100 G/L ≥ 3 aires ganglionnaires atteintes
Stade C	Hémoglobine < 10g/dL **ET/OU** plaquettes < 100 G/L Quel que soit le nombre d'aires ganglionnaires atteintes

Figure 3 – Aires ganglionnaires considérées dans la classification de Binet



Les facteurs pronostiques à explorer retenus sont (21) :

- Le dosage de la béta-2-microglobuline.
- La réalisation d'un caryotype et d'une FISH (Hybridation in situ en fluorescence) : recherche notamment de délétion 17p et 11q.

- Le statut mutationnel TP53, statut IgHV (Immunoglobulin Heavy chain Variable region).
- Le temps de doublement des lymphocytes.

Ces facteurs pronostiques ne constituent pas en eux-mêmes une indication à un traitement ; dans 80 % des cas au diagnostic, la maladie est classée stade A de Binet et ne nécessite qu'une surveillance simple. Devant une maladie plus avancée, un traitement devra être discuté (19).

Les critères d'initiation d'un traitement sont (19,21) :

- Développement ou aggravation d'une anémie ou thrombopénie.
- Splénomégalie > 6 cm de débord.
- Syndrome tumoral profond compressif ou menaçant (adénopathie > 10 cm de diamètre).
- Temps de doublement de la lymphocytose < 6 mois, ou temps de doublement du syndrome ganglionnaire < 2 mois.
- Anémie ou thrombopénie auto-immune résistante aux corticoïdes.
- Signes généraux importants.
- Stade C (Hémoglobine < 10 g/dL ou plaquettes < 100 G/L).

Actuellement, les traitements utilisés dans la LLC sont (21) :

- En première ligne :
    - De préférence chimiothérapie par 6 cycles de RITUXIMAB – FLUDARABINE – CYCLOPHOSPHAMIDE, protocole variable selon l'âge.
    - En cas de contre-indication, protocole de 6 cycles de RITUXIMAB – BENDAMUSTINE, ou de CHLORAMBUCIL – OBINUTUZUMAB.
    - En cas de délétion 17p ou mutation de TP53 ; l'IBRUTINIB peut être indiqué. En l'absence de ces anomalies, il est discuté en première ligne lorsque le statut IgHV est non muté.
- En deuxième ligne en cas d'échec ou de rechute :
    - IBRUTINIB à préférer, pour la première rechute
    - A défaut, le VENETOCLAX peut être indiqué

- Autres molécules disponibles à discuter en fonction du patient :
    - IDELALISIB
    - OFATUMUMAB
    - ALEMTUZUMAB

Des corticoïdes peuvent être associés en prémédication lors des injections de molécules anti-CD20 (RITUXIMAB, OBINUTUZUMAB et OFATUMUMAB), mais ne sont pas utilisés au long cours dans la LLC. Des molécules comme le TRIMÉTHOPRIME-SULFAMÉTHOXAOLE et le VALACICLOVIR sont fréquemment introduites en prise quotidienne à visée prophylactique anti-infectieuse.

Des effets secondaires sur l'os ont été rapportés dans la littérature pour certains de ces traitements :

- Le CYCLOPHOSPHAMIDE pourrait induire une perte osseuse par le biais d'une carence oestrogénique secondaire et durable, chez les femmes non ménopausées traitées pour un cancer du sein par CYCLOPHOSPHAMIDE + METHOTREXATE + 5-FLUOROURACILE (23) ou par CYCLOPHOSPHAMIDE + DOXORUBICINE (24). Une étude réalisée sur des rats traités par CYCLOPHOSPHAMIDE montre in vitro une activité inhibitrice de l'ostéoblastogénèse et des fonctions ostéoclastiques (25).
- Les effets du RITUXIMAB sur la DMO (Densité minérale osseuse) ont été étudiés dans le lupus (26) et la polyarthrite rhumatoïde (27), avec des conclusions divergentes, des facteurs confondants (prise de corticoïdes, activité de la maladie), et à des posologies différentes des posologies utiles dans la LLC.
- Une étude sur la DMO de patients traités par CHLORAMBUCIL pour une LLC a suggéré un effet positif du CHLORAMBUCIL (28).

L'IBRUTINIB (dans le commerce IMBRUVICA®) est une des thérapies ciblées inhibant l'activité des tyrosines kinases. La molécule agit en formant une liaison covalente avec un résidu cystéine situé sur le site actif de la BTK, ce qui entraîne son inhibition prolongée (29,30). Elle empêche ainsi l'activation des voies de signalisation d'aval, précisées précédemment (Figure 2). L'IBRUTINIB n'est cependant pas totalement spécifique de la BTK et exerce une action inhibitrice sur d'autres kinases du groupe Tec, comme BMX (Bone Marrow

and X-linked tyrosin kinase), BLK (B-Lymphocytes Kinase) ou ITK (Interleukin-2 Inducible T-cell Kinase) (29,31,32).

Disponible en autorisation temporaire d'utilisation depuis février 2014, son autorisation de mise sur le marché date du 21 octobre 2014, à une posologie d'initiation dans la LLC de 420 mg en une prise quotidienne par voie orale. L'IBRUTINIB est également indiqué dans la prise en charge du lymphome du manteau et de la macroglobulinémie de Waldenström.

Les études réalisées n'ont pas montré de surexposition à la molécule en cas d'insuffisance rénale, mais celle-ci était présente en cas d'insuffisance hépatique.

Dans l'étude RESONATE, sur 195 patients (médiane de suivi de 41 mois) traités par IBRUTINIB après une première rechute, 160 (soit 82%) ont eu une modification posologique au moins temporaire, et 16% ont dû arrêter le traitement à cause d'effets secondaires (33).

Les effets secondaires les plus fréquents sont la diarrhée, les cytopénies, la nausée, la fatigue, les myalgies, les infections, la fièvre, les rash cutanés, les céphalées, et les saignements (34). La plupart des effets secondaires étant de grade 1 ou 2 selon la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (35). Parmi les effets secondaires, les fractures ne sont pas rapportées.

C) Les interfaces entre l'os, les hémopathies et l'IBRUTINIB :

Le lien entre l'os et certaines hémopathies est bien connu, notamment dans la mastocytose (36) ou le myélome multiple (37), dont les atteintes osseuses sont systématiquement recherchées. Les rapports entre l'os et la LLC sont cependant moins connus, malgré l'infiltration médullaire constante dans la LLC.

Il existe dans la littérature quelques cas rapportant des fractures pathologiques, secondaires à une infiltration osseuse par des masses tumorales importantes de LLC chez des patients non traités (38–40). Cependant peu d'études épidémiologiques existent sur la LLC et les fractures ou l'ostéoporose. Une étude rétrospective de 2016, cas-témoins, menée sur 16.344 patients suivis pour une LLC mais non traités, a montré sur un suivi de 5 ans après le diagnostic de la maladie, une incidence cumulée des fractures du squelette axial de 5,1% [IC95% : 4.7 ; 5.4] chez les patients du groupe LLC, contre 3.3% [IC95% non donné] chez les témoins, avec une significativité statistique. Le stade Binet de la maladie n'était pas recueilli. Il n'y avait pas de différence statistique sur les fractures du squelette appendiculaire (41). Une étude

prospective sur 37 patients avait retrouvé une prévalence d'ostéoporose densitométrique de 14%, pour des LLC tous stades et traitements confondus (42), sans groupe contrôle disponible. L'incidence des fractures n'avait pas été analysée dans cette étude.

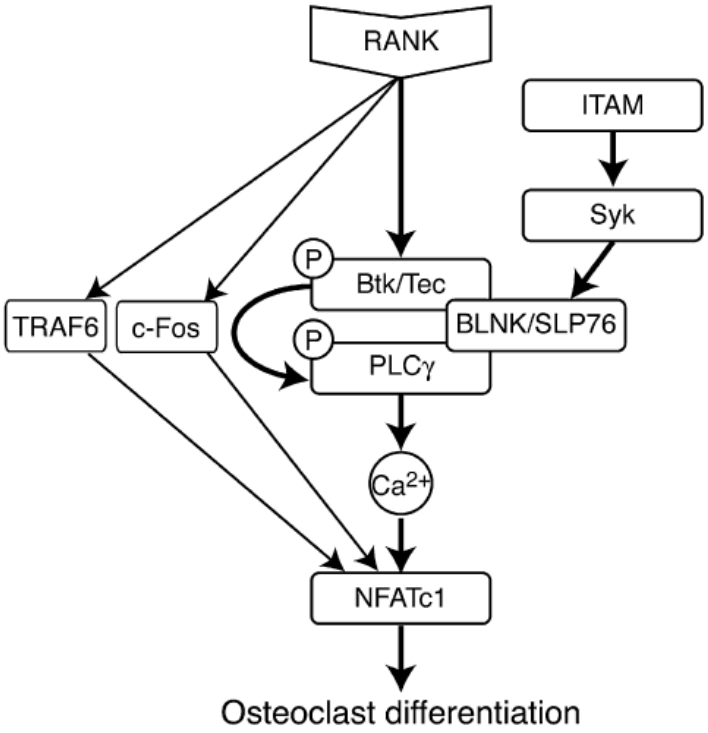
Une étude histologique sur 17 patients suivis pour une LLC a pu évaluer que l'activité des ostéoclastes sur l'os trabéculaire était plus importante que chez des sujets sains (43). Le rôle des ostéoclastes sur la perte osseuse dans la LLC avait été étudié sur des modèles murins *in vitro*. Il avait pu être montré que les clones de LLC induisaient la différenciation des ostéoclastes, par surexpression du RANKL sur la membrane des cellules B clonales (44).

Les cellules tumorales des hémopathies B produisent du RANKL sous forme soluble retrouvée dans la circulation générale (c'est le cas dans le myélome), ou sous forme membranaire exprimée à la surface des cellules (c'est le cas dans le myélome, mais également dans la LLC) (45). Un cas rapporté a toutefois mis en évidence la production inhabituelle de RANKL soluble par des clones de LLC, chez un patient ayant de multiples lésions osseuses lytiques. Ces résultats étaient comparés avec le dosage de RANKL soluble chez des patients suivis pour une LLC sans atteinte osseuse documentée (46). Il faut toutefois préciser que le dosage du RANKL soluble est complexe, peu reproductible, et nécessite des conditions de prélèvements et stockage strictes.

Nous pouvons alors penser que l'expression membranaire de RANKL par les cellules de LLC peut induire localement une majoration de l'activité ostéoclastique, à l'origine d'une altération du tissu osseux dans les zones les plus actives de la maladie. L'hypothèse d'une sécrétion sanguine de RANKL chez certains patients peut également être formulée pour expliquer une déminéralisation osseuse diffuse.

Le concept d'ostéoimmunologie a fait le lien entre le système immunitaire et le tissu osseux. Dans ce cadre, il a été montré que la BTK et autres kinases du groupe des TEC kinases (voir Figure 4), étaient au carrefour des voies de signalisation cellulaires déclenchées par l'activation du récepteur au RANKL et des récepteurs immuns comportant une séquence ITAM (Motif d'Activation des récepteurs Immuns basé sur la Tyrosine). En effet, la BTK est exprimée préférentiellement par les lymphocytes B et les ostéoclastes, et le RANKL permet d'activer les voies moléculaires dépendantes de la BTK. Ceci aboutit à l'activation facteur de transcription NFAT, indispensable à l'ostéoclastogénèse (29,47).

Figure 4 - Intégration par BTK des voies de signalisation dépendantes de RANK et ITAM



L'IBRUTINIB et le TIRABRUTINIB, autre inhibiteur de BTK, ont montré un effet anti-ostéoclastique sur des cultures cellulaires et sur des modèles murins d'ostéoporose induite par injections de RANKL, suggérant un effet bénéfique sur la qualité osseuse (48,49). Une autre étude menée sur des modèles murins déficients en BTK, Tec ou les deux, a montré qu'en présence de RANKL l'ostéoclastogénèse était très affectée chez les souris déficientes en BTK, peu affectée chez les souris déficientes en Tec, et quasiment absente chez les doubles déficientes. L'effet était similaire pour des souris non déficientes en présence d'un inhibiteur de BTK (50). Ces résultats suggèrent un effet synergique du blocage simultané de plusieurs kinases du groupe Tec sur l'inhibition de l'ostéoclastogénèse.

Concernant les effets potentiels de l'IBRUTINIB sur la formation osseuse par les ostéoblastes, la modulation par la BTK et l'IBRUTINIB des voies moléculaires dépendantes de Wnt a été étudiée, mais avec des résultats contradictoires ne permettant pas de conclure (51,52).

D) <u>Constat initial et objectifs :</u>

Dans le suivi des patients traités par IBRUTINIB pour une LLC à l'Oncopole de Toulouse, des cas de fractures vertébrales spontanées ont été constatés. Ces fractures semblaient

inhabituelles par leur fréquence, leur caractère multiple, et leur survenue précoce après l'introduction de l'IBRUTINIB, posant la question de l'imputabilité de la molécule.

Nous allons tout d'abord rapporter les caractéristiques cliniques, radiologiques et biologiques des 2 premiers malades que nous avons observés et qui ont motivé ce travail.

Notre objectif principal était de comparer l'incidence des fractures vertébrales par fragilité osseuse dans une cohorte de patients traités par IBRUTINIB, à celle survenant chez des patients suivis pour une LLC mais n'ayant jamais été traités par IBRUTINIB.

Notre objectif secondaire était de décrire les caractéristiques cliniques, radiologiques et biologiques de ces fractures vertébrales survenues sous IBRUTINIB.

Les résultats de cette étude pourraient amener à des mesures de dépistage systématique des patients à risque de fracture vertébrale, ou à des mesures thérapeutiques complémentaires à visée ostéo-protectrice. De plus, la question de modifications posologiques de l'IBRUTINIB ou la place de ce traitement chez les patients à risque de fracture pourrait être discuté.

E) Descriptions des deux premiers patients :

Patient 1 :

Il s'agissait d'une femme de 77 ans ayant pour facteurs de risques de fracture ostéoporotique un antécédent de fracture de L2 non traumatique, et une ménopause à l'âge de 52 ans. Le tabagisme à 10PA sevré 30ans auparavant n'étant pas retenu.

La patiente était suivie pour une LLC depuis 9ans, stade A au diagnostic. Elle a débuté l'IBRUTINIB en première ligne fin juin 2017 (présence d'une délétion 17p l'autorisant en première ligne) devant une évolution avec un stade B de BINET, sur majoration d'adénopathies et altération de l'état général.

La patiente a présenté de multiples fractures (T10, T11, T12, L1, L3 et aileron sacré gauche) et sans contexte traumatique particulier en octobre 2017. Le bilan phosphocalcique était normal et on notait seulement une vitamine D basse à 9 ng/mL.

La densitométrie osseuse relevait des scores normaux en avril 2018 et hors traitement, avec un T-score à +0.1 DS en L1-L4 (DMO à 1,170 g/cm²), et un T-score -0,2 DS au col fémoral total (DMO 1,023 g/cm²).

Lors des fractures, la LLC était stable, sans progression des adénopathies et sans altération de la NFS ou de l'état général. Par la suite, la patiente a pu continuer son traitement par IBRUTINIB, jusqu'en juillet 2018 date à laquelle une progression des adénopathies a imposé un changement thérapeutique.

Image 1 – Scintigraphie osseuse en vue 3D de la patiente 1 au diagnostic de fractures :

Patient 2 :

Il s'agissait d'une femme de 70 ans ayant pour facteurs de risques de fracture ostéoporotique une ménopause précoce à l'âge 39 ans.

La patiente était suivie pour une LLC depuis 11 ans, stade B au diagnostic. Elle a débuté l'IBRUTINIB en juin 2017 devant une perte de poids et une majoration rapide de la lymphocytose.

La patiente a présenté de multiples fractures (T12, L1, L2, et L4) alors qu'elle jardinait, en octobre 2017. Le bilan phosphocalcique ainsi que la Vitamine D et la PTH étaient normaux. Les marqueurs du remodelage osseux étaient en faveur d'une résorption majorée avec des CTX élevés et une ostéocalcine basse.

La densitométrie osseuse réalisée hors traitement en novembre 2017 relevait des scores bas au rachis, avec un T-score à -2,60 en L1-L3 (DMO à 0,840 g/cm²), et un T-score -1,10DS au col fémoral total (DMO 0,872 g/cm²).

Un traitement anti-résorptif par BISPHOSPHONATES avait été réalisé, et les marqueurs du remodelage osseux étaient contrôlés bas en novembre 2018, un an après traitement.

Lors des fractures, la LLC était stable, sans progression des adénopathies et sans altération de la NFS ou de l'état général. Par la suite, la patiente a pu continuer son traitement par IBRUTINIB, jusqu'en avril 2020, date à laquelle la patiente est décédée suite à des complications viscérales dans un contexte de syndrome de Richter.

Les différentes imageries au diagnostic des fractures sont présentées dans les Images 2, 3 et 4.

Image 2 – IRM rachidienne de la patiente 2 au diagnostic de fractures, séquence T2-STIR et T1 :

Image 3 – TDM du rachis lombaire de la patiente 2 :

Image 4 – Reconstruction 3D du rachis lombaire de la patiente 2 :

PATIENTS ET MÉTHODES :

A) Sélection des patients :

1) Le groupe IBRUTINIB était constitué de tous les patients suivis à l'Oncopole de Toulouse pour une LLC et ayant débuté un traitement par IBRUTINIB sur la période allant du 18/03/2014 (première date à laquelle l'IBRUTINIB a été prescrit à un patient dans le centre) au 01/05/2020.

Parmi ces patients, certains faisaient partie d'une cohorte de patients suivis pendant deux ans à l'Oncopole pour le protocole « Pk-e3i » (*Évaluation 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*). Dans le cadre de ce protocole, un suivi clinique et biologique régulier était réalisé à M_1, M_2, M_3, M_6, M_9, M_{18} et M_{24}.

Il était proposé aux patients le souhaitant un suivi radiologique plus complet dans le cadre de l'étude « CompuTreatCLL », comportant à l'inclusion dans Pk-e3i, à M_6 et à M_{12} :

- Une IRM (imagerie par résonnance magnétique) corps entier
- Un TEP (tomographie par émission de positons) couplé à un scanner

2) Le groupe contrôle a été constitué à partir d'une liste de patients suivis pour une LLC à l'Oncopole et n'ayant jamais été traités par IBRUTINIB. Pour la constitution de cette liste, seuls les patients ayant déjà été hospitalisés au moins une fois dans le centre entre 2010 et aujourd'hui pouvaient être inclus.

3) Les critères d'exclusion étaient :
   - Arrêt de l'IBRUTINIB avant le premier mois (date de la première visite de suivi clinique et biologique après introduction du traitement), toute cause confondue.
   - Dossier médical indisponible, ou dernier document disponible dans le dossier datant de moins d'un mois après la date d'inclusion.
   - Diagnostic de myélome au cours de la période de suivi.

B) Données recueillies :

Les informations étaient recueillies rétrospectivement, à partir des éléments disponibles dans les dossiers médicaux informatisées du CHU et de l'Oncopole de Toulouse.

Pour les patients traités par IBRUTINIB, les données incluaient :

- Les données administratives des patients :
  - Sexe, date de naissance, date de décès le cas échéant
  - Participation éventuelle aux protocoles Pk-e3i et/ou CompuTreatCLL
- Les données médicales :
  - Antécédents médicaux et traitements en cours
  - Facteurs de risque de fracture ostéoporotique
  - Année du diagnostic de la LLC et stade Binet à l'introduction de l'IBRUTINIB
  - Date d'introduction et d'arrêt éventuel de l'IBRUTINIB
  - Survenue d'une fracture vertébrale
- Les données biologiques :
  - Avant introduction de l'IBRUTINIB (veille de la première prise pour les patients du protocole Pk-e3i) et après un minimum de 1 mois de prise d'IBRUTINIB (lors de la première visite de suivi).
  - Ces données incluaient :
    - Albuminémie
    - Calcémie, calcémie corrigée sur l'albuminémie, phosphorémie
    - Créatininémie, DFG (débit de filtration glomérulaire) calculé
    - Si disponible : PTH, 25-OH-vitamine D, TSH, CTX, Ostéocalcine
    - Les données de l'EPP n'étaient pas recueillies, l'hypogammaglobulinémie étant présente chez 8 à 10% des patients (18)
- Les données radiologiques :
  - Toute imagerie disponible sur les dossiers informatisés du CHU ou de l'Oncopole
  - Tout compte-rendu radiologique disponible pour les imageries réalisées en dehors des deux centres
- Les données de densitométrie osseuse au col fémoral et au rachis lombaire :
  - Analyse des DXA pouvant être visionnées
  - Comptes-rendus des DXA si l'examen ne pouvait être analysé

Pour les patients du groupe contrôle, les données incluaient :

- Les données administratives des patients :
    - Sexe, date de naissance, date de décès le cas échéant.
- Les données médicales :
    - Antécédents médicaux et traitements en cours
    - Facteurs de risque de fracture ostéoporotique
    - Année du diagnostic de la LLC et stade Binet au diagnostic
    - Survenue d'une fracture vertébrale
- Les données radiologiques :
    - Toute imagerie disponible sur les dossiers informatisés du CHU ou de l'Oncopole
    - Tout compte-rendu disponible radiologique disponible pour les imageries réalisées en dehors des deux centres
- Les données de densitométrie osseuse au col fémoral et au rachis lombaire :
    - Analyse des DXA pouvant être visionnées
    - Comptes-rendus des DXA si l'examen ne pouvait être analysé

Lorsqu'elles étaient disponibles, les imageries des patients comprenant des images du rachis étaient relues. Tous les cas de fractures vertébrales incidentes chez les patients traités par IBRUTINIB étaient revus avec un radiologue de l'Oncopole. Cette relecture pouvait faire appel à des reconstructions numériques en coupes sagittales lorsque les coupes n'étaient pas acquises dans ce plan.

Les examens d'imagerie retenus comme pertinents étaient :

- Les IRM du rachis, ou corps entier avec reconstructions sagittales
- Les TEP-scanners avec reconstructions sagittales
- Les scanner du rachis, du thorax, de l'abdomen et pelvis, ou thoraco-abdominopelviens, lorsque des reconstructions sagittales étaient disponibles
- Les scouts de scanner, seulement si une bonne visualisation du rachis de profil était possible

Une fracture vertébrale par fragilité osseuse incidente était définie par :

- Une diminution de plus de 20 % de hauteur du mur antérieur ou du mur moyen de la vertèbre ou de la totalité de la vertèbre.

- Une douleur rachidienne récente rapportée par le patient, avec imagerie récente compatible avec le diagnostic de fracture vertébrale.
- Une imagerie réalisée dans le cadre de la surveillance radiologique révélant une fracture d'allure récente à l'IRM (hypersignal en séquence T_2 et hyposignal en séquence T_1) ou TEP-scanner (hypermétabolisme focalisé sur la fracture).
- Une imagerie réalisée dans le cadre de la surveillance radiologique révélant une fracture non présente sur une précédente imagerie disponible pendant le suivi.
- Enfin, la fracture vertébrale devait survenir en dehors de tout traumatisme de haute énergie, spondylodiscite ou lésion secondaire néoplasique.

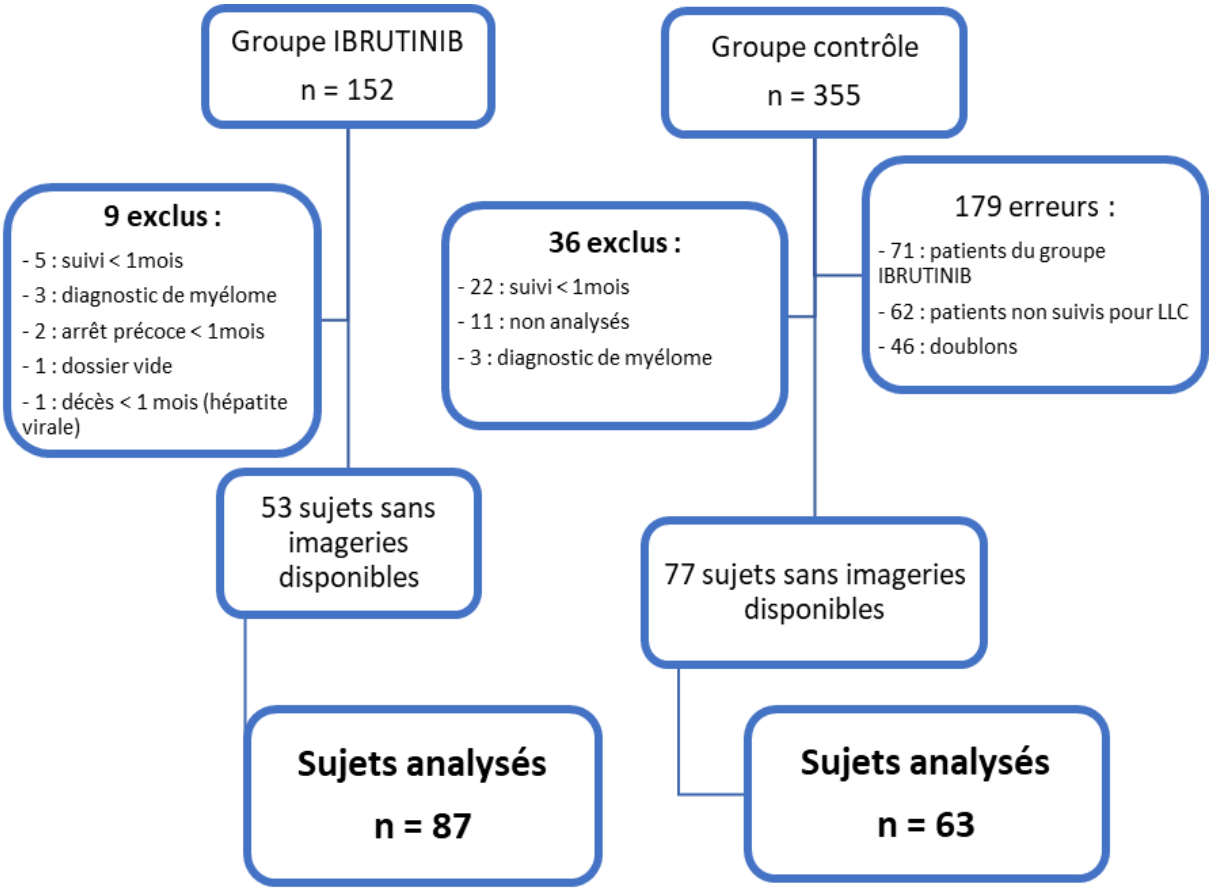
C) <u>Analyse et méthode statistique :</u>

- Constitution de la population d'analyse

Étant donné le caractère asymptomatique fréquent des fractures vertébrales, nous avons fait le choix de ne pas prendre en compte dans l'analyse principale les patients n'ayant aucune imagerie exploitable disponible à la relecture.

À partir des patients inclus, nous avons ainsi pu analyser les données de 150 patients, dont 87 dans le groupe IBRUTINIB, et 63 dans le groupe contrôle. La constitution de la population d'analyse est résumée dans le diagramme des flux (Figure 5).

Figure 5 – Diagramme des flux



- Concernant les données manquantes :

Elles concernaient essentiellement l'incidence de fractures vertébrales durant la période d'observation et, de fait, la date de survenue de celle-ci. Ces données manquantes sont dues à une faible incidence des fractures au sein de la population d'étude sur la période d'observation ciblée, mais également au nombre important de patients n'ayant aucune imagerie disponible à la relecture.

Les données biologiques n'étaient pas complètes pour 13 des patients du groupe IBRUTINIB.

Le statut éthylique ou tabagique chronique n'était pas toujours précisé dans les dossiers de patients. Les facteurs de risques majeurs de fractures ostéoporotiques étaient toutefois recueillis, notamment les antécédents de corticothérapie au long cours le cas échéant.

Pour estimer l'incidence des fractures vertébrales, la période de suivi pour chaque patient débutait :

- À la date d'introduction du traitement pour les patients du groupe IBRUTINIB.
- À la date de la première consultation à l'Oncopôle pour les sujets du groupe contrôle.

Dans les deux groupes, la fin de la période de suivi était la date de la dernière consultation disponible sur l'Oncopôle. Le cas échéant, la date de fin retenue était la date d'arrêt de l'IBRUTINIB (toute cause confondue), la date de décès, ou la date de survenue d'une fracture vertébrale.

- Descriptions pré-analytiques et plan d'analyses statistiques :

Les différentes analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism (version 8.4.3). Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient décrites avec leurs paramètres de dispersion et de tendance centrale pour les variables quantitatives ainsi que les fréquences absolues et relatives pour les variables qualitatives.

Étant donnée le faible nombre d'événements survenus, nous avons calculé le taux d'incidence de fractures vertébrales en rapportant le nombre de fractures incidentes au nombre de patients-années dans chaque groupe. L'incidence trop faible dans le groupe contrôle n'a pas permis de comparer statistiquement les deux groupes avec une pertinence clinique satisfaisante.

RÉSULTATS :

A) Description de la population d'étude :

La population d'étude était constituée d'un groupe de patients traités par IBRUTINIB et d'un groupe contrôle, dont les effectifs respectifs étaient de 87 et 63 patients.

Les caractéristiques étudiées étaient l'âge, le sexe, le stade BINET, le nombre de facteurs de risque d'ostéoporose, la durée d'évolution de la maladie, et les traitements reçus avant ou pendant la période de suivi.

Les variables quantitatives (âge et durée d'évolution) étaient comparées via un test de Student. Le sexe était analysé via un test exact de Fisher. Les variables qualitatives (stade BINET, nombre de facteurs de risques ostéoporotique, et traitements reçus) étaient comparées avec un test de χ^2. L'ensemble de ces données sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4 – Caractéristiques des patients à l'inclusion et p-value des tests utilisés.

Caractéristiques	***IBRUTINIB N = 87***	***CONTRÔLE N = 63***	***p-value***
Âge (moy. ± DS)	*72.1 ± 9.49*	*70.3 ± 10.5*	*0.276*
Sexe Masculin (n [%])	*56 [64.4]*	*48 [76.2]*	*0.279*
Stade BINET (n [%])	----------	----------	*< 0.0001*
A	*3 [3.4]*	*23 [36.5]*	
B	*38 [43.7]*	*29 [46.0]*	
C	*46 [52.9]*	*11[17.5]*	
Nombre de facteurs de risques ostéoporotique (n [%])	----------	----------	*0.447*
0	*48 [55.2]*	*34 [54.0]*	
1	*32 [36.8]*	*20 [31.7]*	
2 ou plus	*7 [8.0]*	*9 [14.3]*	
Durée d'évolution de la maladie (moy. ± DS)	*10.5 ± 5.3*	*8.8 ± 5.6*	*0.059*
Traitements préalables (n [%])	----------	----------	*0.787*
Rituximab	*65 [74.7]*	*51 [81.0]*	
Fludarabine	*46 [52.9]*	*32 [50.8]*	
Cyclophosphamide	*42 [48.3]*	*38 [60.3]*	
Bendamustine	*39 [44.8]*	*26 [41.3]*	
Chloraminophène	*11 [12.6]*	*12 [19.0]*	

Nous rappelons ici que la corticothérapie au long cours ne fait pas partie de la stratégie de traitement de la LLC. Celle-ci peut s'utiliser plus rarement en cas de cytopénies auto-immunes associées à la maladie hématologique. Lorsque c'était le cas, cette corticothérapie était comptée parmi les facteurs de risque ostéoporotique.

En l'absence de randomisation et au terme de cette comparaison initiale des groupes de sujets, nous pouvons conclure que le groupe contrôle n'était pas comparable au groupe traité par IBRUTINIB sur le critère du stade de BINET ($\chi^2 = 35.14$; $p < 0.0001$). Le stade était cependant recueilli au diagnostic pour le groupe contrôle, et à l'introduction du traitement pour le groupe IBRUTINIB.

B) Descriptions des cas :

Notre étude s'intéressait également aux fractures vertébrales sur le plan qualitatif. Pour analyser cela, tous les cas de fractures vertébrales par fragilité osseuse dans les deux groupes ont été décrits en recueillant les caractéristiques cliniques, radiologiques et biologiques au moment de la fracture. Les valeurs des densités osseuses étaient également recueillies lorsqu'elles étaient disponibles. Ces données sont présentées dans les tableaux 5 et 6.

La durée d'évolution de la LLC correspond au nombre d'années depuis le diagnostic de la maladie, et est exprimée en années.

Le délai avant fracture est calculé à partir de la date d'introduction de l'IBRUTINIB.

Tableau 5 - Description des cas de fractures vertébrales par fragilité osseuse dans le groupe IBRUTINIB.

BENDA = Bendamustine CHLORA = Chloraminophène
CYLCO = Cyclophosphamide DEXA = Dexaméthasone FLUDA = Fludarabine
IDELA = Idelalisib OFATU = Ofatumumab RITUX = Rituximab
VENETO = Venetoclax. Données absentes : (-------)
**En l'absence de date précise de facture, la date de fracture était définie au milieu de la période séparant deux examens d'imageries consécutifs.*

Patient	1	2
Âge	78,5	70,6
Sexe	Femme	Femme
Durée d'évolution LLC	16	11
BINET à l'introduction	B	B
Traitements reçus	RITUX, FLUDA, CYCLO, BENDA, OFATU	RITUX, FLUDA, CYCLO, BENDA
Nombre de facteurs de risque	1	1
Détail facteurs de risque	Ménopause	Ménopause précoce
Détail imagerie	- Fracture L2 + L5 - TEP d'oct. 2017, non visible sur TEP de nov. 2016	- Fracture d'allure récente T12 + L1 + L2 + L4 - IRM + TDM d'oct. 2017
Biologie lors de la fracture	Bilan phosphocalcique normal	- Bilan phosphocalcique, vitamine D, PTH : normal - CTX hauts à 1695 et Ostéocalcine basse à 17
Densitométrie rachis	----------	L1-L3 : T-score -2,60 et DMO 0,840 g/cm²
Densitométrie col total	----------	T-score -1,10DS et DMO 0,872 g/cm²
Date densitométrie	----------	Novembre 2017
Délai avant fracture (jours)	132*	120
Commentaires	Asymptomatique, pas de traumatisme rapporté	Symptomatique, jardinage.

Patient	3	4
Âge	73,9	62,8
Sexe	Femme	Femme
Durée d'évolution LLC	16	5
BINET à l'introduction	A	C
Traitements reçus	RITUX, FLUDA, CYCLO, BENDA, OFATU, IDELA	0 (première ligne thérapeutique)
Nombre de facteurs de risque	2	1
Détail facteurs de risque	Ostéoporose non fracturaire traitée, ménopause	Ménopause
Détail imagerie	- Fracture T6 + T8 - TEP de sept. 2017, non visible sur TEP d'oct. 2016	- Fracture T12 + L1 + L5 - TDM + IRM de mai 2020
Biologie lors de la fracture	Bilan phosphocalcique normal	----------
Densitométrie rachis	L1-L3 : T-score -2,8 DS	Non interprétable
Densitométrie col total	T-score -1,8 DS	T-score -1,3DS
Date densitométrie	Mai 2019	Janvier 2019
Délai avant fracture (jours)	132*	71
Commentaires	Asymptomatique, pas de traumatisme rapporté Densitométrie faite hors traitement	Symptomatique, pas de traumatisme rapporté

Patient	5	6	7
Âge	77,1	77,9	75,1
Sexe	Femme	Homme	Homme
Durée d'évolution LLC	9	22	7
BINET à l'introduction	B	B	C
Traitements reçus	0 (première ligne thérapeutique)	CHLORA	RITUX, CYCLO, DEXA, BENDA
Nombre de facteurs de risque	2	3	1
Détail facteurs de risque	Antécédent de fracture L2 ancienne, ménopause	Corticoïdes inhalés, BPCO, apports calciques bas	Hormonothérapie pour cancer de prostate
Détail imagerie	- Fracture T10 + T11 + T12 + L1 + L2 + L3 + aileron sacré gauche - IRM + scintigraphie d'oct. 2017	- Fracture L1 - TDM + IRM de janv. 2019	- Fracture T12 + L2 + L3 + L5 - IRM de janv. 2020
Biologie lors de la fracture	- Bilan phosphocalcique normal - Vitamine D basse à 9 ng/mL	- Bilan phosphocalcique, vitamine D, PTH, TSH : normal - CTX 31 et Ostéocalcine 24	----------
Densitométrie rachis	L1-L4 : T-score +0,1DS et DMO 1,170g/cm²	Non interprétable	----------
Densitométrie col total	T-score +0,2DS et DMO 1,023 g/cm²	T-score -0.9DS	----------
Date densitométrie	Avril 2018	Janvier 2019	----------
Délai avant fracture (jours)	96	82	141
Commentaires	Symptomatique, pas de traumatisme rapporté	Symptomatique, port de charge. Biopsie pour cimentoplastie : pas d'infiltration de LLC	Symptomatique, chute de sa hauteur

Tableau 6 - Description du seul cas de fracture vertébrale par fragilité osseuse dans le groupe contrôle. Âge et durée d'évolution sont exprimées en années.

Patient	1'
Âge	74,23
Sexe	Homme
Durée d'évolution LLC	9
BINET au diagnostic	B
Traitements reçus	RITUX, CYCLO, DEXA, BENDA
Nombre de facteurs de risque	2
Détail facteurs de risque	Corticothérapie prolongée, Polymyosite
Biologie lors de la fracture	- Bilan phosphocalcique normal
Détail imagerie	- Fracture L1 - Radio + TDM + IRM de mars 2018
Délai avant fracture (jours)	2430
Commentaires	Symptomatique, chute d'échelle

Nous pouvons constater que sur les 87 patients du groupe IBRUTINIB, 7 patients ont présenté des fractures vertébrales par fragilité osseuse, avec un délai médian de 120 jours (EIQ = 50) après l'introduction de l'IBRUTINIB.

23 fractures au total étaient comptabilisées pour 7 patients soit une moyenne de 3.29 fractures par cas, toutes localisées entre T6 et le sacrum.

Le suivi des patients du groupe contrôle comportait un total de 173.56 patients-années. Au total, un taux d'incidence de fractures vertébrales de 0.1325 en considérant le début du suivi comme la date d'introduction de l'IBRUTINIB.

Dans le groupe contrôle, 1 seul patient a présenté une fracture par fragilité osseuse, de niveau L1, dans un contexte de corticothérapie au long cours pour une maladie auto-immune (polymyosite). Le taux d'incidence de fractures vertébrales dans ce groupe était de 0.0033

Parmi les cas de fractures, seulement 2 patients du le groupe IBRUTINIB ont bénéficié de dosage des marqueurs du remodelage osseux (patients 2 et 6) et 5 patients avaient une ostéodensitométrie (patients 2 à 6) dont 2 avec un T-score < 2.5 DS au rachis (patients 2 et 3).

C) Analyses secondaires :

Les données biologiques des patients traités par IBRUTINIB étaient recueillies avant et après l'introduction du traitement. Cependant, certaines variables biologiques ne contenaient pas assez de valeurs pour pouvoir être analysées. C'était le cas de la PTH, la 25-OH-vitamine D, la TSH, et les marqueurs du remodelage osseux, dont les valeurs étaient disponibles pour moins de 5 patients.

Les variables analysées étaient la calcémie corrigée sur l'albumine, la phosphorémie, et la créatininémie. Les valeurs de ces variables qui étaient disponibles avant et/ou après introduction de l'IBRUTINIB étaient incluses dans les analyses, et comparées avec un test de Student. Les données sont résumées dans le Tableau 7.

Tableau 7 – Données biologiques des patients du groupe IBRUTINIB, avant et après introduction du traitement, et p-value des tests de Student.

Biologie	***Avant IBRUTINIB***	***Après IBRUTINIB***	***p-value***
Calcémie corrigée (moy. ± DS)	*2.25 ± 0.12 (n=74)*	*2.19 ± 0.29 (n=78)*	*0.119*
Phosphorémie (moy. ± DS)	*1.16 ± 0.20 (n=74)*	*1.21 ± 0.17 (n=75)*	*0.080*
Créatininémie (moy. ± DS)	*93.0 ± 28.75 (n=75)*	*83.9 ±18.4 (n=75)*	*0.023*

Il existait une différence significative entre les valeurs moyennes de créatininémie avant et après introduction du traitement, avec une diminution en (µmol/L) après introduction estimée à -9.03 [IC95% : -16.81 ; -1.24].

DISCUSSION :

A) Résultats principaux :

La sécurité d'emploi de l'IBRUTINIB et ses mécanismes d'action constituent toujours une question d'intérêt après 6 ans de mise sur le marché. Dans ce contexte, l'étude de pharmacocinétique Pk-e3i menée à l'Oncopôle de Toulouse a permis, grâce à un suivi plus rapproché des patients, de détecter des cas de fractures vertébrales précoces après l'introduction du traitement. L'objectif de notre étude était de savoir si le traitement de la LLC par IBRUTINIB était associé à la survenue de fractures vertébrales.

Les analyses effectuées sur notre population de patients suivis pour une LLC à l'Oncopôle de Toulouse semblent montrer que le taux d'incidence de fractures vertébrales par fragilité osseuse est plus important par rapport au taux d'incidence chez les patients du groupe contrôle.

Les fractures vertébrales n'avaient pas été rapportées comme un effet indésirable lors des différentes phases d'essai cliniques et après six ans de suivi dans l'étude de phase 3 RESONATE (30,33).

Le taux d'incidence de patients ayant présenté ces fractures semble supérieur à celui de la seule série conséquente publiée : 0.1325 vs 0.0391. Cette série de patients comprenait des LLC non traitées et tout stade confondu, avec un total de 2124 fractures du squelette axial incidentes pour 54231 patients-années (41).

A titre comparatif, une étude de 1992 retrouvait un taux d'incidence annuel de 0.0033 dans une population de 151.986 patients d'une étude américaine menée sur l'incidence de fractures vertébrales hospitalisées chez les patients de plus de 65 ans (53).

Nous pouvons relever un délai de survenue paraissant relativement court après l'introduction de l'IBRUTINIB (délai médian de 120 jours).

Sur le plan biologique, nos analyses ne montraient pas de différence entre les valeurs moyennes de calcémie et phosphorémie mesurées avant et après introduction de l'IBRUTINIB. La créatininémie diminuait faiblement, mais de façon statistiquement significative. Cela n'avait pas d'impact sur l'imprégnation en IBRUTINIB comme cela est précisé dans notre introduction. Les marqueurs du remodelage osseux n'étaient pas dosés de manière systématique, et n'ont de fait pas pu être analysés. Nous constatons toutefois une discordance

entre deux cas de fracture vertébrale dans le groupe IBRUTINIB. Le patient 6 avait de façon inattendue un dosage sanguin bas des marqueurs du remodelage osseux (CTX et ostéocalcine), tandis que le patient 2 avait un dosage élevé, témoignant d'un remodelage osseux actif. Dans les deux cas, les dosages avaient été effectués en dehors de tout traitement anti-ostéoporotique et au moment de la fracture.

A noter également que le patient 6 avait en plus d'un remodelage osseux faible, un T-score élevé, estimé à -0.9DS au col total, mais non interprétable au rachis.

B) Forces et faiblesses du travail :

Malgré le caractère rétrospectif de notre étude, les dossiers informatisés consultés ont permis un recueil de données satisfaisant. Un travail prospectif aurait permis d'effectuer une enquête plus complète sur les facteurs de risque d'ostéoporose et de dépister d'éventuelles causes secondaires d'ostéoporose chez les patients ayant présenté une fracture vertébrale. La fréquence attendue de survenue de fractures vertébrales étant faible, prolonger période de suivi était d'un intérêt majeur, ce qui a été permis un travail rétrospectif. De plus le caractère rétrospectif de ce travail n'a pas permis de disposer pour chaque patient des données densitométriques ou biologiques, voire histologiques, seules à même d'étudier le mécanisme de la fragilité osseuse peut-être induite par l'IBRUTINIB.

La fréquence faible de survenue des fractures vertébrales ainsi que le caractère asymptomatique fréquent nous ont conduit à analyser seulement les patients inclus qui avaient des imageries exploitables durant la période de suivi. Au total 150 patients sur les 280 initialement inclus ont été intégrés dans les analyses statistiques, mais les données des 280 dossiers étaient recueillies. Ainsi il n'y avait pas de risque de considérer à tort comme indemnes de fracture les patients n'ayant pas eu d'imagerie ni symptômes évocateurs. Cela nous a également permis de ne pas méconnaître d'éventuelles cas de fractures symptomatiques mais sans imageries disponibles. La totalité des imageries d'intérêt était relue, et les cas de fractures vertébrales sous IBRUTINIB étaient tous confirmés par un radiologue de l'Oncopôle, permettant un diagnostic certain de fracture incidente pour chaque cas.

La population étudiée comportait 87 patients traités par IBRUTINIB et 63 patients contrôle. Il existait plusieurs biais de sélection :

- Le groupe contrôle était constitué uniquement de patients ayant été hospitalisés au moins une fois, ce qui pourrait avoir sélectionné des patients dont la maladie était en moyenne plus avancée. Toutefois, cela a permis de ne pas inclure les patients qui étaient suivis uniquement en consultation et ne nécessitaient pas de chimiothérapie intraveineuse (réalisée en hospitalisation de jour), c'est-à-dire les patients dont la maladie étaient moins avancée que les patients du groupe IBRUTINIB (nécessitant par définition un traitement).
- 42 patients du groupe IBRUTINIB participaient au protocole CompuTreatCLL et bénéficiaient d'imageries plus régulières. Cela pouvait augmenter, dans ce groupe seulement, les chances de détection d'une fracture vertébrale asymptomatique.

Les deux groupes de patients restaient comparables pour les caractéristiques principales, exceptées pour le stade BINET qui était généralement plus élevé chez les patients sous IBRUTINIB. Cette différence est due au fait que le stade BINET était recueilli lors du diagnostic pour les patients du groupe contrôle, et lors de l'introduction de l'IBRUTINIB pour le groupe concerné. 36,5% des patients du groupe contrôle étaient classés BINET A au diagnostic, ce qui diffère du chiffre de 80% décrit habituellement (15). Nous avons tout de même inclus le stade BINET dans les analyses, sans avoir finalement retrouvé d'association significative entre le stade de la maladie et la survenue de fractures vertébrales. Des analyses complémentaires pourraient être effectuées en prenant en compte le stade BINET au moment de la fracture.

Dans les analyses statistiques, le nombre de facteurs de risque d'ostéoporose était associé à la survenue de fractures vertébrales, mais ce n'était pas le cas pour l'âge et le sexe, bien qu'ils soient des facteurs de risques reconnus de fractures ostéoporotiques. Ce résultat peut être expliqué par un manque de puissance statistique secondaire à une incidence faible de l'événement fracturaire.

Enfin, la description des tous les cas de fractures a permis de repérer des éléments cliniques, biologiques et densitométriques atypiques. Ces éléments contribuent à cibler les caractéristiques d'intérêt qui peuvent être étudiés si de nouvelles analyses sont menées.

À notre connaissance, il s'agit de la première étude s'intéressant à la survenue de fractures sous IBRUTINIB.

C) Hypothèses explicatives :

Dans la littérature, les études portant sur le lien entre l'IBRUTINIB, la BTK et les ostéoclastes vont dans le sens d'une action inhibitrice de la molécule sur la résorption osseuse. Pour autant, ce mécanisme n'est pas suffisant pour affirmer que la molécule a *in vivo* un effet protecteur vis-à-vis des fractures. Par exemple, l'absence de remodelage osseux peut entraîner un risque majoré de fracture dans certaines formes d'ostéopétrose (54).

De plus, certains mécanismes peuvent compenser cette inhibition de résorption osseuse. Une étude réalisée sur des sujets ayant une déficience congénitale en BTK, retrouve in vitro une perte de fonction des ostéoclastes BTK-déficient. Chez ces patients toutefois, la densité minérale osseuse et les marqueurs plasmatiques du remodelage (CTX, PAL osseuse, ostéocalcine) étaient comparables aux sujets sains. Les taux sanguins de cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL-1β, TNF-α) étaient plus élevés dans le sérum des sujets malades, et leur action in vitro sur les ostéoclastes BTK-déficients permettait de restaurer la fonction ostéoclastique. Cela suggère qu'il pourrait exister *in vivo* des mécanismes compensateurs efficaces de l'effet anti-ostéoclastique de l'inhibition de la BTK (55). De plus, deux études menées chez des patients développant une LLC mettaient en évidence des taux sanguins plus élevés d'IL-6 (56) et TNF-α (57) comparés à des sujets sains.

Nous avons étudié le stade BINET comme variable potentiellement explicative. Le stade BINET est le reflet indirect de l'infiltration médullaire par les lymphocytes B clonaux (les cytopénies du stade C en sont le marqueur) et une infiltration importante de la moelle osseuse au rachis pourrait expliquer des fractures pathologiques. Or une étude menée sur 22 patients diagnostiqués récemment d'une LLC à un stade avancé (et jamais traités) comparés à des sujets sains, a montré une activité de moelle osseuse évaluée par TEP-scanner plus importante dans le squelette appendiculaire des sujets malades, sans différence significative sur le squelette axial. Dans cette même étude, une évaluation morphologique du squelette par scanner était effectuée. Il était mis en évidence une augmentation du ratio os trabéculaire/os cortical, traduisant un amincissement de l'os cortical chez les patients malades, mais pas de l'os trabéculaire. Ces éléments ne permettent pas d'expliquer la survenue de fractures vertébrales chez les patients suivis pour une LLC (58).

Selon une étude menée sur des patients suivis pour une LLC non traitée, l'incidence de fractures du squelette axial était plus importante comparée à l'incidence chez des patients sains. Or dans notre étude, les patients du groupe IBRUTINIB ayant présenté une fracture vertébrale

étaient tous répondeurs au traitement. Il n'y avait en effet pas de progression de la maladie chez les cas, ni de changement thérapeutique nécessaire (hors effets secondaires fréquents nécessitant des ajustements posologiques). On peut alors supposer que les fractures vertébrales dans le groupe IBRUTINIB ne sont pas uniquement secondaires à la LLC.

D) Perspectives :

Sur la base de nos résultats, il n'est pas possible d'affirmer qu'une évaluation spécifique du risque fracturaire est nécessaire avant un traitement par IBRUTINIB. Il en est de même pour une prévention médicamenteuse de l'ostéoporose.

La faible incidence des cas et un recul de 6 ans seulement depuis l'AMM de l'IBRUTINIB, ne permettent pas de donner une puissance optimale à notre étude. Afin d'évaluer au mieux le lien entre les fractures vertébrales et l'IBRUTINIB, une étude plus large pourrait être menée en considérant également les patients suivis pour un lymphome du manteau ou une macroglobulinémie de Waldenström, qui sont les 2 autres indications de l'IBRUTINIB. Une étude prospective permettrait d'allonger la durée du suivi, d'évaluer de façon précise le risque fracturaire chez les patients avant l'initiation du traitement, d'effectuer une ostéodensitométrie avant et après traitement, ainsi que de réaliser le dosage des marqueurs sanguins du remodelage osseux avant et après traitement. Il pourrait également être analysé la survenue de fracture ostéoporotique sur d'autres sites, comme l'extrémité supérieure du fémur.

Basé sur le cas rapporté de lésions vertébrales lytiques chez un patient suivi pour une LLC (46), l'intérêt d'un dosage sanguin du RANKL soluble chez les patients suivis pour LLC pourrait être étudié dans la prédiction du risque de fracture dans ce contexte pathologique. Les difficultés techniques de dosage du RANKL soluble rendent cependant complexe la réalisation de ce test.

CONCLUSION :

Notre étude semble montrer un lien entre le traitement par IBRUTINIB et le risque fracturaire chez les patients atteints de LLC.

Des études prospectives complémentaires pourraient être menées afin de confirmer ce lien et d'en expliquer le mécanisme physiopathologique.

Si nos observations étaient confirmées, un traitement anti-résorptif par bisphosphonates ou DÉNOSUMAB pourrait être proposé de façon préventive chez les patients devant bénéficier d'un traitement par IBRUTINIB.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

04/09/2020

28.08.2020

Professeur Arnaud CONSTANTIN
RPPS 10002875630
Rhumatologie
Hôpital Pierre-Paul Riquet
Place du Docteur Baylac - TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9

RÉFÉRENCES :

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA J Am Med Assoc. 14 févr 2001;285(6):785-95.

2. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. oct 2014;25(10):2359-81.

3. Audran M, Chappard D, Legrand E, Libouban H, Baslé MF. Bone Microarchitecture and Bone Fragility in Men: DXA and Histomorphometry in Humans and in the Orchidectomized Rat Model. Calcif Tissue Int. oct 2001;69(4):214-7.

4. T. Thomas, P. Gabach, D. Buchon. Évaluation de la prise en charge avant et après hospitalisation pour fracture de fragilité en France à partir des données de la base SNIIRAM. Rev Rhum. nov 2015;82:A57-134.

5. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Rev Rhum. oct 2018;85(5):428-40.

6. Legrand E, Bouvard B, Hoppé E, Audran M. Ostéoporoses : généralités, stratégie diagnostique. EMC - Appar Locomoteur. avr 2012;7(2):1-5.

7. Levasseur R. Physiologie du tissu osseux. EMC - Appareil Locomoteur. 2019;(14(1):1-24 [Article 14-002-B-10].):24.

8. Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor-κB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. J Mol Med. juin 2001;79(5-6):243-53.

9. Maeda K, Kobayashi Y, Koide M, Uehara S, Okamoto M, Ishihara A, et al. The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling. Int J Mol Sci. 6 nov 2019;20(22):5525.

10. Clarke B. Normal Bone Anatomy and Physiology. Clin J Am Soc Nephrol. nov 2008;3(Supplement 3):S131-9.

11. Li Y, Toraldo G, Li A, Yang X, Zhang H, Qian W-P, et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. Blood. 1 mai 2007;109(9):3839-48.

12. Weitzmann MN, Ofotokun I. Physiological and pathophysiological bone turnover — role of the immune system. Nat Rev Endocrinol. sept 2016;12(9):518-32.

13. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 19 mai 2016;127(20):2375-90.

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

15. Cymbalist F. LLC: physiopathologie, diagnostic et approche thérapeutique. Rev Francoph Lab. mai 2013;2013(452):61-71.

16. Herishanu Y, Gibellini F, Njuguna N, Lee E, Stennett L, Raghavachari N, et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-□B activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. 2011;117(2):12.

17. Chavez J, Sahakian E, Pinilla-Ibarz J. Ibrutinib: An evidence-based review of its potential in the treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia. Core Evid. 16 mai 2013;8:37-45.

18. Nabhan C, Rosen ST. Chronic Lymphocytic Leukemia: A Clinical Review. JAMA. 3 déc 2014;312(21):2265.

19. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. Blood. 15 juin 2008;111(12):5446-56.

20. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia Marco J, Houlihan A, Que TH, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. Leukemia. oct 1994;8(10):1640-5.

21. Référentiel Lymphome - Juillet 2018 [Internet]. Réseau Onco Occitanie. [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: https://www.onco-occitanie.fr/pro/referentiels-recommandations

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

23. Fogelman I, Blake GM, Blamey R, Palmer M, Sauerbrei W, Schumacher M, et al. Bone mineral density in premenopausal women treated for node-positive early breast cancer with 2 years of goserelin or 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF). Osteoporos Int. 1 déc 2003;14(12):1001-6.

24. Hadji P, Ziller M, Maskow C, Albert U, Kalder M. The influence of chemotherapy on bone mineral density, quantitative ultrasonometry and bone turnover in pre-menopausal women with breast cancer. Eur J Cancer. déc 2009;45(18):3205-12.

25. Zhao D, Wang C, Zhao Y, Shu B, Jia Y, Liu S, et al. Cyclophosphamide causes osteoporosis in C57BL/6 male mice: suppressive effects of cyclophosphamide on osteoblastogenesis and osteoclastogenesis. Oncotarget [Internet]. 17 nov 2017 [cité 18 avr 2020];8(58). Disponible sur: http://www.oncotarget.com/fulltext/21000

26. Pinto CM, Carrasco MG, Morales IE, Hernández MJ, Martínez SM, Hernández CJ, et al. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus women one year after rituximab therapy. Lupus. oct 2013;22(11):1128-34.

27. Keywani K, Raterman HG, ter Wee MM, Nurmohamed MT, Voskuyl AE, Bultink IE, et al. SAT0143 The arrest of bone mineral density loss at the lumbar spine and hip in patients with active rheumatoid arthritis during rituximab therapy. Ann Rheum Dis. 1 juin 2018;77(Suppl 2):933.

28. Leone J, Vilque J-P, Jolly D, Pignon B, Blaise A-M, Pennaforte J-L, et al. Effect of chlorambucil on bone mineral density in the course of chronic lymphoid leukemia. Eur J Haematol. 24 avr 2009;61(2):135-9.

29. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Loury D, Chang B, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. Proc Natl Acad Sci. 20 juill 2010;107(29):13075-80.

30. Fiche info - IMBRUVICA 140 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63012197#

31. Shi Y, Guryanova OA, Zhou W, Liu C, Huang Z, Fang X, et al. Ibrutinib inactivates BMX-STAT3 in glioma stem cells to impair malignant growth and radioresistance. Sci Transl Med. 30 mai 2018;10(443):eaah6816.

32. Herman SEM, Gordon AL, Hertlein E, Ramanunni A, Zhang X, Jaglowski S, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. Blood. 9 juin 2011;117(23):6287-96.

33. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am J Hematol. déc 2019;94(12):1353-63.

34. Kaur V, Swami A. Ibrutinib in CLL: a focus on adverse events, resistance, and novel approaches beyond ibrutinib. Ann Hematol. juill 2017;96(7):1175-84.

35. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;147.

36. Degboé Y, Eischen M, Nigon D, Apoil P-A, Mailhol C, Tournier E, et al. Prevalence and risk factors for fragility fracture in systemic mastocytosis. Bone. déc 2017;105:219-25.

37. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Mayo Clin Proc. janv 2003;78(1):21-33.

38. Shumilov E, Wulf G, Ströbel P, Hasenkamp J, Hellige N, Bleckmann A, et al. Osteolytic lesions occur rarely in patients with B-CLL and may respond well to ibrutinib. Leuk Lymphoma. 2 oct 2016;57(10):2476-80.

39. Langenberg JCM, Bosman W-M, Bremer J v. d., Ritchie ED. Pathological fractures in a patient with chronic lymphatic leucaemia without disease progression. Case Rep. 25 févr 2015;2015(feb25 1):bcr2014208118-bcr2014208118.

40. Soni P, Aggarwal N, Rai A, Kumar V, Stephan K, Taek Y, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia: A Rare Cause of Pathological Fracture of the Femur. J Investig Med High Impact Case Rep. oct 2017;5(4):232470961773513.

41. Olszewski AJ, Gutman R, Eaton CB. Increased risk of axial fractures in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia: a population-based analysis. Haematologica. 1 déc 2016;101(12):e488-91.

42. Ruchlemer R, Amit-Kohn M, Tvito A, Sindelovsky I, Zimran A, Raveh-Brawer D. Bone loss and hematological malignancies in adults: a pilot study. Support Care Cancer. sept 2018;26(9):3013-20.

43. Rossi J-Fr, Chappard D, Marcelli C, Laplante J, Commes T, Baldet P, et al. Micro-osteoclast resorption as a characteristic feature of B-cell malignancies other than multiple myeloma. Br J Haematol. déc 1990;76(4):469-75.

44. Marini C, Bruno S, Fiz F, Campi C, Piva R, Cutrona G, et al. Functional Activation of Osteoclast Commitment in Chronic Lymphocytic Leukaemia: a Possible Role for RANK/RANKL Pathway. Sci Rep. déc 2017;7(1):14159.

45. Schmiedel BJ, Scheible CA, Nuebling T, Kopp H-G, Wirths S, Azuma M, et al. RANKL Expression, Function, and Therapeutic Targeting in Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia. Cancer Res. 15 janv 2013;73(2):683-94.

46. Borge M, Delpino MV, Podaza E, Stanganelli C, Palau-Nagore V, Roisman A, et al. Soluble RANKL production by leukemic cells in a case of chronic lymphocytic leukemia with bone destruction. Leuk Lymphoma. 2 oct 2016;57(10):2468-71.

47. Lee SH, Kim T, Jeong D, Kim N, Choi Y. The Tec Family Tyrosine Kinase Btk Regulates RANKL-induced Osteoclast Maturation. J Biol Chem. 25 avr 2008;283(17):11526-34.

48. Shinohara M, Chang BY, Buggy JJ, Nagai Y, Kodama T, Asahara H, et al. The orally available Btk inhibitor ibrutinib (PCI-32765) protects against osteoclast-mediated bone loss. Bone. mars 2014;60:8-15.

49. Ariza Y, Murata M, Ueda Y, Yoshizawa T. Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor tirabrutinib suppresses osteoclastic bone resorption. Bone Rep. juin 2019;10:100201.

50. Shinohara M, Koga T, Okamoto K, Sakaguchi S, Arai K, Yasuda H, et al. Tyrosine Kinases Btk and Tec Regulate Osteoclast Differentiation by Linking RANK and ITAM Signals. Cell. mars 2008;132(5):794-806.

51. James RG, Biechele TL, Conrad WH, Camp ND, Fass DM, Major MB, et al. Bruton's Tyrosine Kinase Revealed as a Negative Regulator of Wnt- -Catenin Signaling. Sci Signal. 26 mai 2009;2(72):ra25-ra25.

52. Li P-P, Lu K, Geng L-Y, Zhou X-X, Li X-Y, Wang X. Bruton's tyrosine kinase inhibitor restrains Wnt signaling in chronic lymphocytic leukemia. Mol Med Rep. juin 2016;13(6):4934-8.

53. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. févr 1992;7(2):221-7.

54. Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA, Insogna KL, Levine MA, Orchard PJ, et al. Diagnosis and Management of Osteopetrosis: Consensus Guidelines From the Osteopetrosis Working Group. J Clin Endocrinol Metab. 1 sept 2017;102(9):3111-23.

55. Danks L, Workman S, Webster D, Horwood NJ. Elevated cytokine production restores bone resorption by human Btk-deficient osteoclasts. J Bone Miner Res. janv 2011;26(1):182-92.

56. Fayad L, Keating MJ, Reuben JM, O'Brien S, Lee B-N, Lerner S, et al. Interleukin-6 and interleukin-10 levels in chronic lymphocytic leukemia: correlation with phenotypic characteristics and outcome. Blood. 1 janv 2001;97(1):256-63.

57. Ferrajoli A, Keating MJ, Manshouri T, Giles FJ, Dey A, Estrov Z, et al. The clinical significance of tumor necrosis factor-α plasma level in patients having chronic lymphocytic leukemia. Blood. 15 août 2002;100(4):1215-9.

58. Fiz F, Marini C, Piva R, Miglino M, Massollo M, Bongioanni F, et al. Adult Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia: Computational Analysis of Whole-Body CT Documents a Bone Structure Alteration. Radiology. juin 2014;271(3):805-13.

FAVASULI Enzo 2020 TOU3 1591

INCIDENCE DES FRACTURES VERTÉBRALES CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR IBRUTINIB POUR UNE LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

Introduction : L'IBRUTINIB est fréquemment prescrit pour traiter les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC). Nous avons observé deux cas de fractures vertébrales multiples chez des patients répondant bien au traitement.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique sur l'Oncopole de Toulouse, pour comparer l'incidence des fractures vertébrales chez 87 patients traités par IBRUTINIB depuis 2014 et chez 63 patients atteints de leucémie lymphoïde chronique n'ayant jamais reçu d'IBRUTINIB.

Résultats : Sur 87 patients traités par IBRUTINIB, nous avons retrouvé 7 patients ayant présenté un total de 23 fractures vertébrales, contre 1 patient sur les 63 du groupe n'ayant pas reçu l'IBRUTINIB, avec un total de 1 fracture. Les taux d'incidence calculés dans les deux groupes étaient respectivement de 0.1325 et 0.0033.

Conclusion : L'IBRUTINIB semble induire un risque accru de fractures vertébrales chez les patients traités pour une LLC. Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer ce risque et comprendre le mécanisme de cette fragilité osseuse.

TITRE EN ANGLAIS : Incidence of vertebral fractures in patients treated by IBRUTINIB for chronic lymphocytic leukemia.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : ostéoporose, fracture, leucémie lymphoïde chronique, ibrutinib, bruton tyrosine kinase.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Professeur Michel LAROCHE