



Evènements cardiovasculaires occlusifs associés aux inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR- ABL

Identification, compréhension et
prédiction.

Défense publique de
thèse

Haguet Hélène

Promotor: Prof. Jonathan Douxfils

Co-promotor: Prof. François Mullier

A microscopic view of a blood vessel filled with red blood cells. The cells are shown in various orientations, some appearing as biconcave discs. The vessel walls are visible as a textured, reddish-brown surface. The overall color palette is dark red and brown.

Introduction



Evènements cardiovasculaires
occlusifs associés aux
**inhibiteurs de tyrosine
kinase ciblant BCR-ABL**

Identification, compréhension et
prédiction.

Défense publique de
thèse

Haguet Hélène

Promotor: Prof. Jonathan Douxfils

Co-promotor: Prof. François Mullier



Evènements cardiovasculaires
occlusifs associés aux
**inhibiteurs de tyrosine
kinase ciblant BCR-ABL**

Identification, compréhension et
prédiction.

Défense publique de
thèse

Haguet Hélène

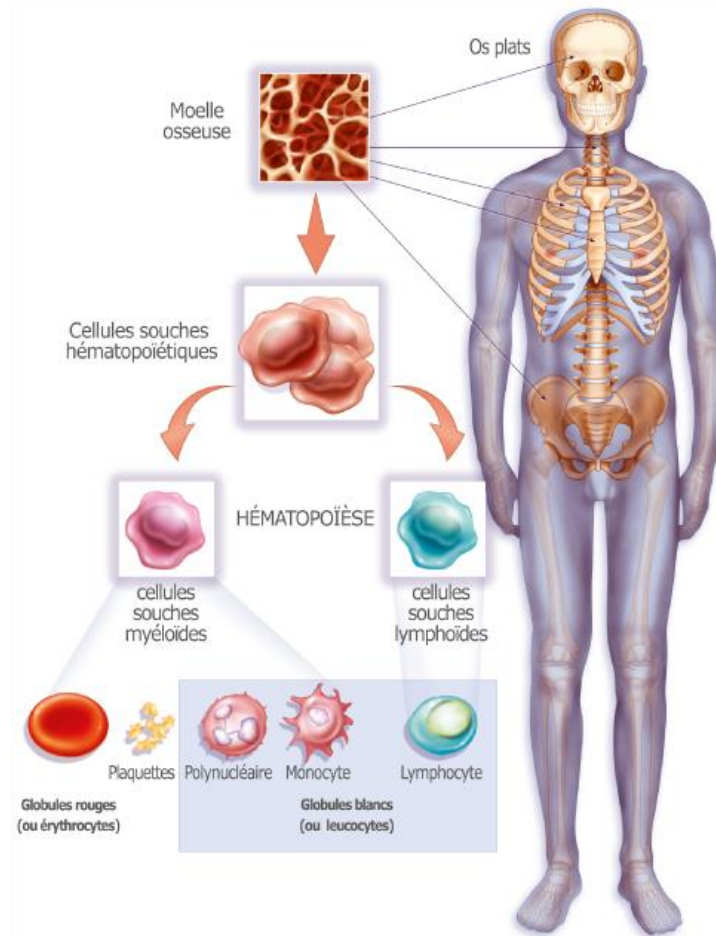
Promotor: Prof. Jonathan Douxfils

Co-promotor: Prof. François Mullier

= traitements de la
leucémie myéloïde
chronique

La leucémie myéloïde chronique

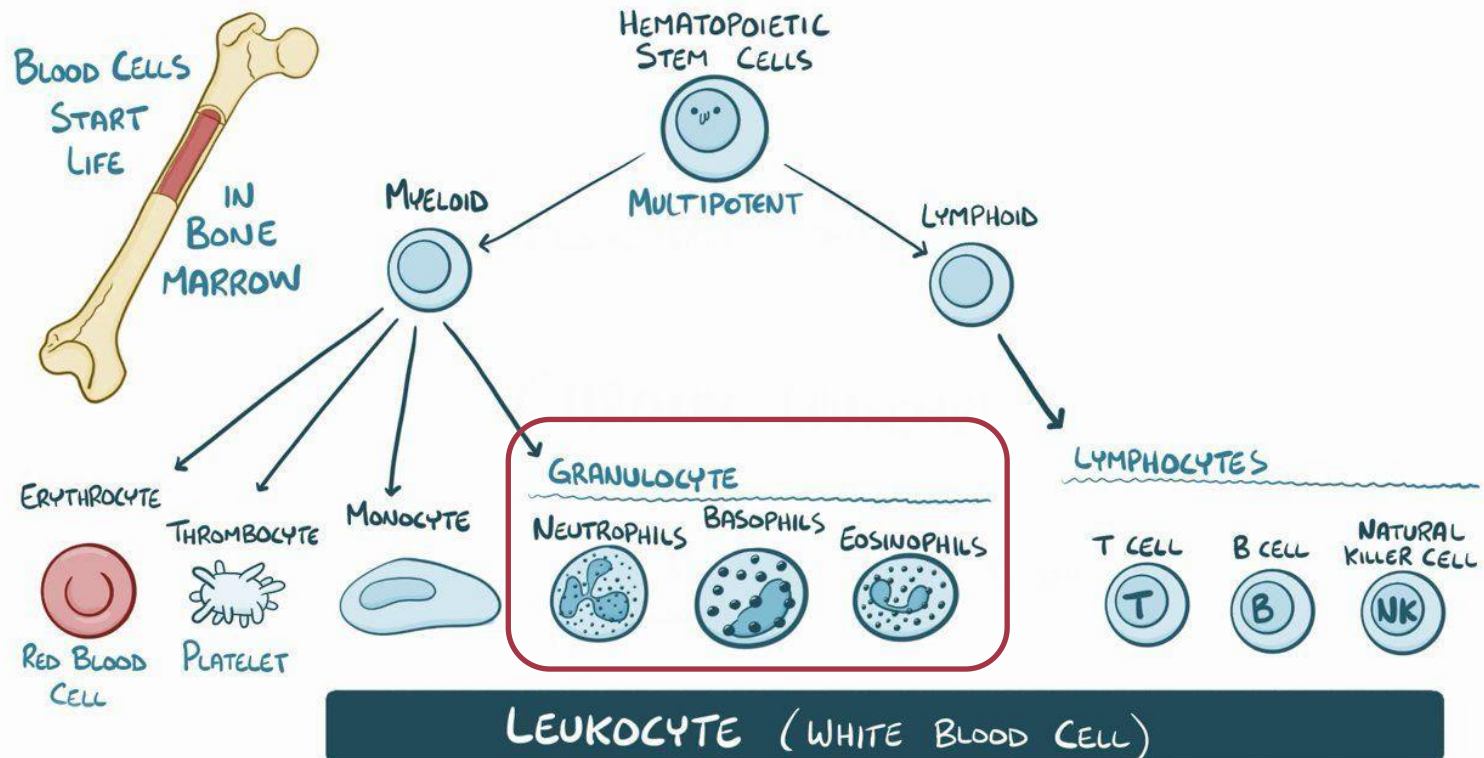
- **Leucémie** = cancer des cellules de la moelle osseuse → surnombre de globules blancs anormaux



<https://www.fondation-arc.org/cancer/leucemie-adulte/que-sont-les-leucemies-adulte>

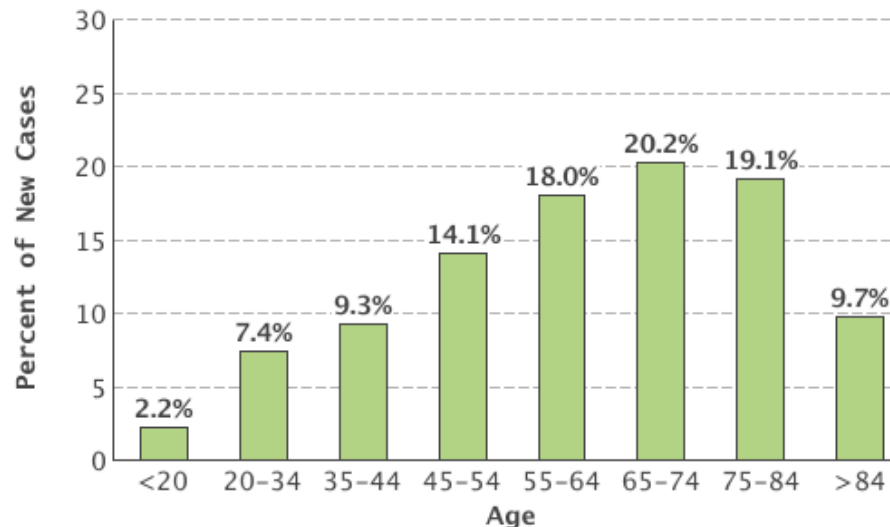
La leucémie myéloïde chronique

- **Myéloïde** = classification basée sur la lignée de cellules à partir de laquelle la leucémie émerge



La leucémie myéloïde chronique

- Epidémiologie
 - 10-20% des leucémies de l'adulte
 - 1-2 cas pour 100 000 habitants
 - Pas de différence géographique ni ethnique majeure
- Facteurs de risque
 - Age
 - Exposition à des radiations (radiothérapie, survivants de la bombe atomique)
 - Plus fréquente chez les hommes

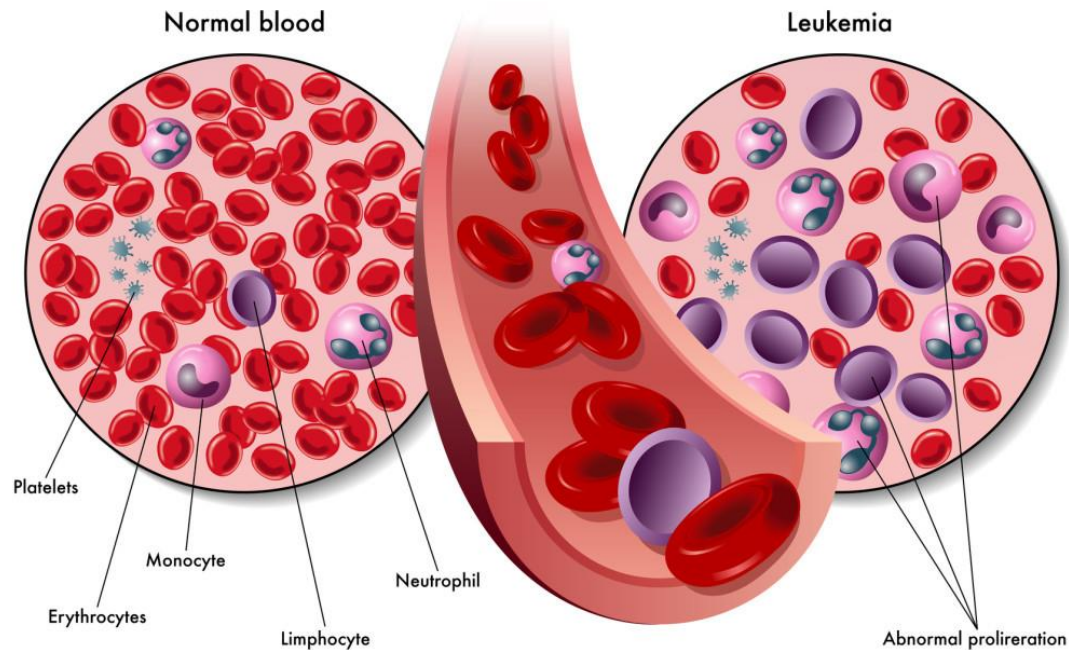


¹ SEER Cancer Statistics Factsheets: Chronic Myeloid Leukemia. Bethesda, M. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmly.html> Consulté le 06/10/2016

² <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/leukaemia-cml/incidence#heading-Zero> Consulté le 06/10/2016

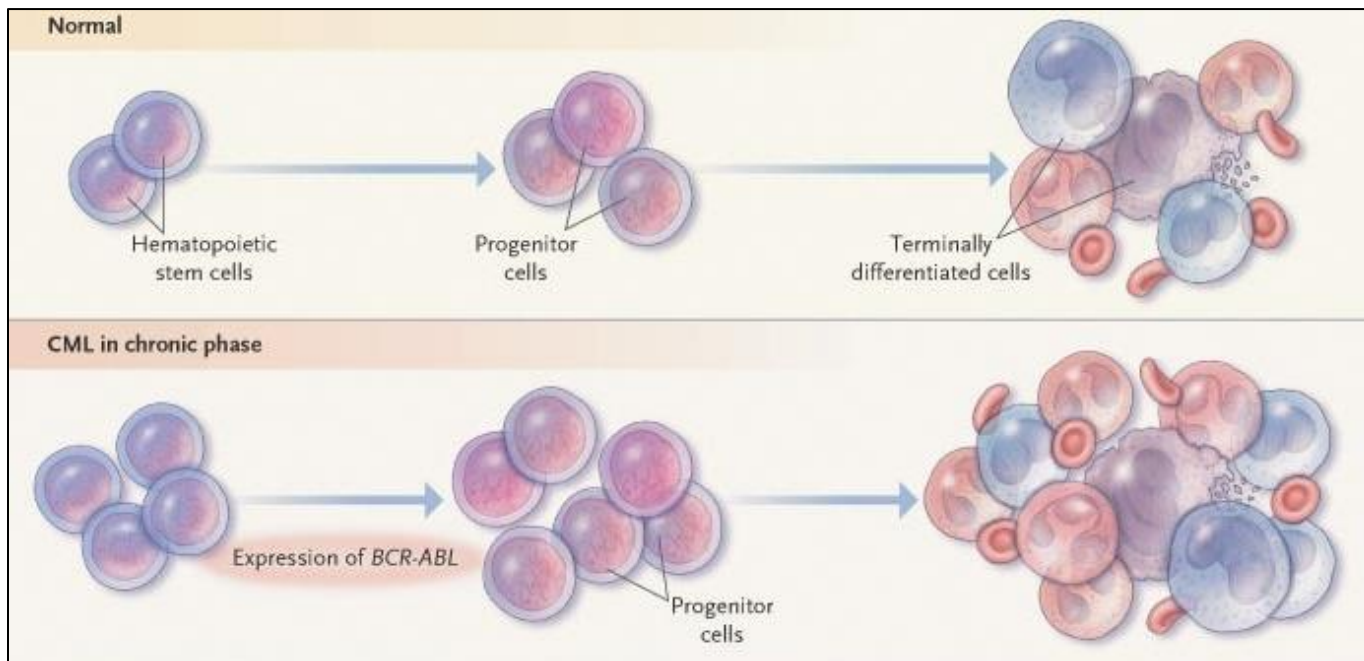
La leucémie myéloïde chronique

- **Chronique** = classification basée sur le stade de différenciation au cours duquel les cellules sont devenues anormales.
- **Leucémies aiguës**: prolifération de précurseurs immatures (blastes) sans maturation.
→ Non fonctionnels + envahissement de la moelle osseuse → empêche la croissance et la différenciation des autres cellules



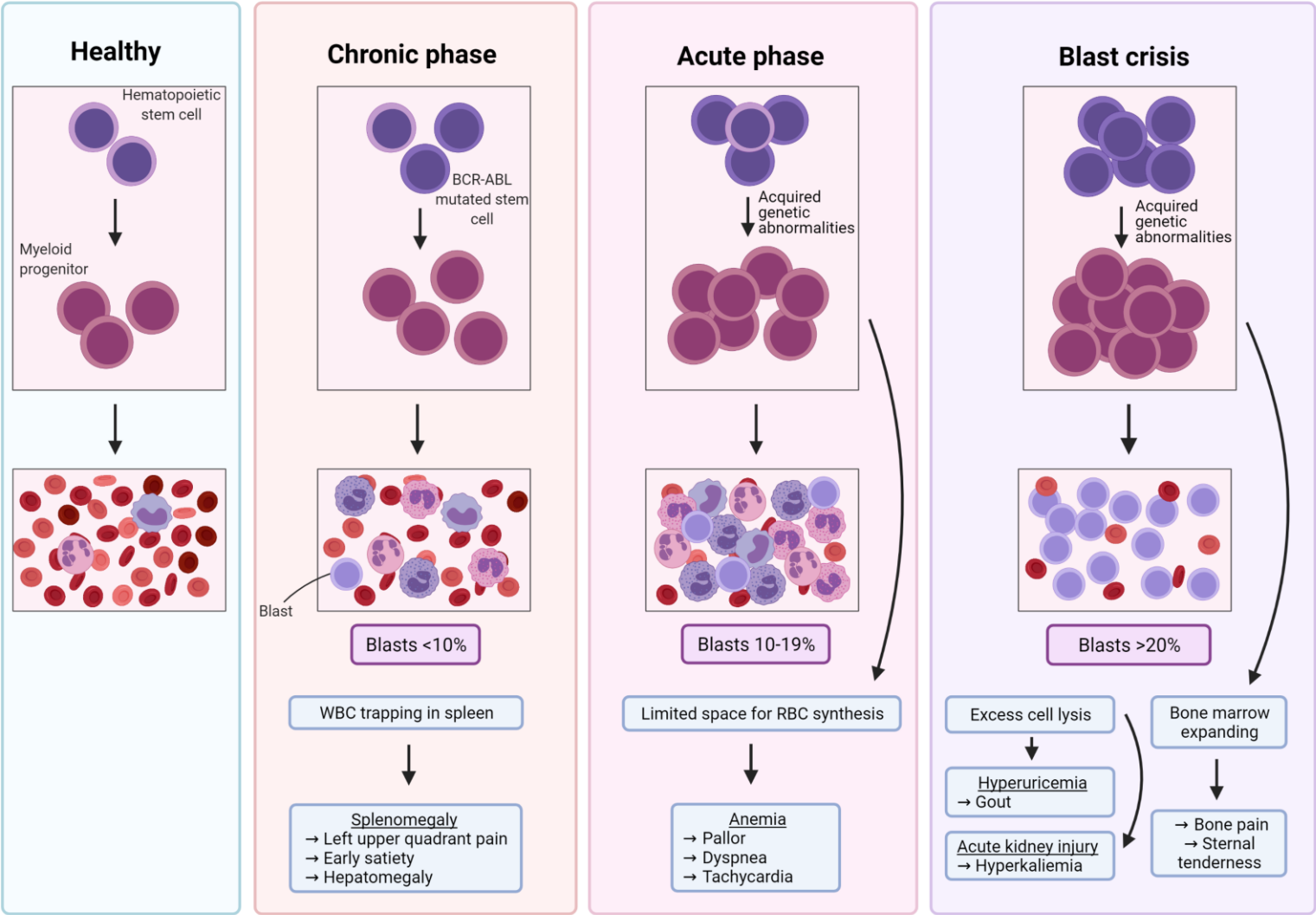
La leucémie myéloïde chronique

- **Chronique** = classification basée sur le stade de différenciation au cours duquel les cellules sont devenues anormales.
- **Leucémies chroniques**: état de maturation plus avancé des cellules qui prolifèrent.

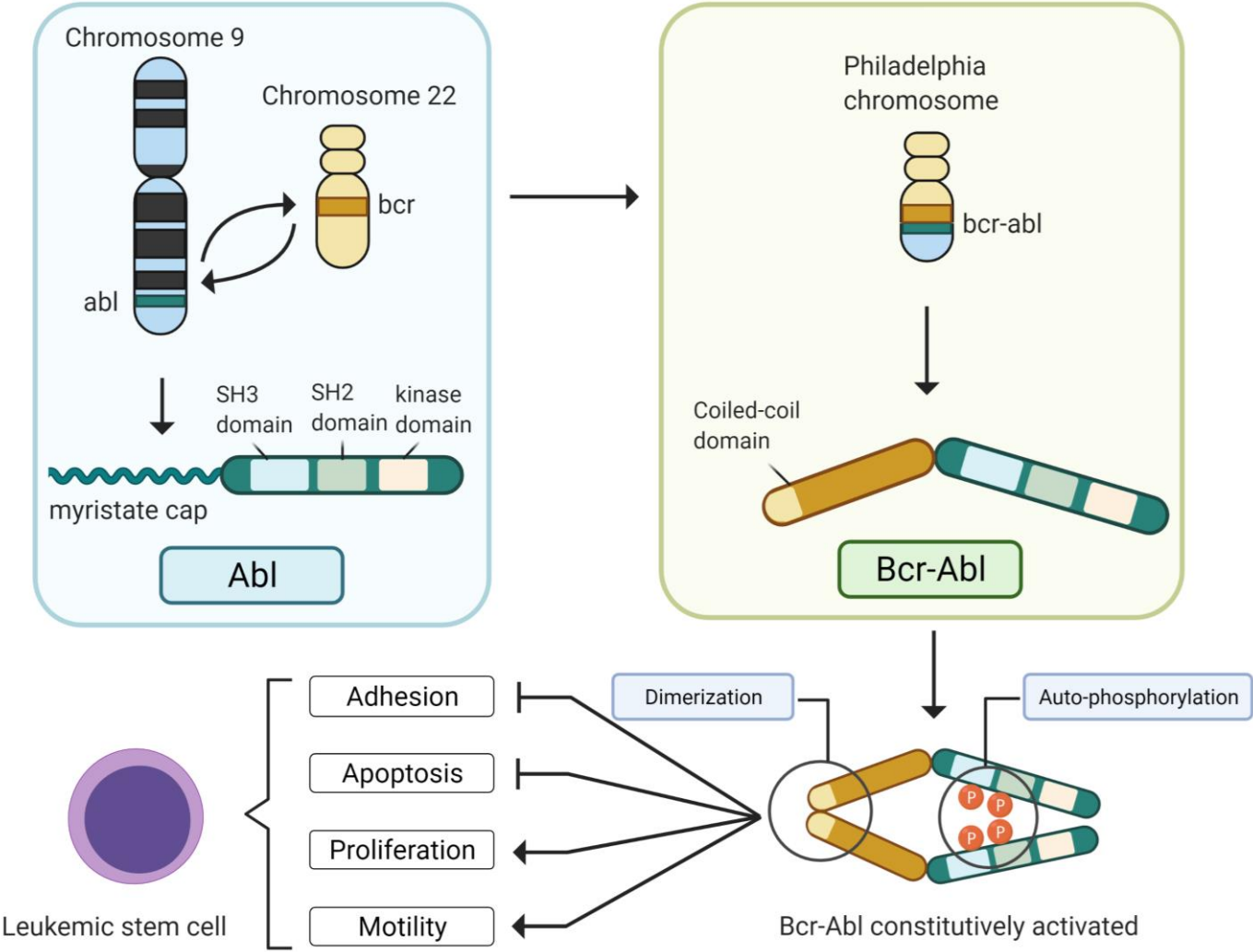


Adapté de Jamieson et al. 2004. *New England Journal of Medicine*, 351: 657-67.

La leucémie myéloïde chronique



La leucémie myéloïde chronique



La leucémie myéloïde chronique: traitements

Premiers traitements

1865

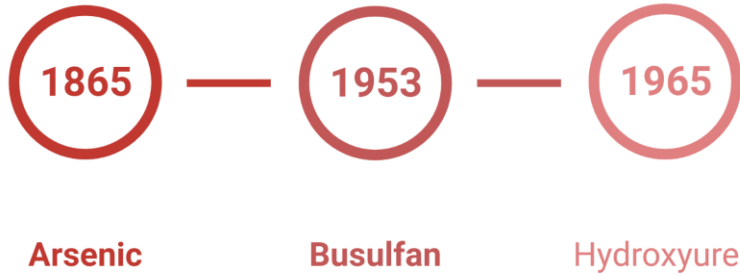
Arsenic



Hehlmann, R. 2016. 'Innovation in hematology. Perspectives: CML 2016', *Haematologica*, 101: 657-9.

La leucémie myéloïde chronique: traitements

Premiers traitements

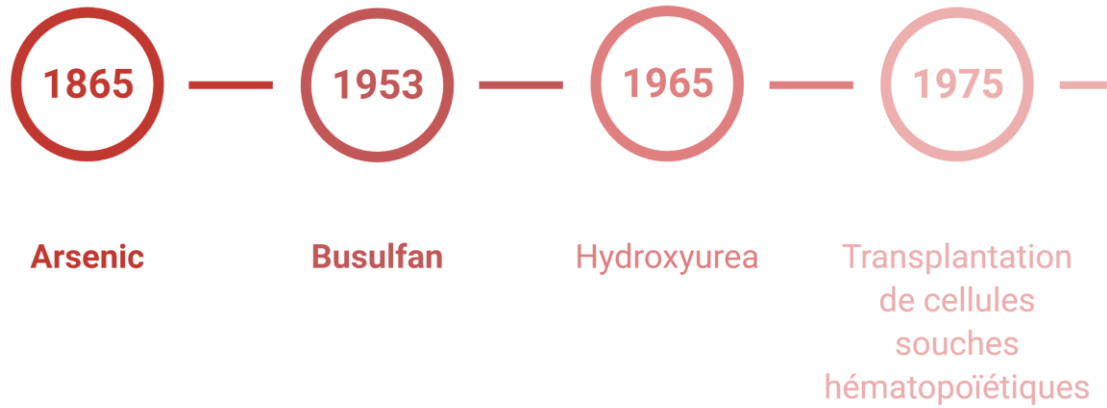


Hehlmann, R. 2016. 'Innovation in hematology. Perspectives: CML 2016', *Haematologica*, 101: 657-9.



La leucémie myéloïde chronique: traitements

Premiers traitements



Arsenic

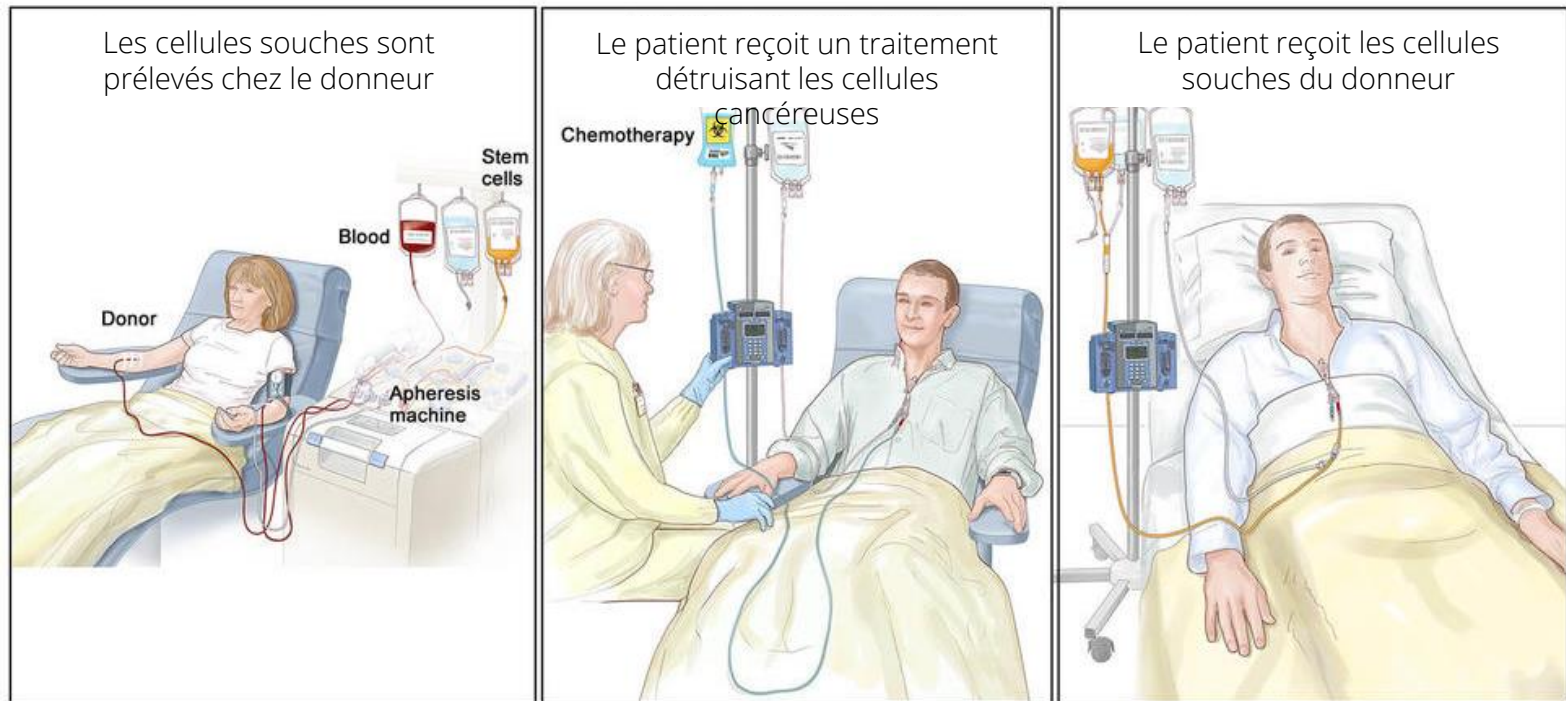
Busulfan

Hydroxyurea

Transplantation
de cellules
souches
hématopoïétiques



La leucémie myéloïde chronique: traitements

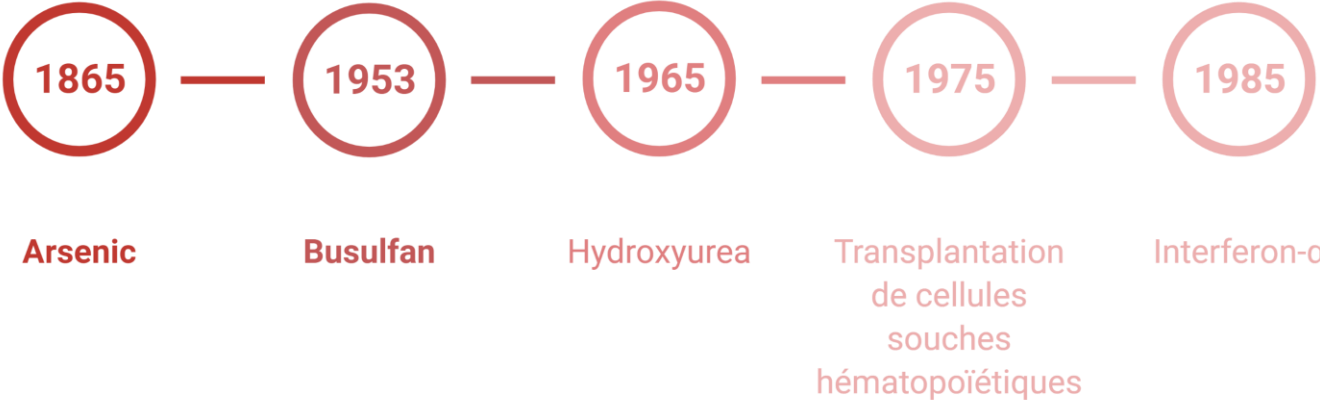


<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/stem-cell-transplant>



La leucémie myéloïde chronique: traitements

Premiers traitements

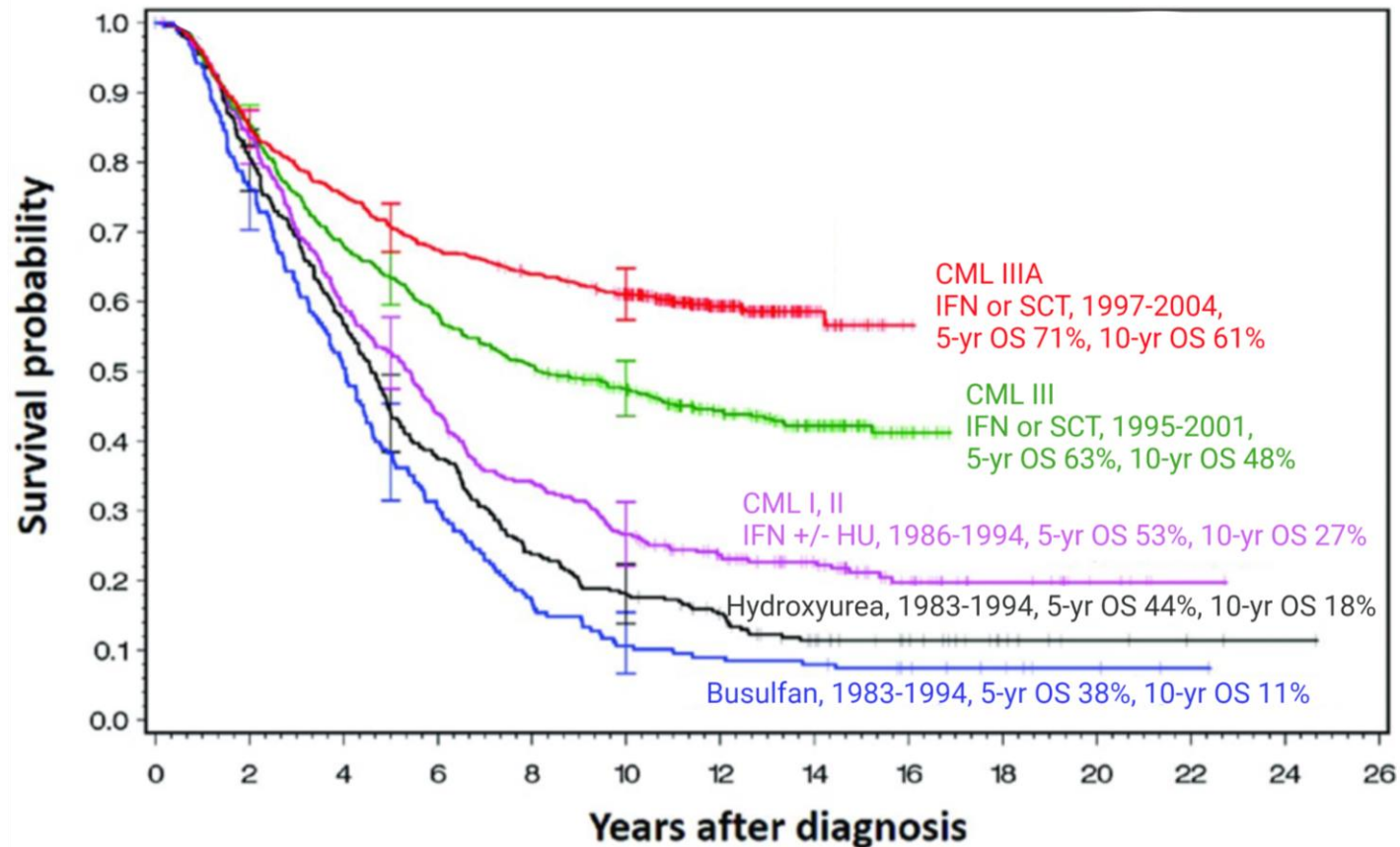


Toxicité hépatique



Neurotoxicité

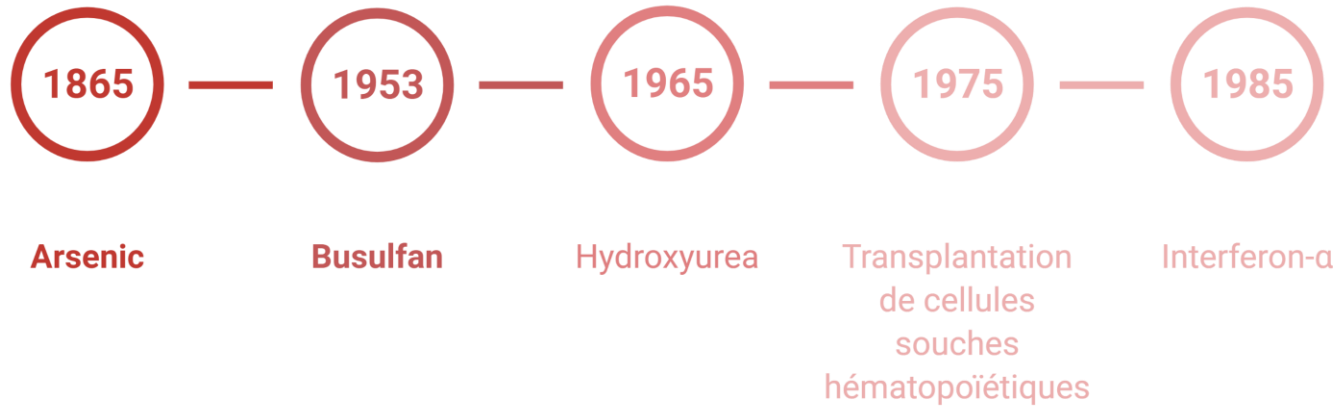
La leucémie myéloïde chronique: traitements



Hehlmann, R. 2016. 'Innovation in hematology. Perspectives: CML 2016', *Haematologica*, 101: 657-9.

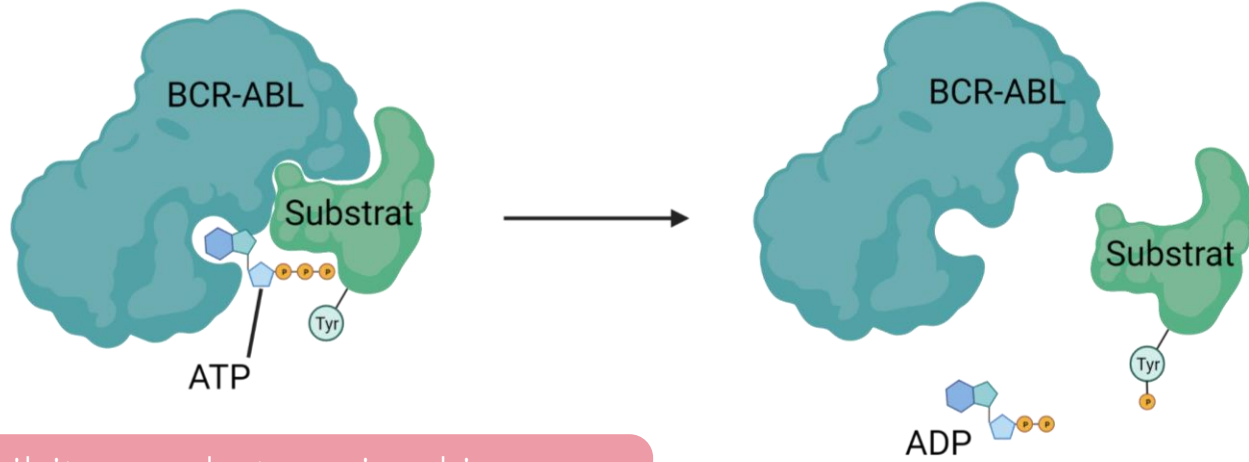
La leucémie myéloïde chronique: traitements

Premiers traitements

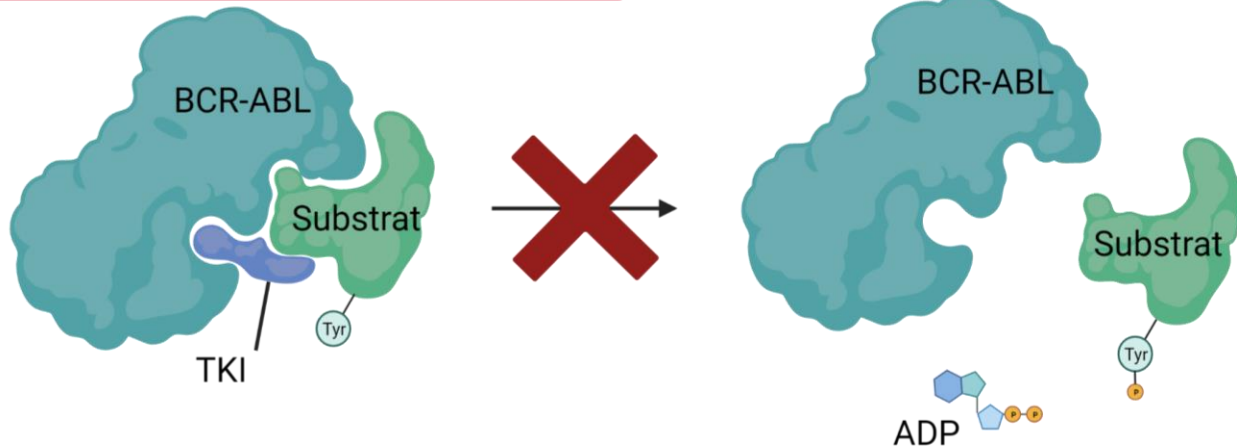


1985: Découverte de BCR-ABL
→ Nouvelle cible

La leucémie myéloïde chronique: traitements



Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL (TKI)





Evènements cardiovasculaires
occlusifs associés aux
**inhibiteurs de tyrosine
kinase ciblant BCR-ABL**

= TKIs

Identification, compréhension et
prédiction.

Défense publique de
thèse

Haguet Hélène

Promotor: Prof. Jonathan Douxfils

Co-promotor: Prof. François Mullier



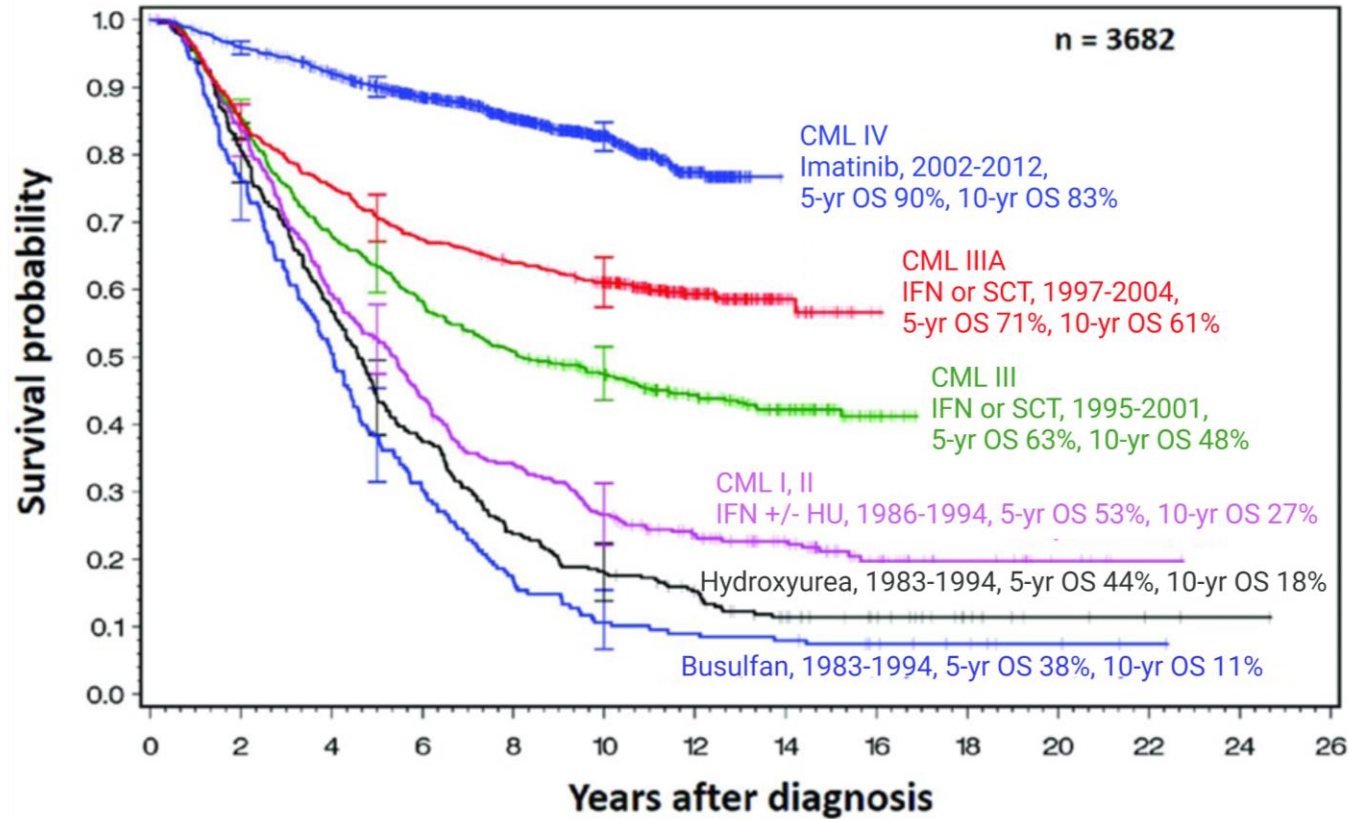
La leucémie myéloïde chronique: traitements

Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL

Imatinib



La leucémie myéloïde chronique: traitements



Hehlmann, R. 2016. 'Innovation in hematology. Perspectives: CML 2016', *Haematologica*, 101: 657-9.



Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL

Imatinib

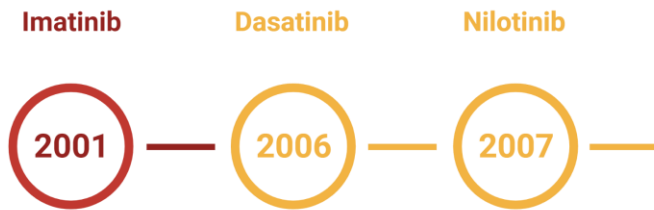


Résistance

Intolérance

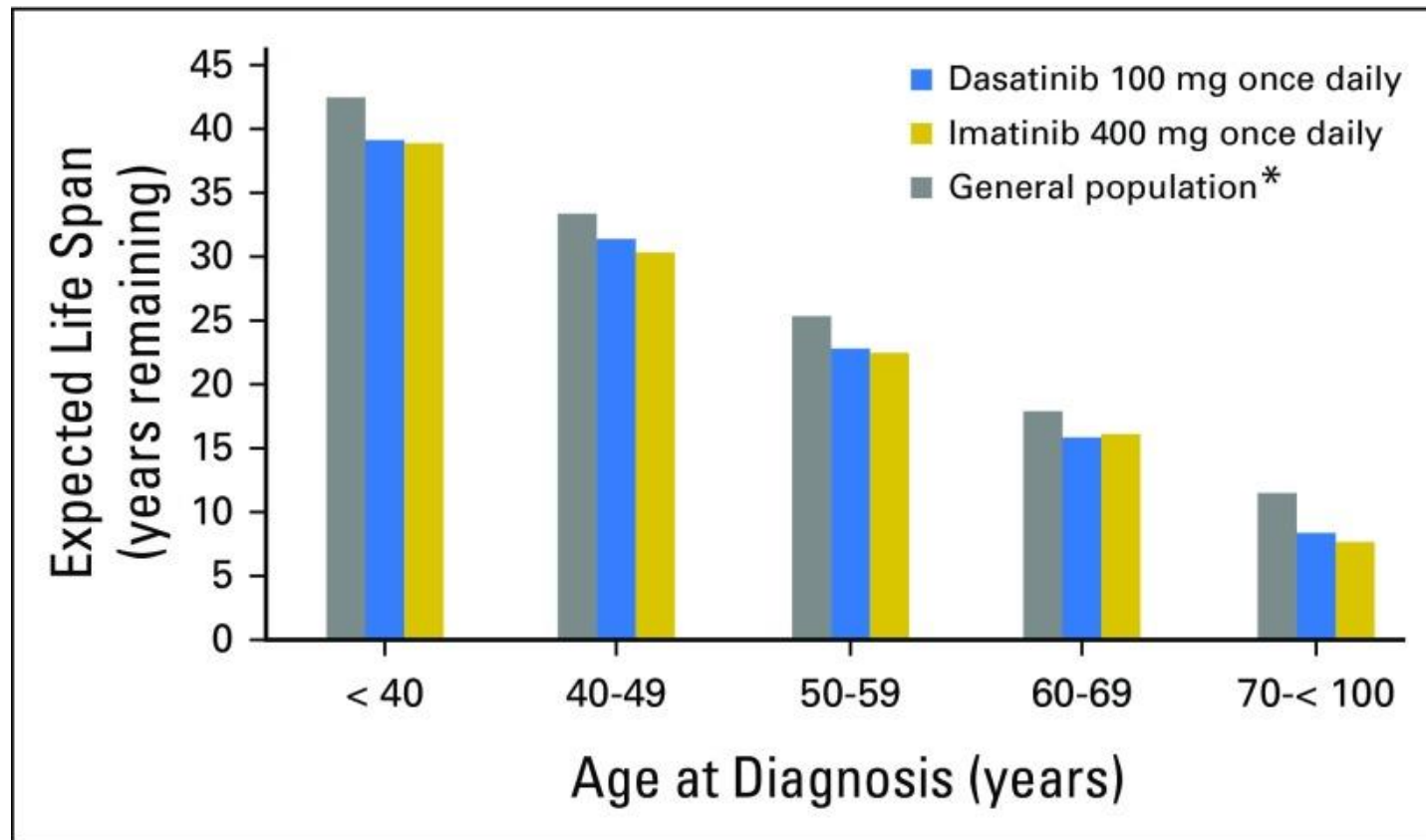


Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL



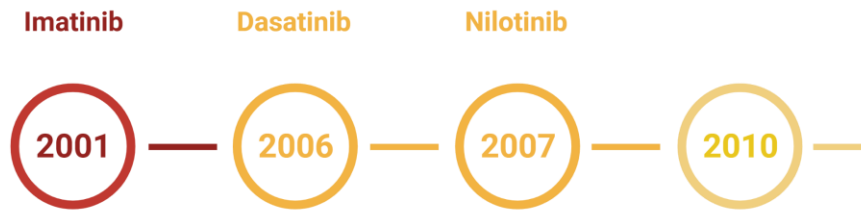
2nde génération

La leucémie myéloïde chronique: traitements



Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. J Clin Oncol. 2016;34(20):2333-2340.

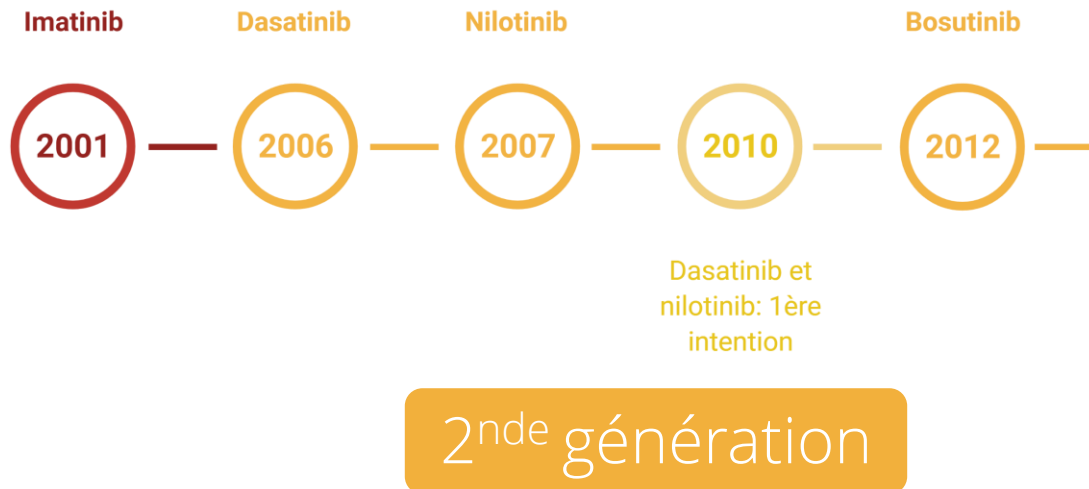
Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL



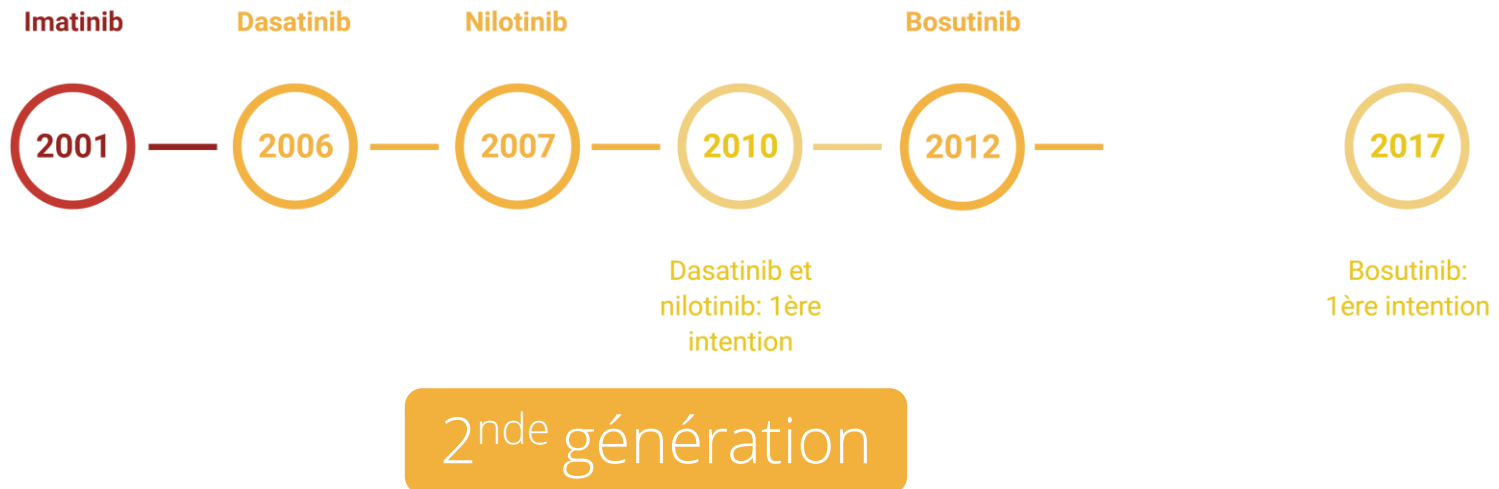
Dasatinib et
nilotinib: 1ère
intention

2^{nde} génération

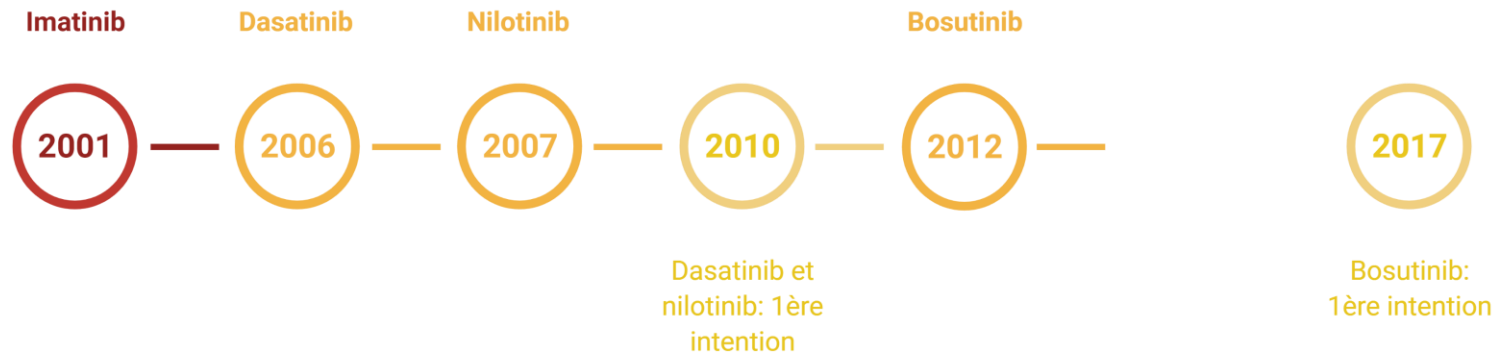
Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL



Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL



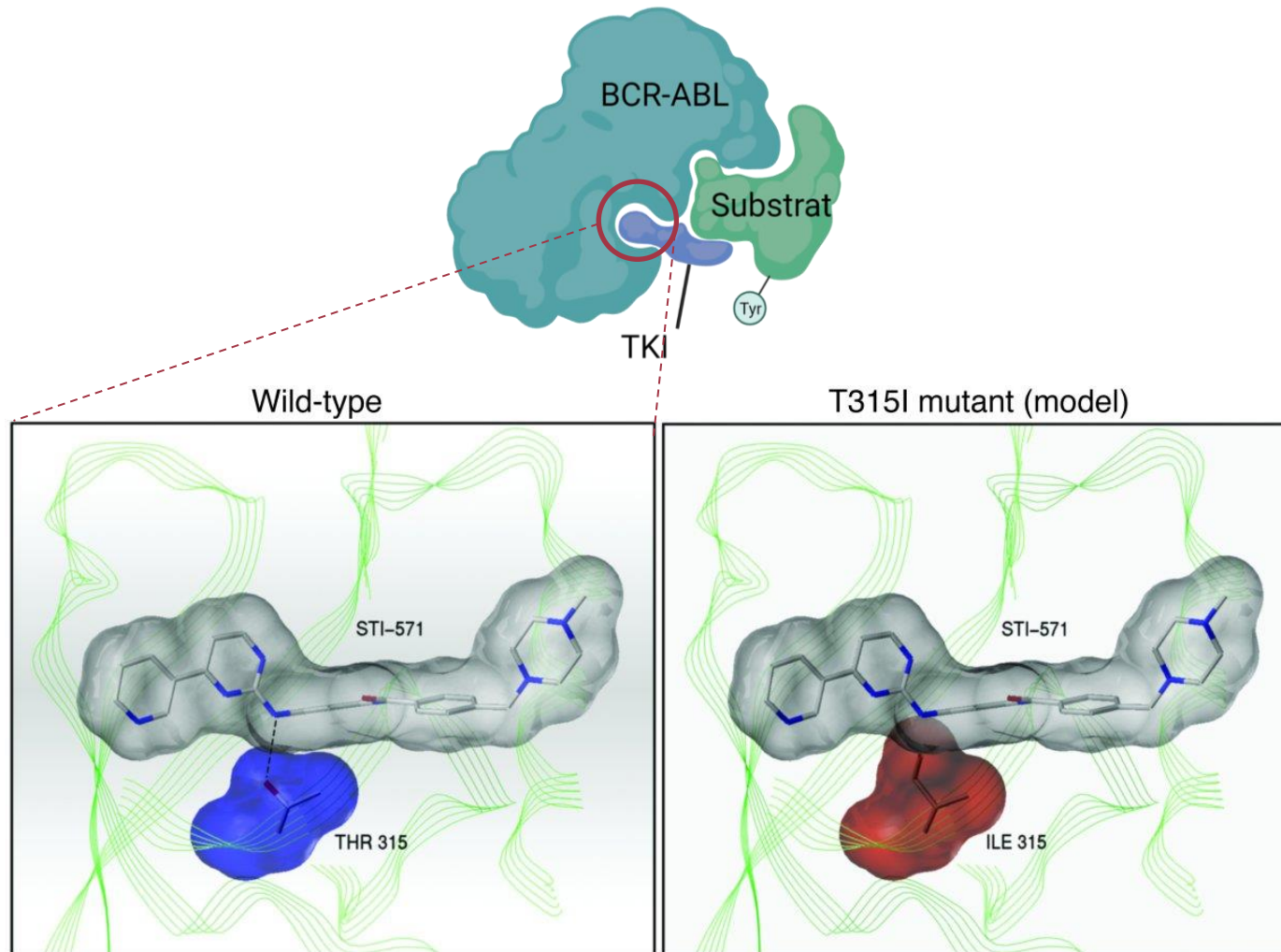
Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL



2nde génération

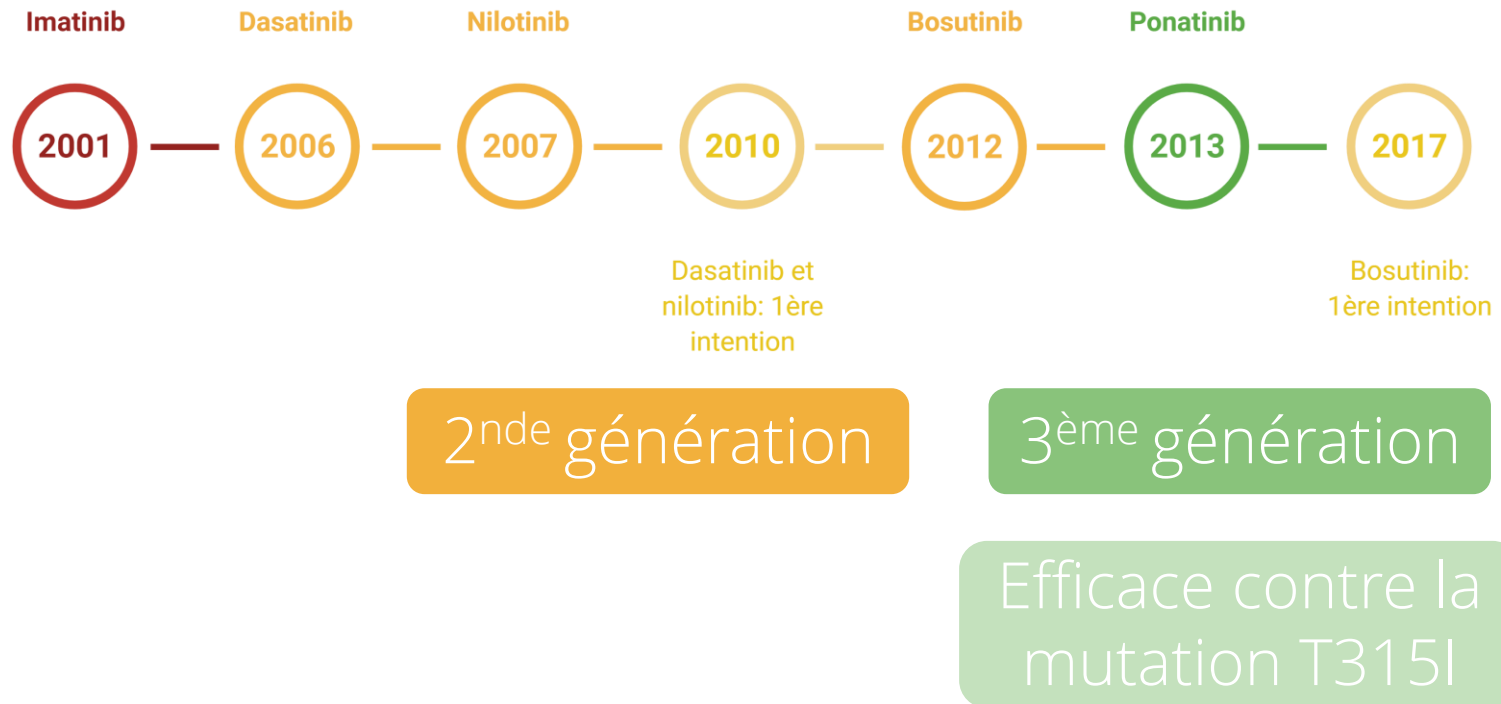
Résistance:
mutation T315I

La leucémie myéloïde chronique: traitements



J Clin Invest. 2008;118(11):3798-3801.

Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL





Evènements cardiovasculaires occlusifs

associés aux inhibiteurs de
tyrosine kinase ciblant BCR-ABL

Identification, compréhension et
prédiction.

Défense publique de
thèse

Haguet Hélène

Promotor: Prof. Jonathan Douxfils

Co-promotor: Prof. François Mullier

Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL



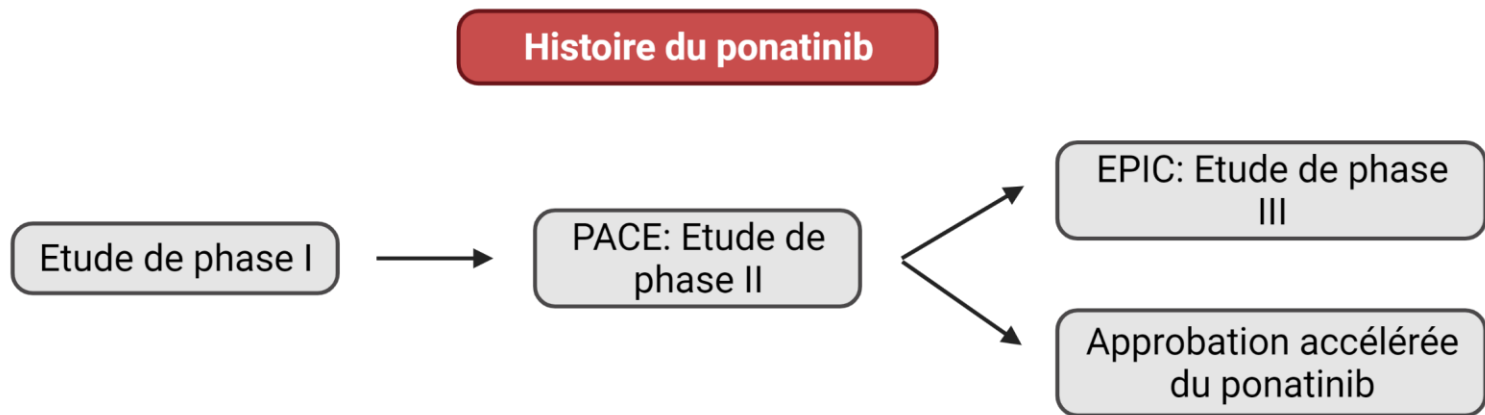
« L'agence européenne du médicament recommande un changement dans l'utilisation du ponatinib afin de minimiser les risques de caillots sanguins »

Bosutinib:
1ère intention

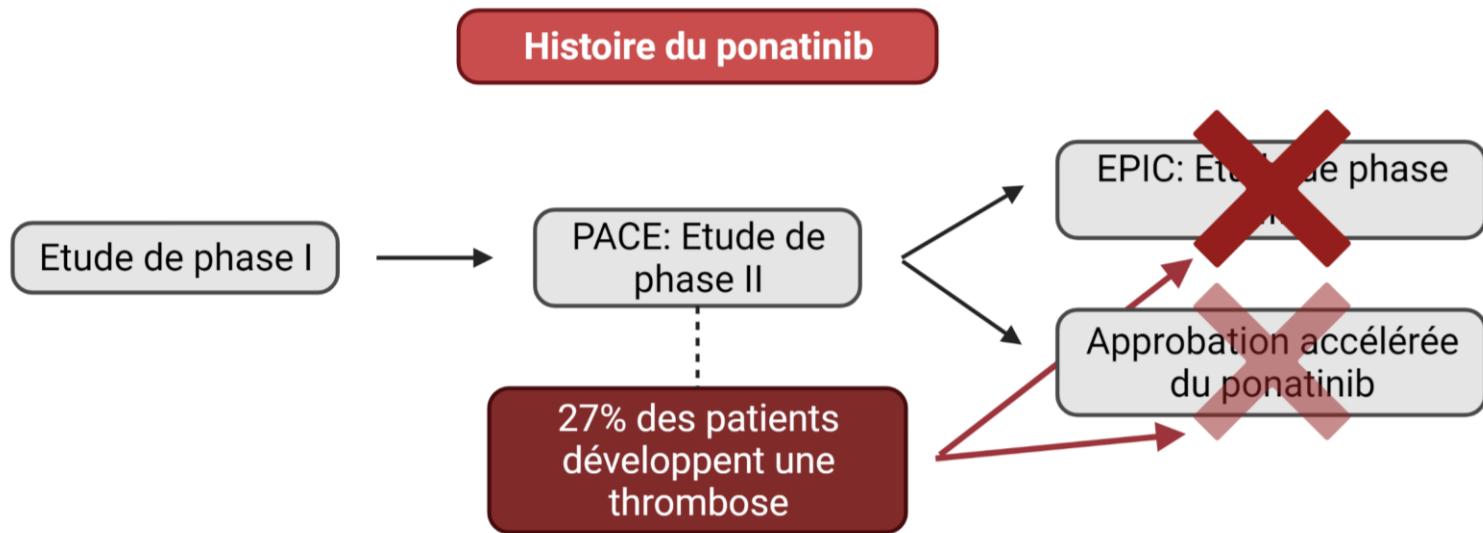
« La FDA demande au fabricant du ponatinib de suspendre les ventes du ponatinib. »



La leucémie myéloïde chronique: traitements



La leucémie myéloïde chronique: traitements

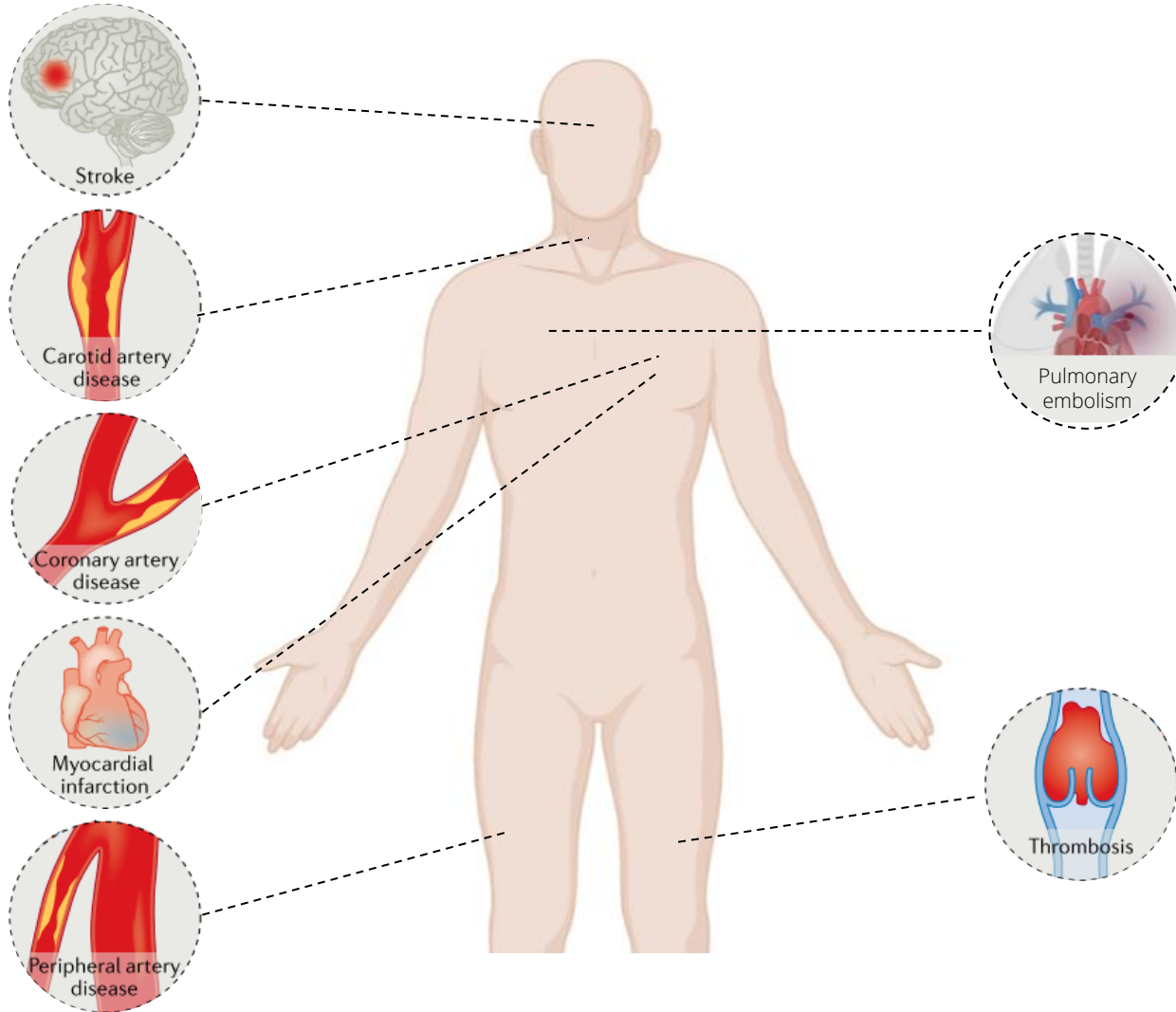




Thromboses

Thromboses artérielles

Thromboses veineuses



Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL

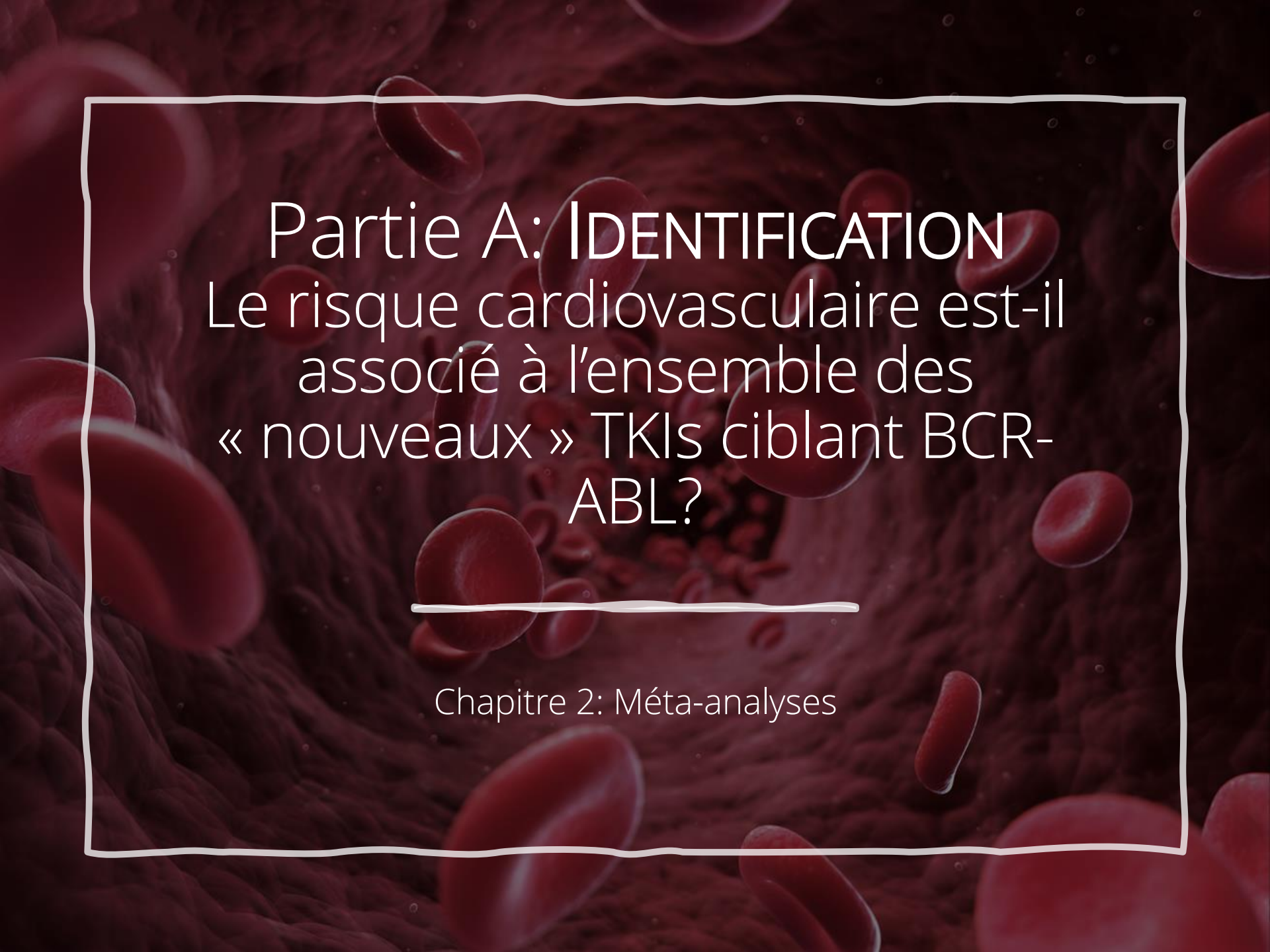


Nilotinib: cas sérieux d'artériopathies oblitérantes des membres inférieurs

« L'agence européenne du médicament recommande un changement dans l'utilisation du ponatinib afin de minimiser les risques de caillots sanguins »

Bosutinib:
1ère intention

« La FDA demande au fabricant du ponatinib de suspendre les ventes du ponatinib. »

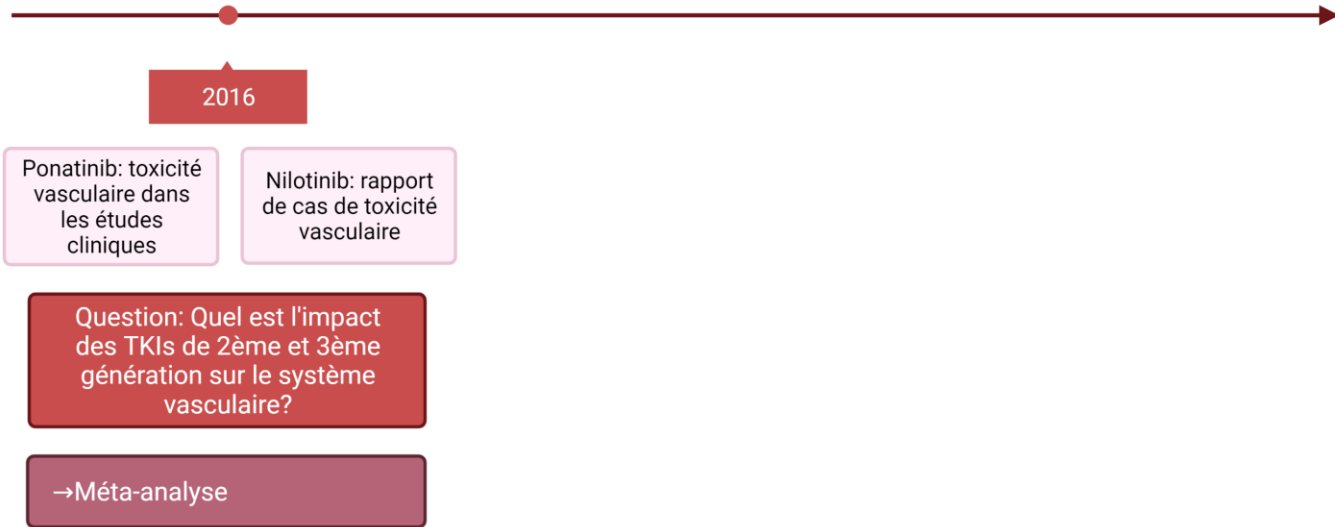


Partie A: IDENTIFICATION
Le risque cardiovasculaire est-il
associé à l'ensemble des
« nouveaux » TKIs ciblant BCR-
ABL?

Chapitre 2: Méta-analyses

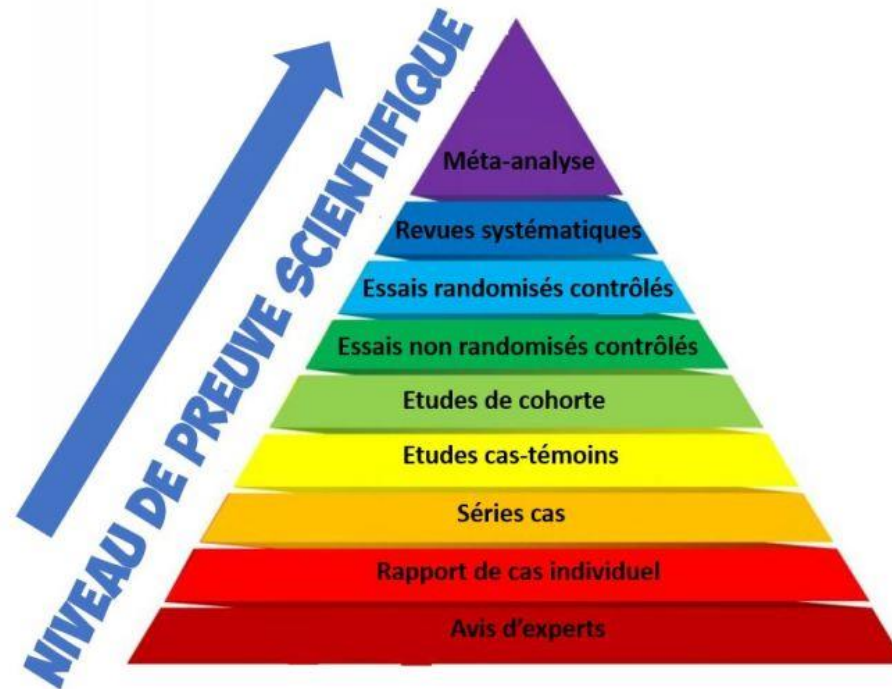


Méta-analyses

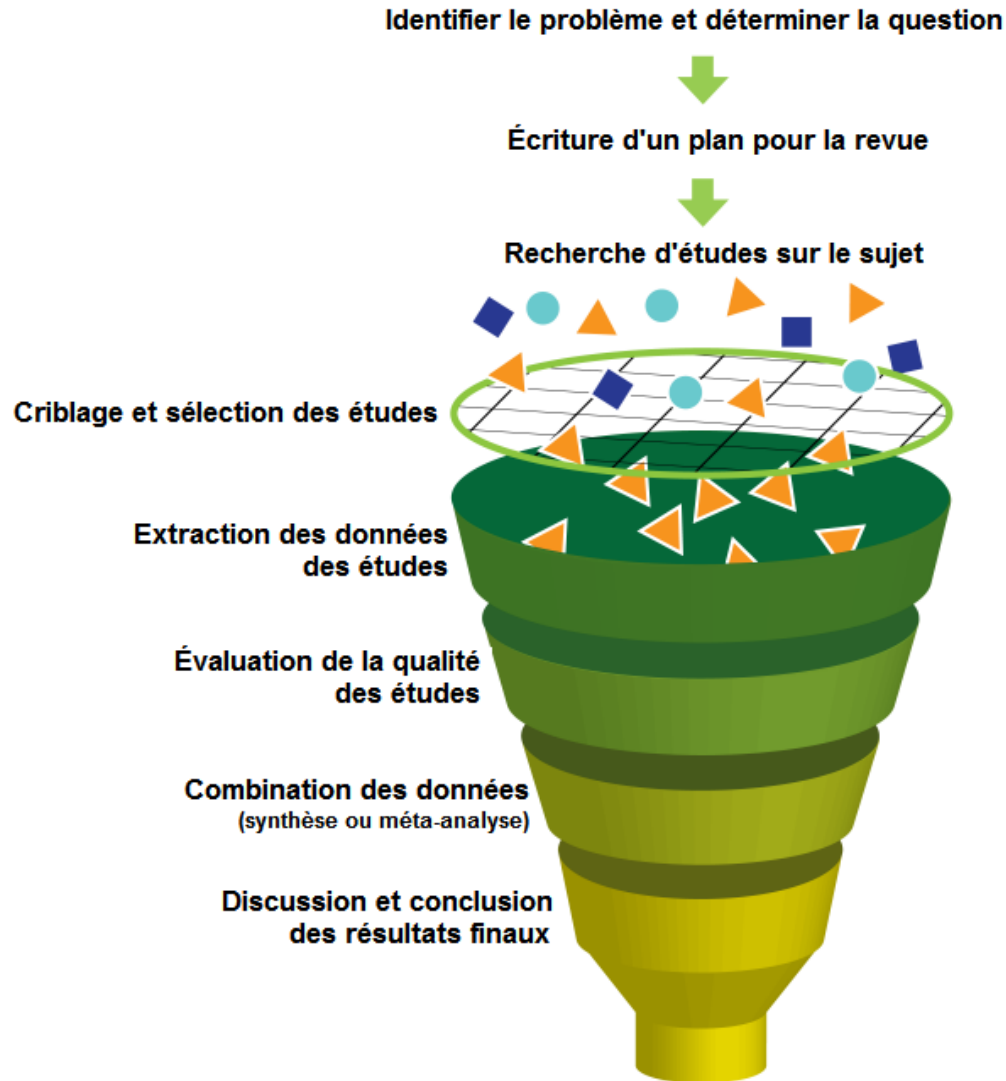


Méta-analyses

Méta-analyse: Démarche scientifique combinant les résultats d'une série d'études indépendantes sur un problème donné.



Méta-analyses



Méta-analyses : méthode

Quelles études avons-nous incluses?

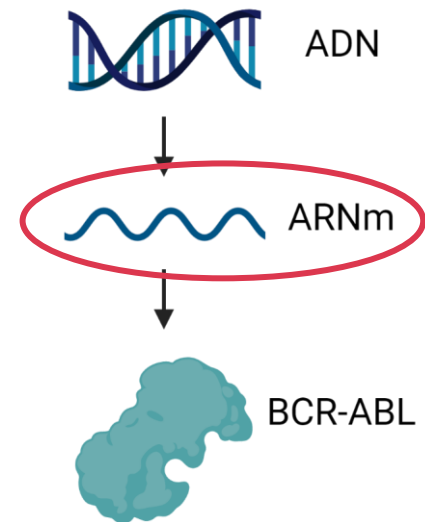
Patient: Leucémie myéloïde chronique

Intervention: 2^{ème} (et 3^{ème} génération)

Comparateur: imatinib (1^{ère} génération)

Outcomes:

- Survie globale
- Réponse moléculaire majeure
= quantification de l'ARNm de bcr-abl



- Numéro d'enregistrement du protocole: PROSPERO 2014: CDR42014014147

Méta-analyses : méthode

Quelles études avons-nous incluses?

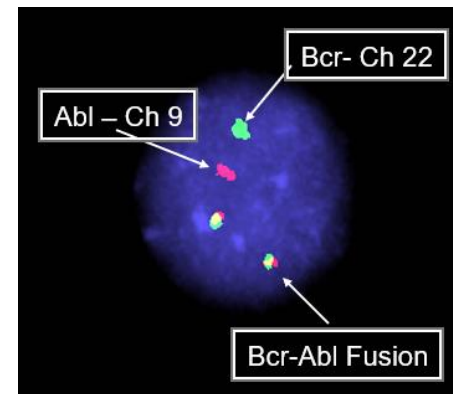
Patient: Leucémie myéloïde chronique

Intervention: 2^{ème} (et 3^{ème} génération)

Comparateur: imatinib (1^{ère} génération)

Outcomes:

- Survie globale
- Réponse moléculaire majeure
- Réponse cytogénétique complète



- Numéro d'enregistrement du protocole: PROSPERO 2014: CDR42014014147

Méta-analyses : méthode

Quelles études avons-nous incluses?

Patient: Leucémie myéloïde chronique

Intervention: 2^{ème} (et 3^{ème} génération)

Comparateur: imatinib (1^{ère} génération)

Outcomes:

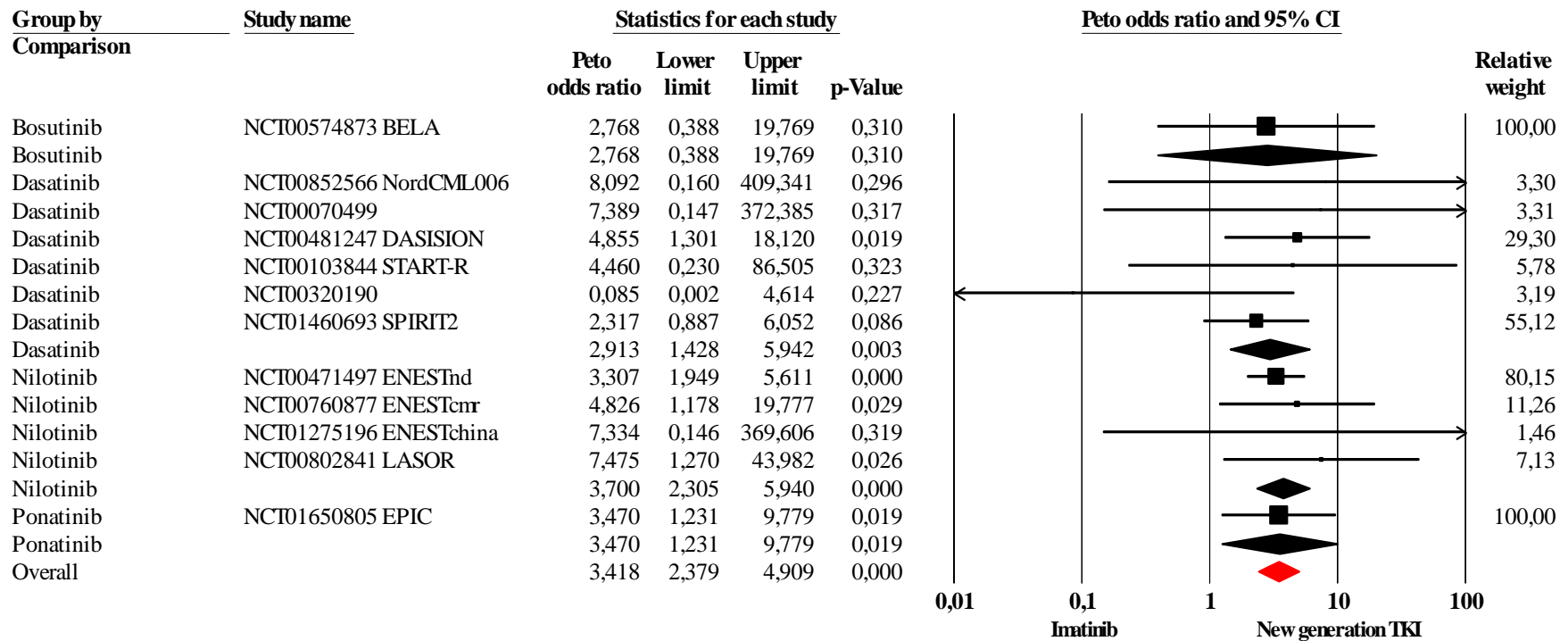
- Survie globale
- Réponse moléculaire majeure
- Réponse cytogénétique complète
- Occlusion vasculaire

Study design: Essais cliniques randomisés

- Numéro d'enregistrement du protocole: PROSPERO 2014: CDR42014014147

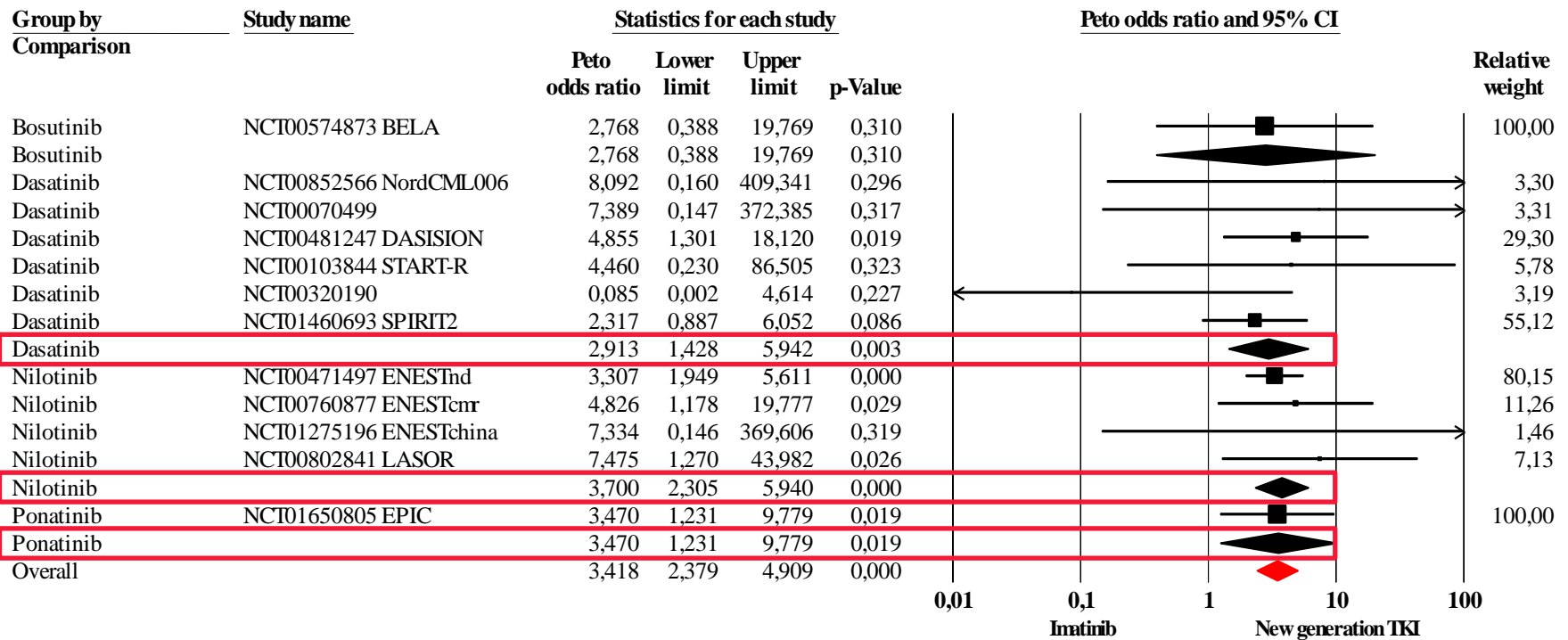
Méta-analyses

Vascular occlusive events

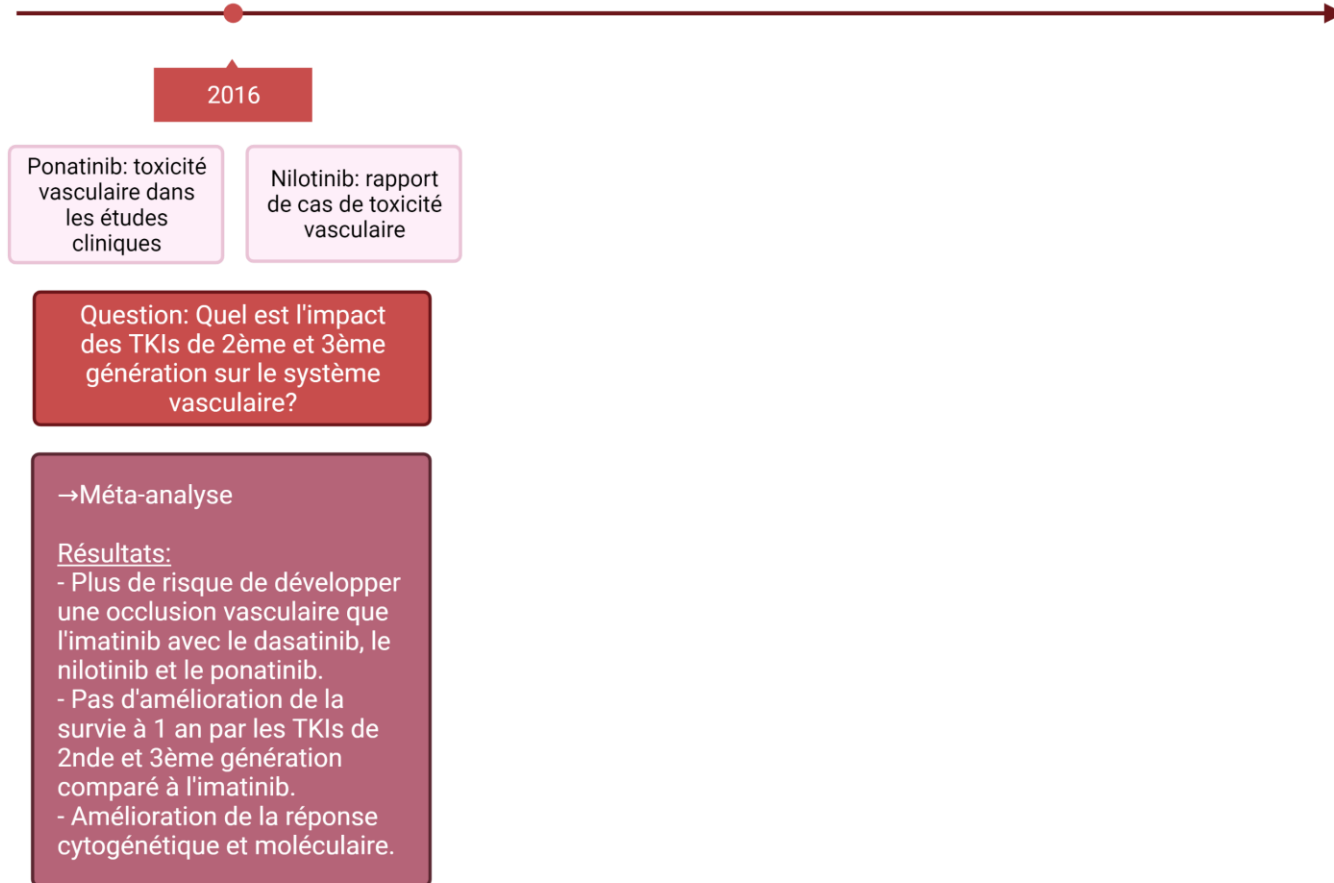


Méta-analyses

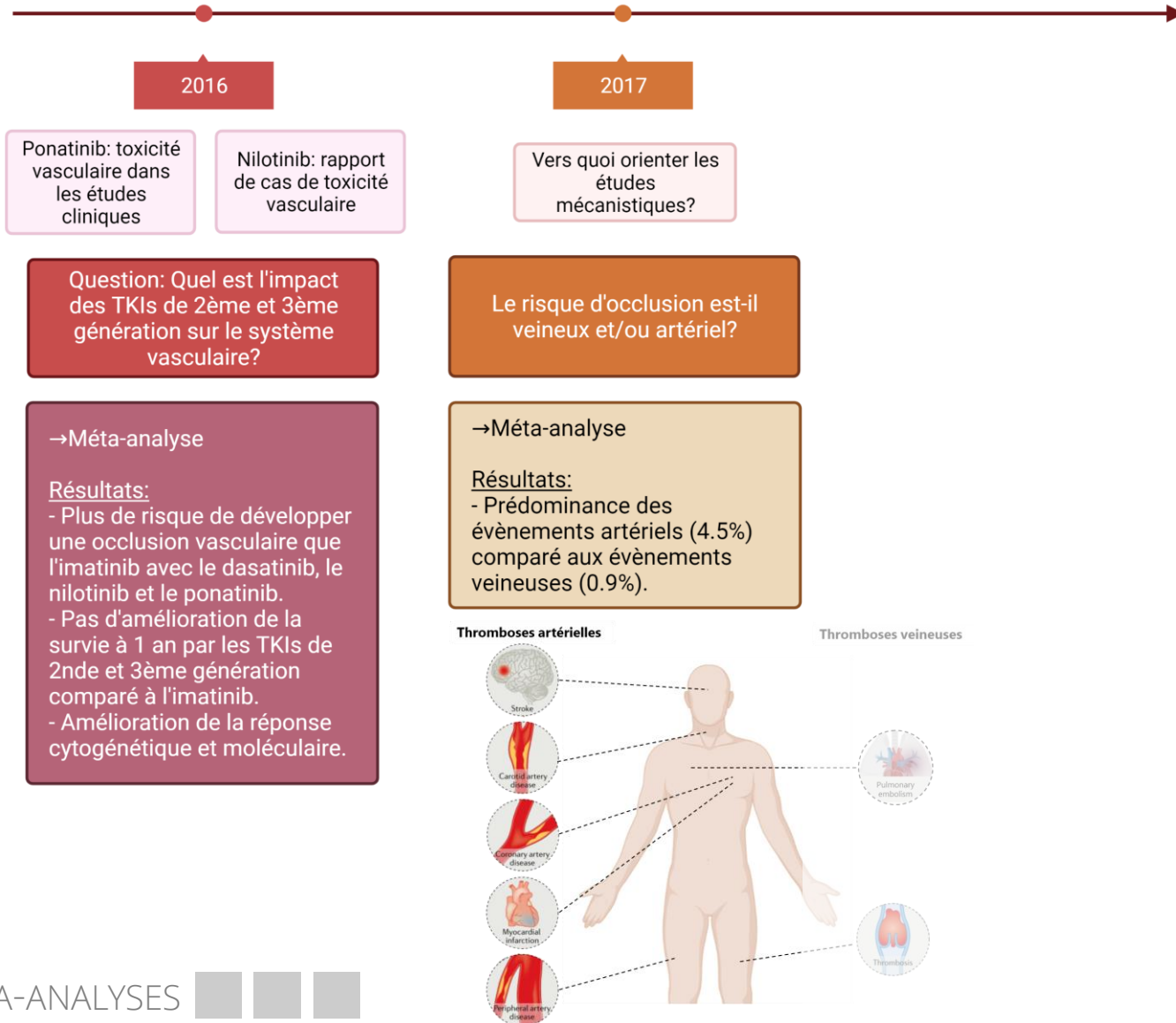
Vascular occlusive events



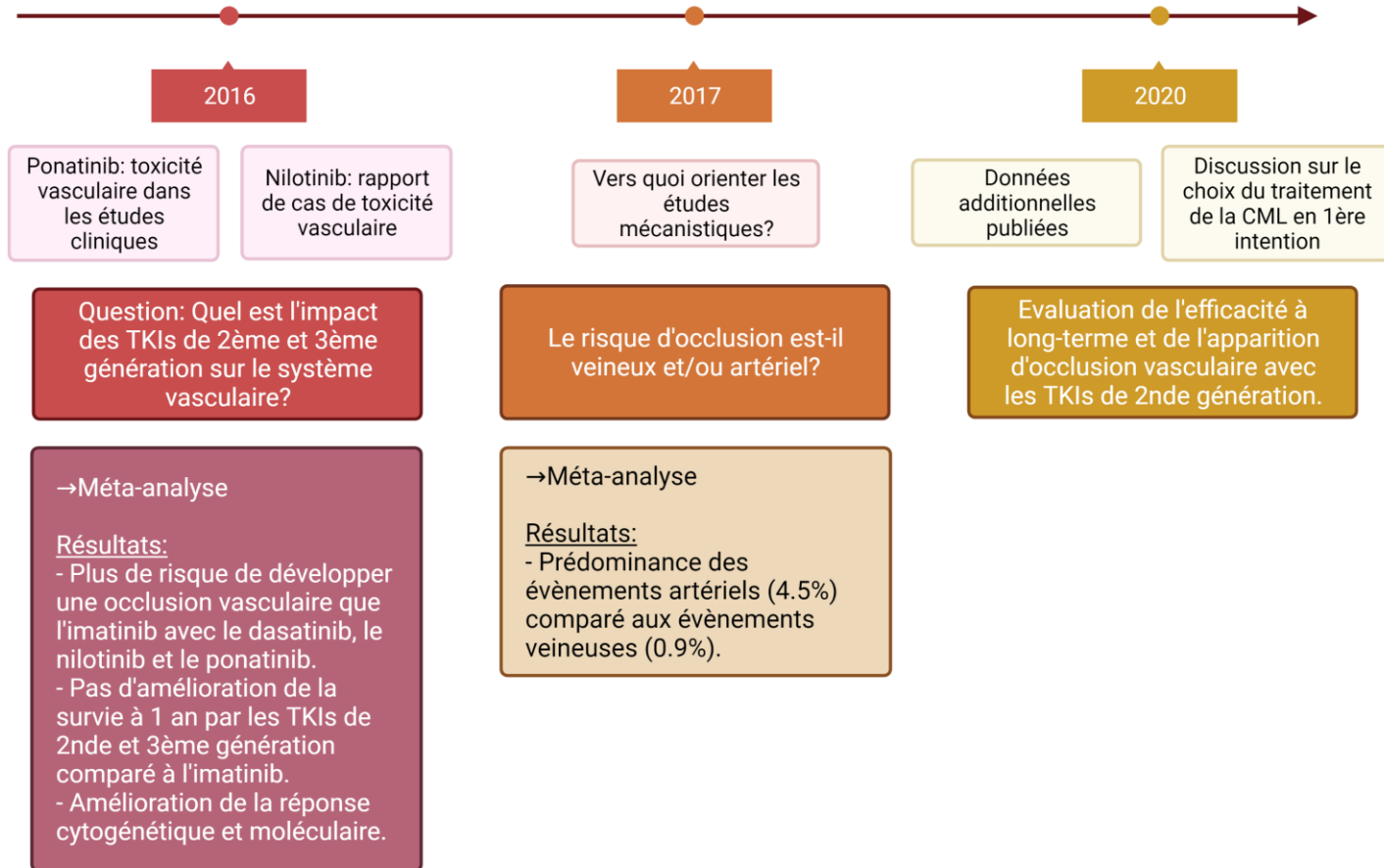
Méta-analyses



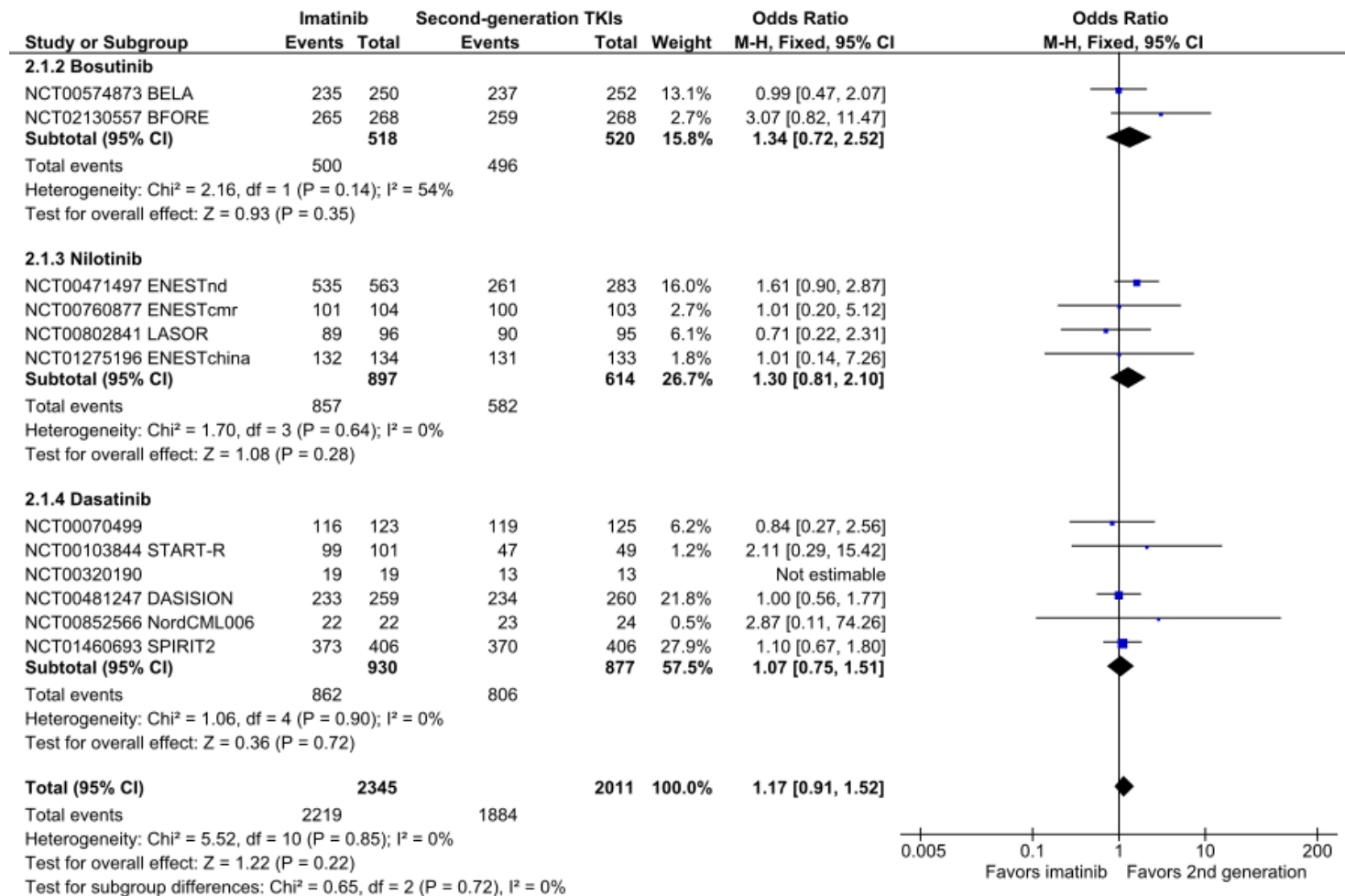
Méta-analyses



Méta-analyses



Méta-analyses: survie à long-terme



Méta-analyses: surrogate outcomes

Tous les TKIs de 2nde génération permettent d'obtenir une meilleure:

- Réponse moléculaire majeure à 12 mois: OR, 2.01 (95% CI: 1.77-2.30)
- Réponse moléculaire majeure à 24 mois : OR, 1.40 (95% CI: 1.17-1.67)
- Réponse cytogénétique complète à 12 mois: OR, 1.50 (95% CI: 1.31-1.72)

Méta-analyses: surrogate outcomes

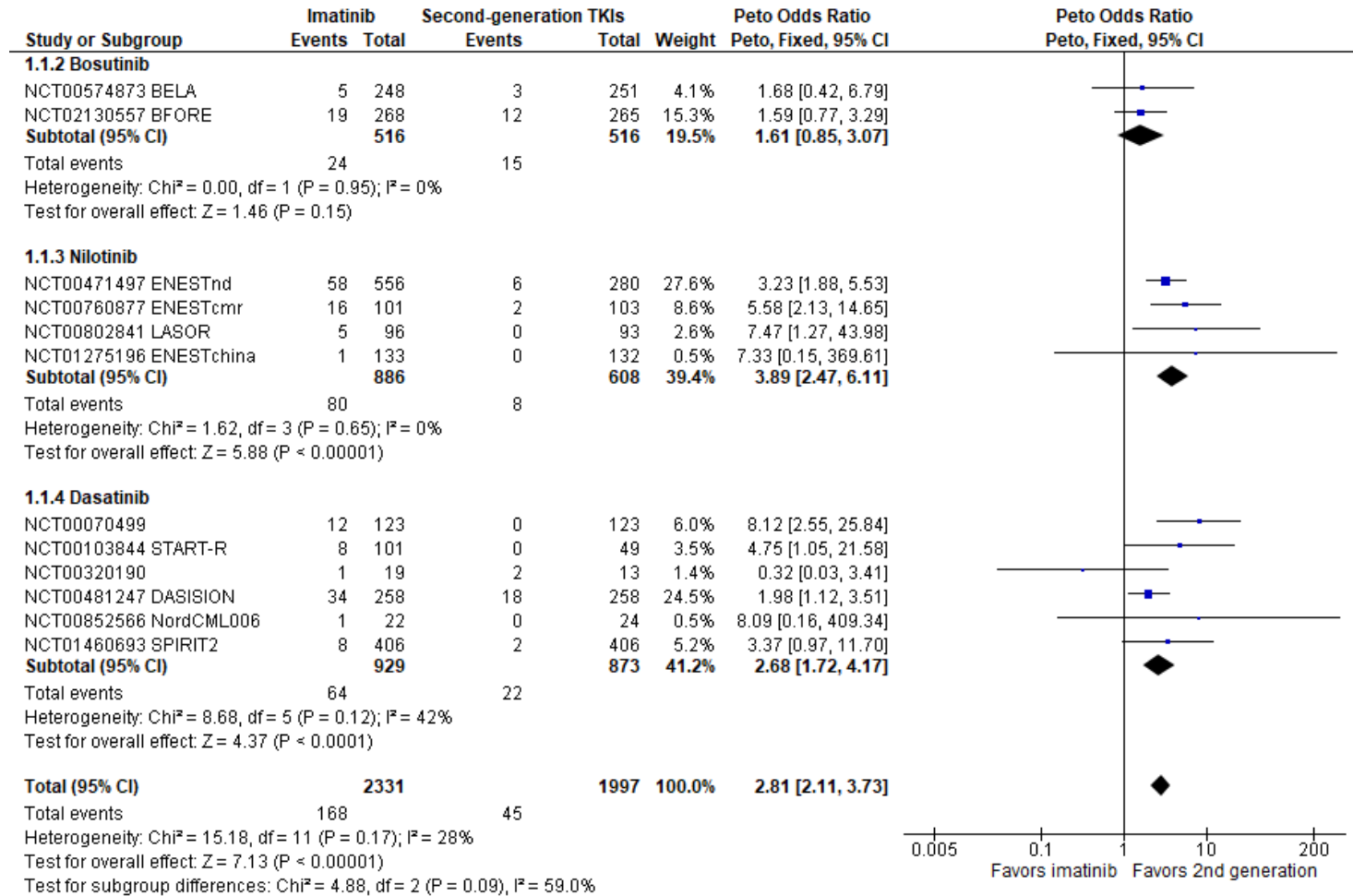
Tous les TKIs de 2nde génération permettent d'obtenir une meilleure:

- Réponse moléculaire majeure à 12 mois: OR, 2.01 (95% CI: 1.77-2.30)
- Réponse moléculaire majeure à 24 mois : OR, 1.40 (95% CI: 1.17-1.67)
- Réponse cytogénétique complète à 12 mois: OR, 1.50 (95% CI: 1.31-1.72)

Conclusions

- Comparé à l'imatinib, les TKIs de 2nde génération:
 - N'augmentent pas la survie à court- ou long-terme.
 - N'améliorent pas la qualité de vie des patients.
 - Augmentent le nombre de patients qui auront une réponse moléculaire et/ou cytogénétique à 12 et 24 mois.
- Les réponses moléculaires et cytogénétiques ne capturent pas l'entièreté de l'action des TKIs sur la survie des patients.

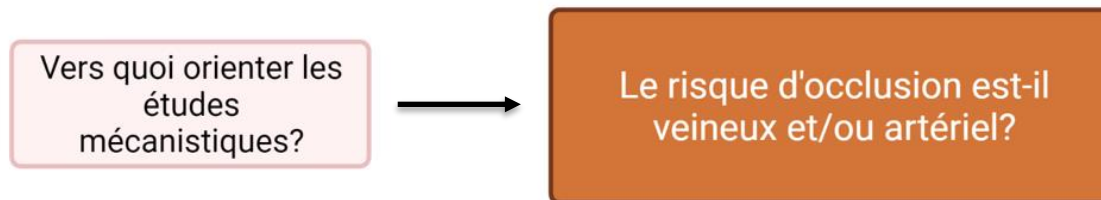
Méta-analyses: occlusions artérielles



Méta-analyses: conclusions

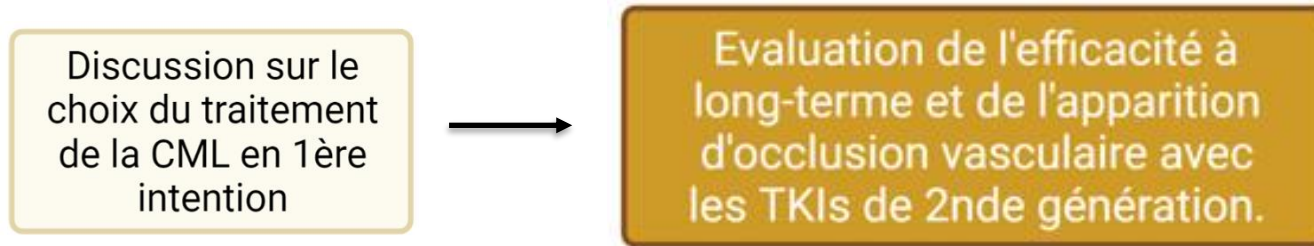
Le risque cardiovasculaire est-il associé à l'ensemble des « nouveaux » TKIs ciblant BCR-ABL?

- Comparé à l'imatinib, le risque d'occlusion artérielle est augmenté avec:
 - Le dasatinib
 - Le nilotinib
 - Le ponatinib

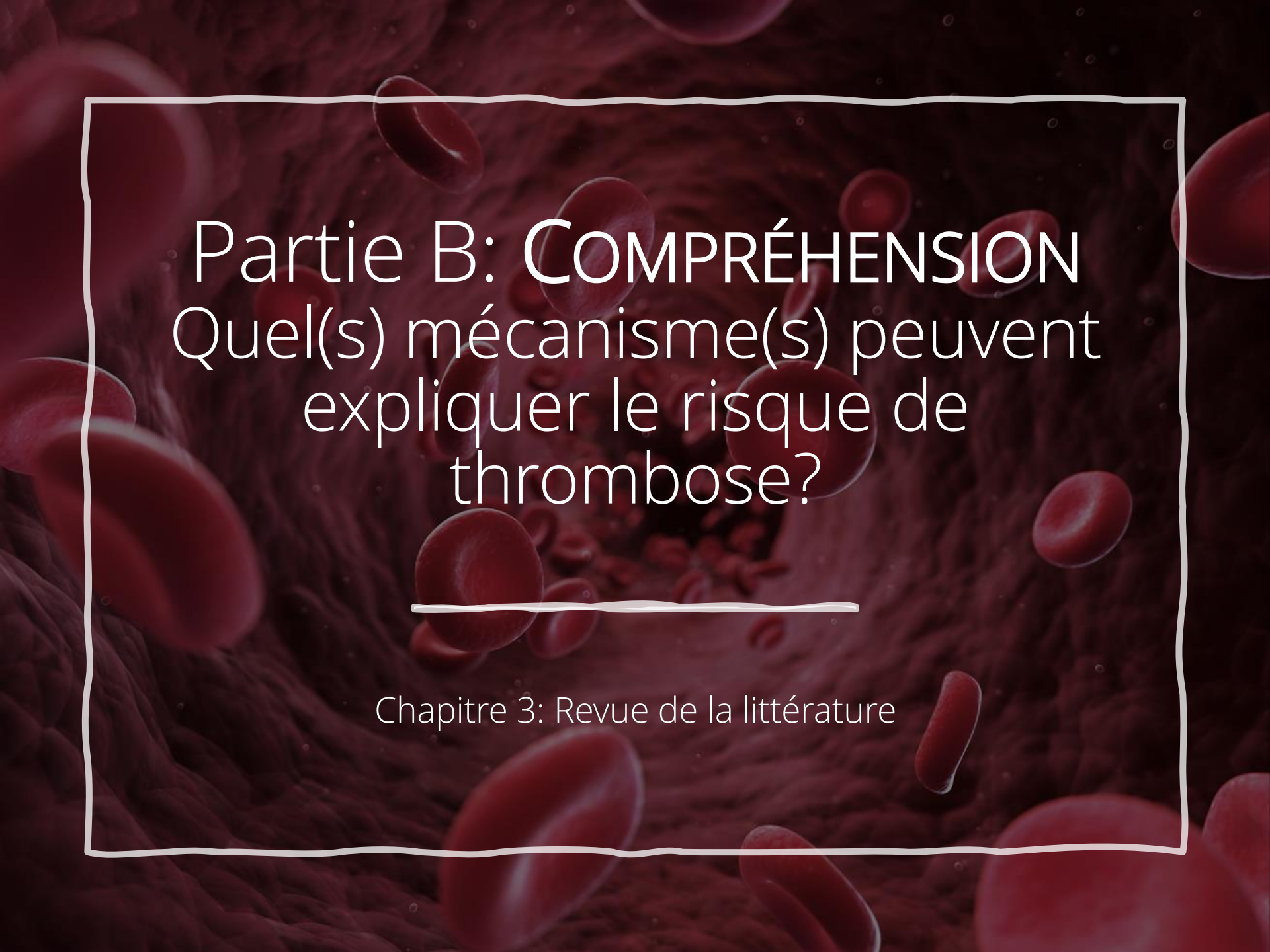


- Le dasatinib, le nilotinib et le ponatinib induisent plus d'occlusions artérielles que veineuses.

Méta-analyses: conclusions



- L'imatinib et les TKIs de 2^{ème} génération sont très efficaces dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique.
 - Les données concernant l'imatinib démontrent une efficacité et une sécurité à long-terme.
 - Les TKIs de 2^{nde} génération induisent une réponse moléculaire plus rapide et plus profonde → intérêt pour augmenter le nombre de patients pouvant essayer d'arrêter leur traitement
- Le choix du traitement de 1^{ère} intention doit être fait individuellement basé sur:
 - Une évaluation du risque de la leucémie myéloïde chronique
 - Le risque cardiovasculaire du patient (estimation d'avoir une maladie cardiovasculaire artériosclérotique à 10 ans)
 - Le coût du traitement
 - L'objectif du traitement / la préférence du patient.

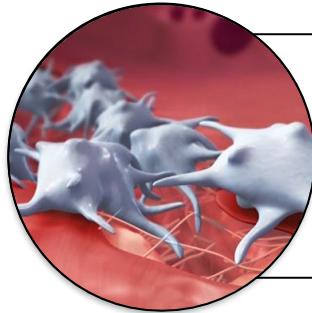


Partie B: **COMPRÉHENSION**
Quel(s) mécanisme(s) peuvent
expliquer le risque de
thrombose?

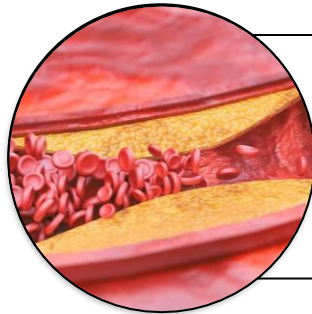
Chapitre 3: Revue de la littérature



Hypothèses



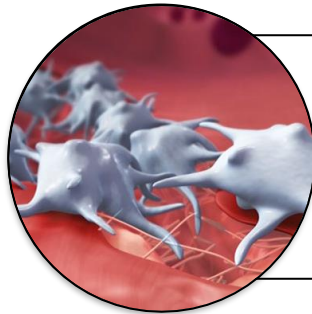
Effet sur les plaquettes?



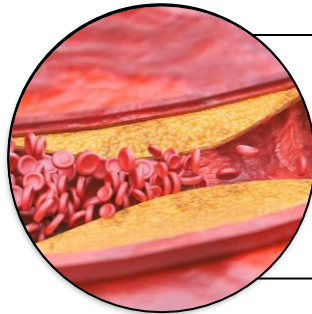
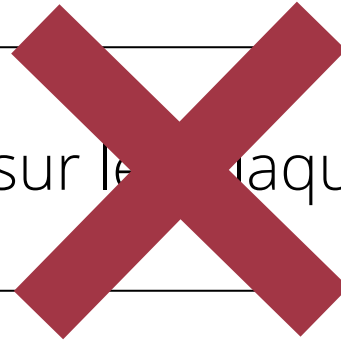
Athérosclérose?



Hypothèses

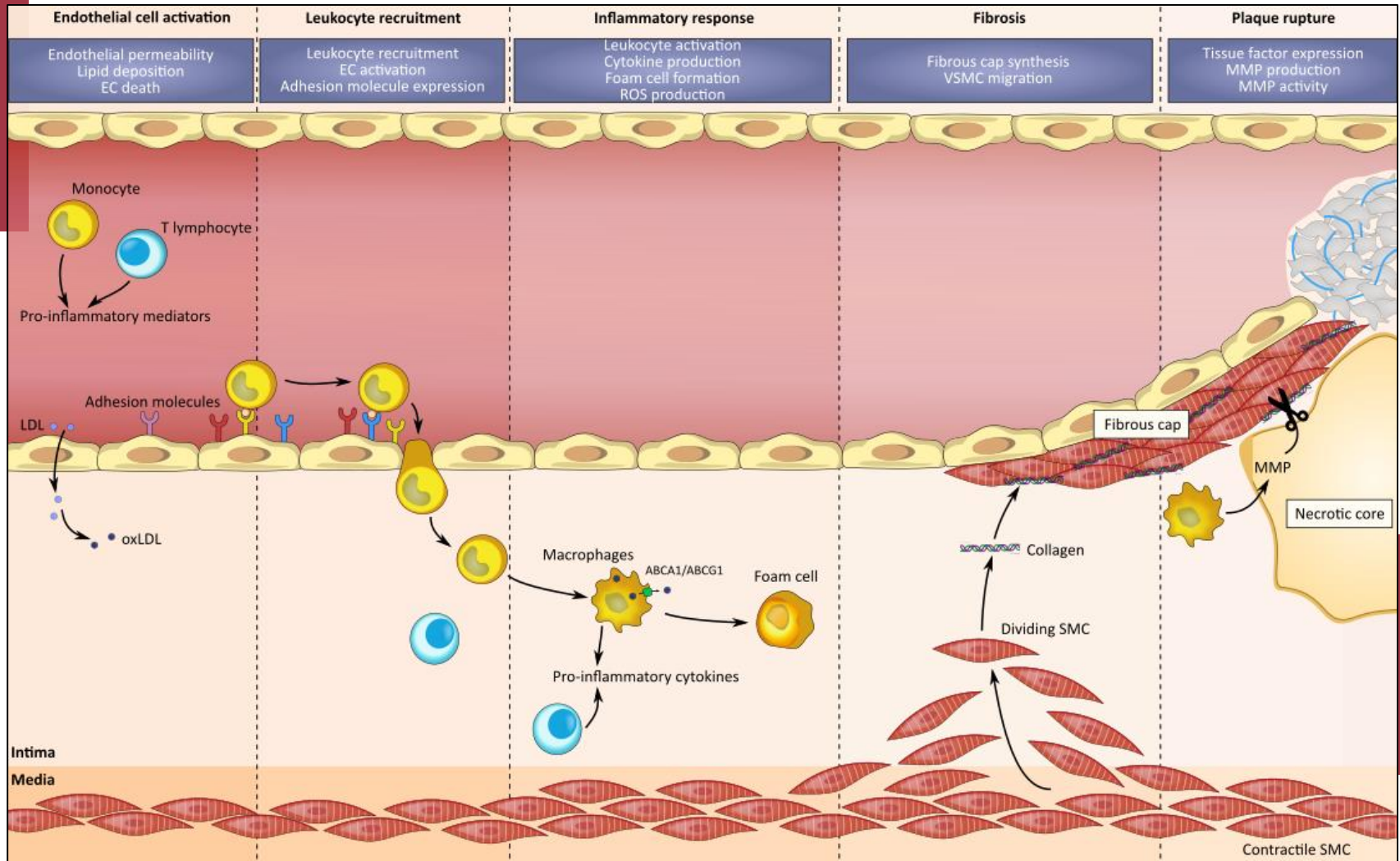


Effet sur les plaquettes?

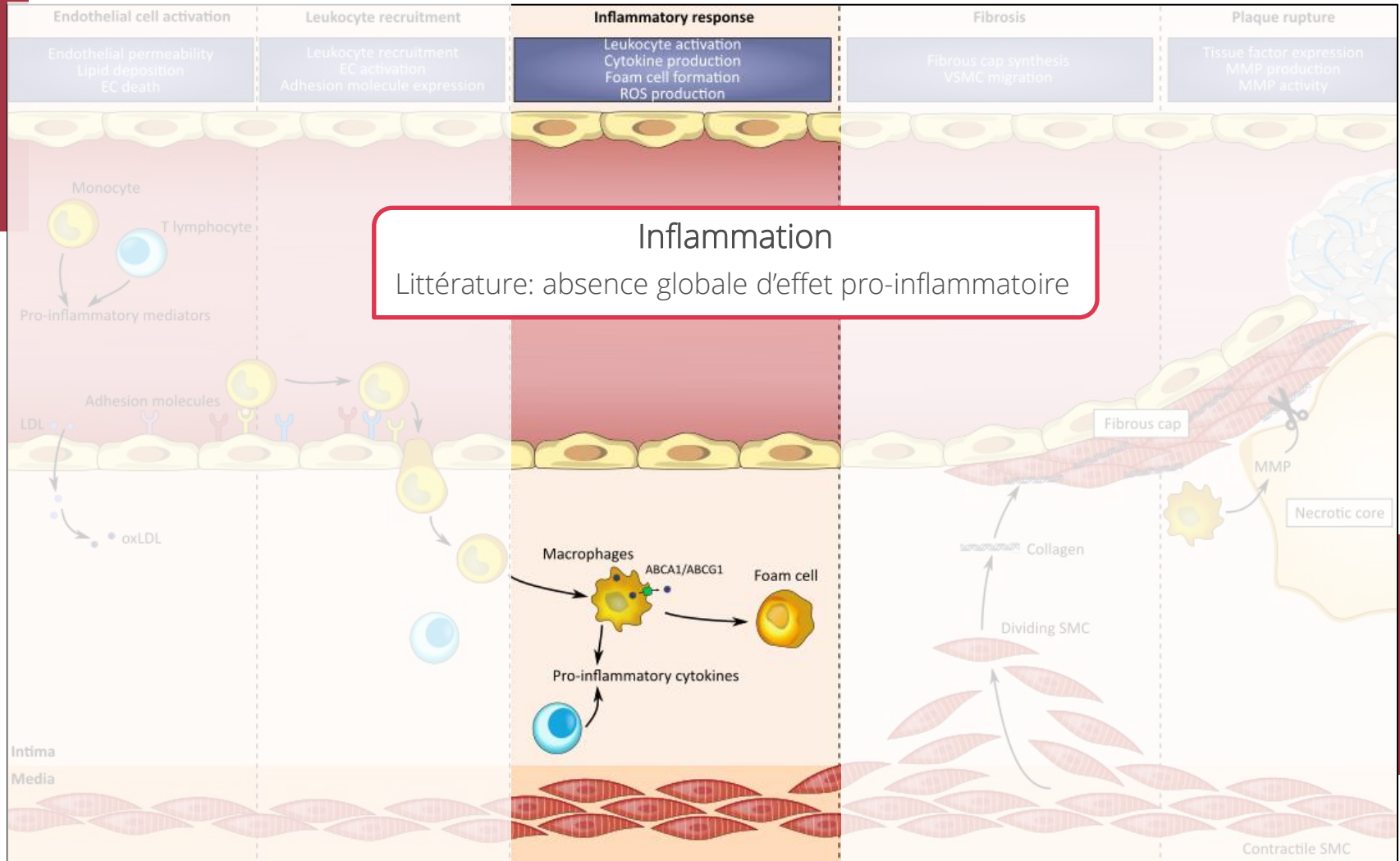


Athérosclérose?

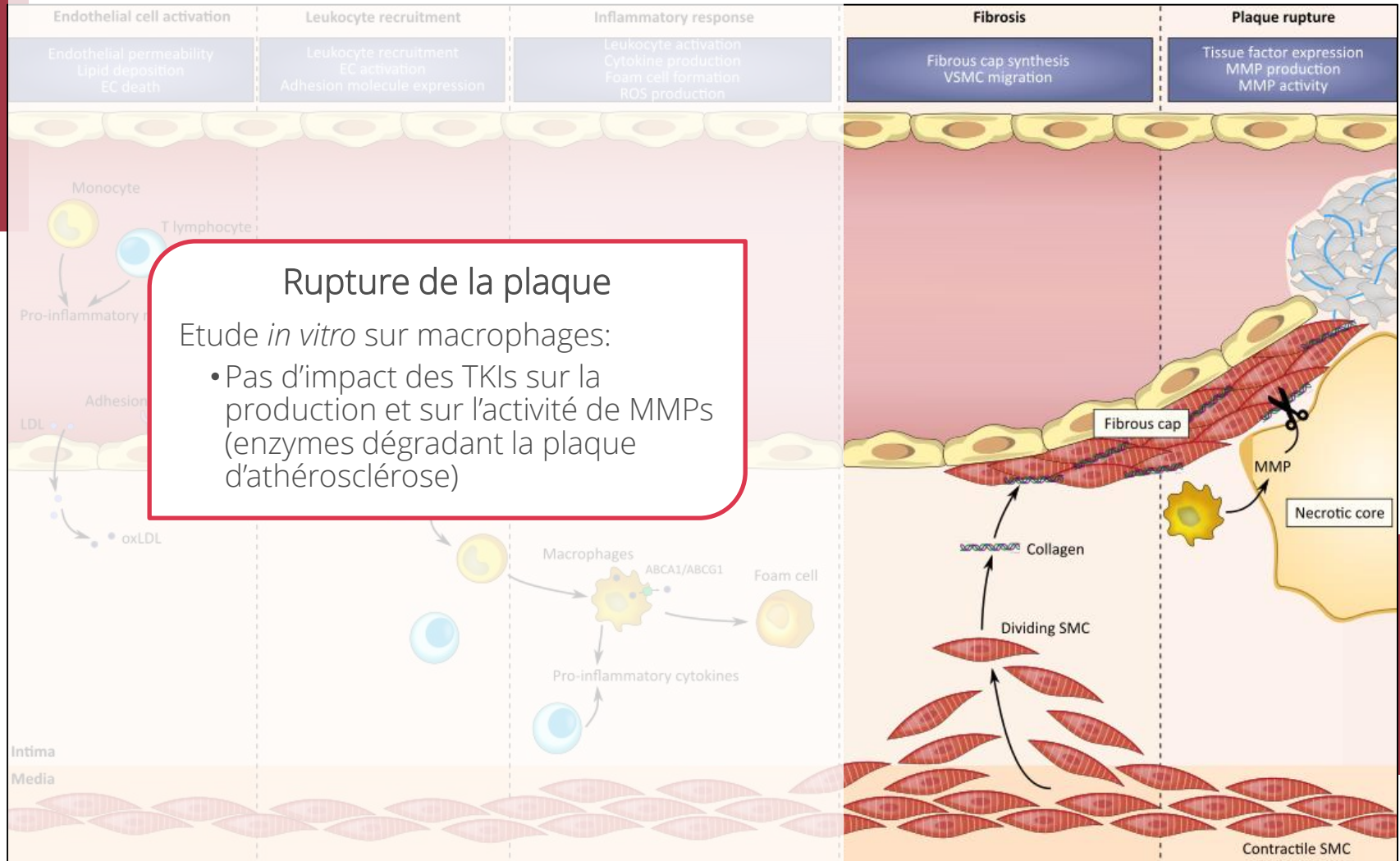
Impact sur l'athérosclérose



Impact sur l'athérosclérose



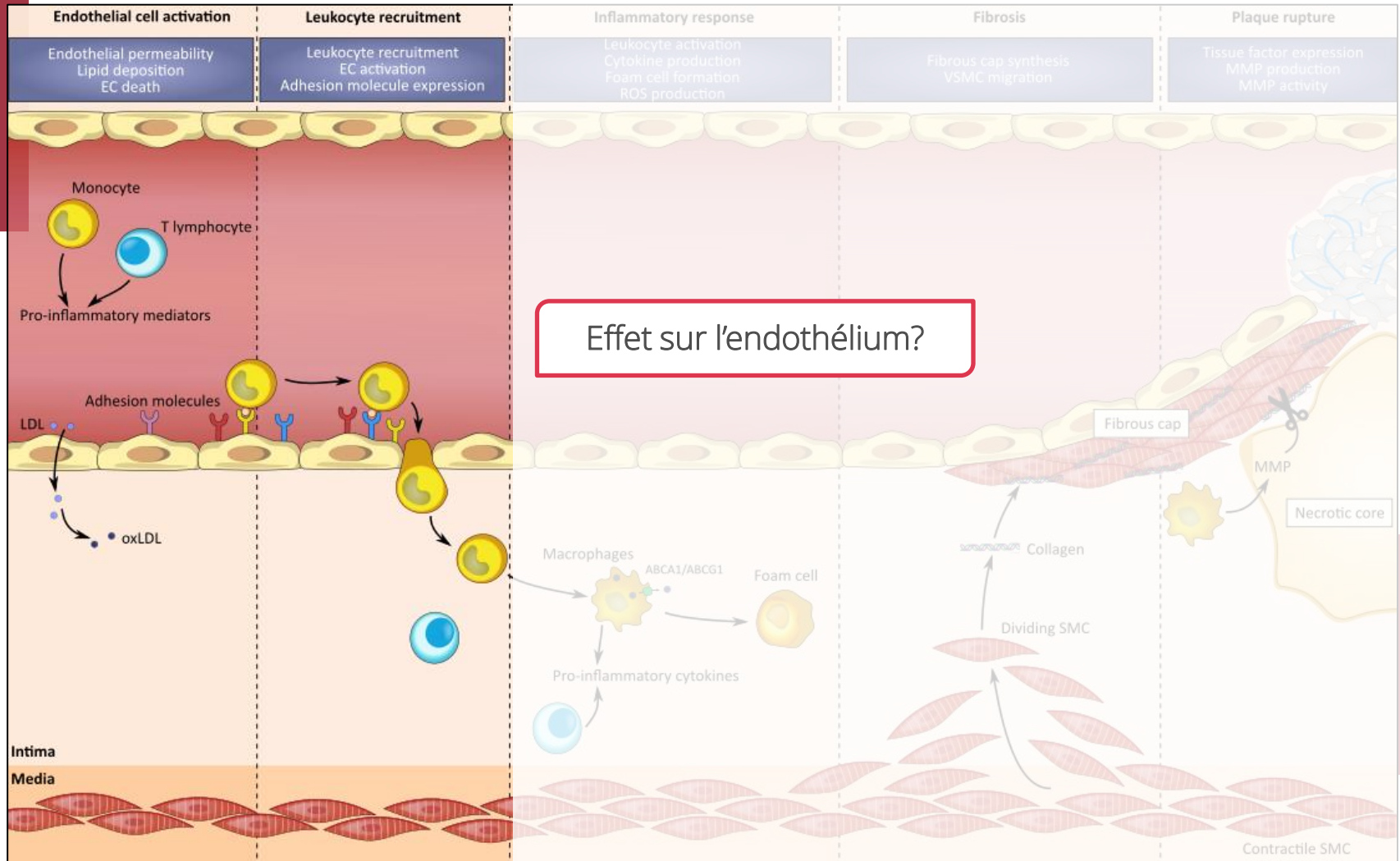
Impact sur l'athérosclérose

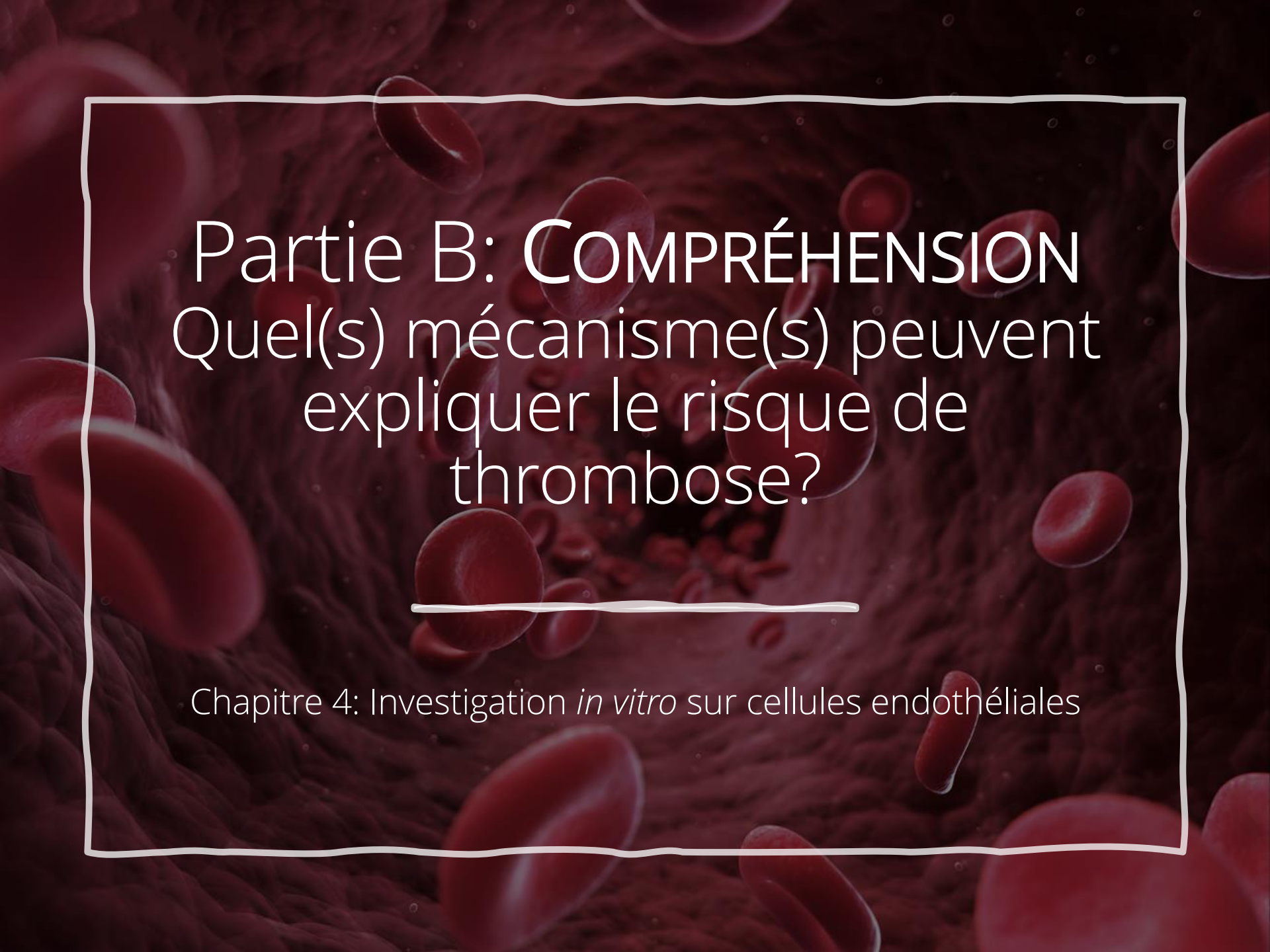


Rupture de la plaque
 Etude *in vitro* sur macrophages:

- Pas d'impact des TKIs sur la production et sur l'activité de MMPs (enzymes dégradant la plaque d'athérosclérose)

Impact sur l'athérosclérose





Partie B: COMPRÉHENSION

Quel(s) mécanisme(s) peuvent expliquer le risque de thrombose?

Chapitre 4: Investigation *in vitro* sur cellules endothéliales



Investigations *in vitro* : viabilité cellulaire

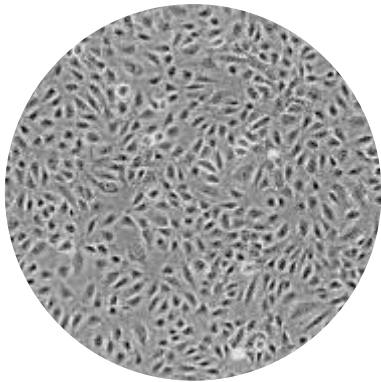
Culture des cellules

•HUVEC

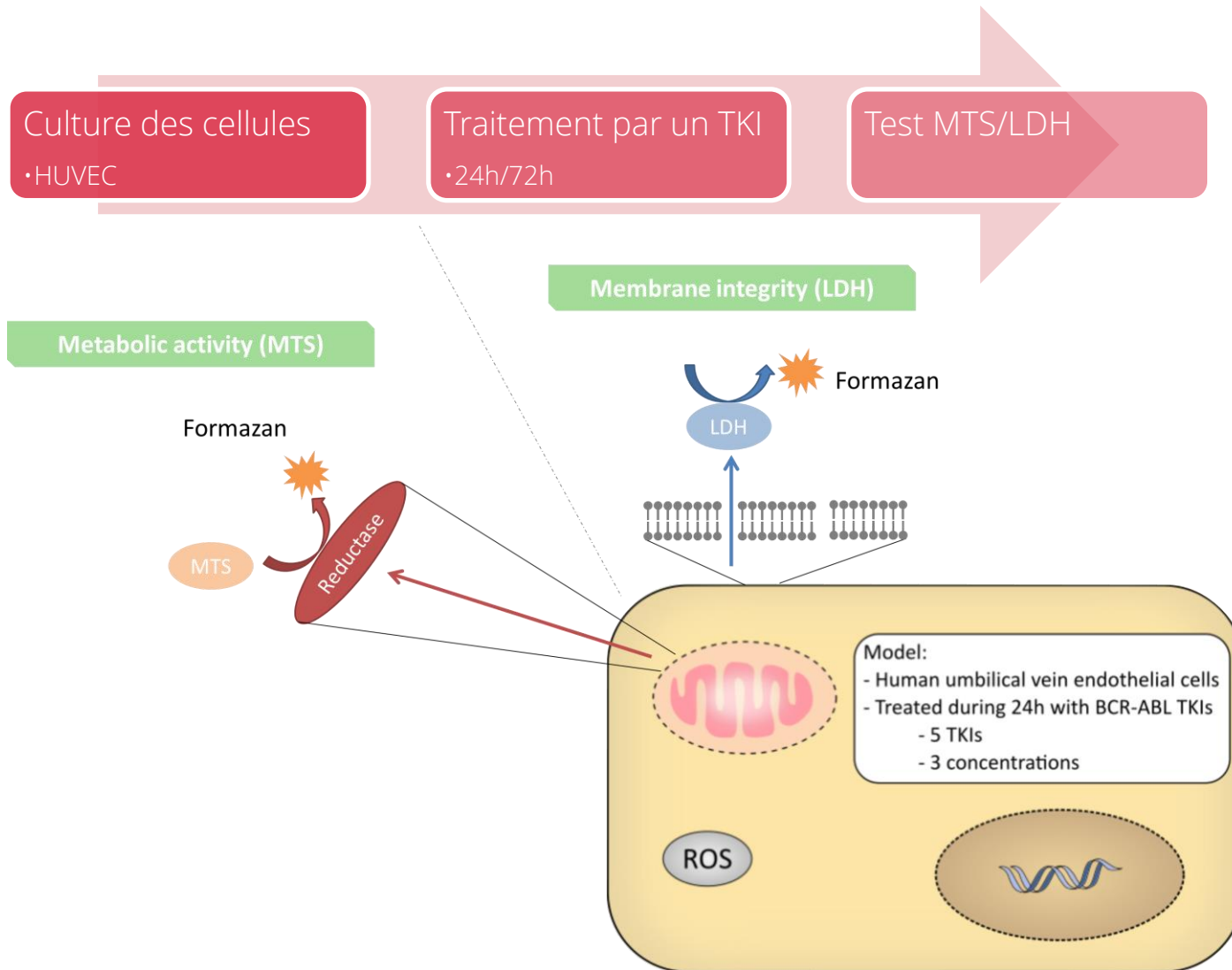
Traitement par un TKI

•24h/72h

Test MTS/LDH

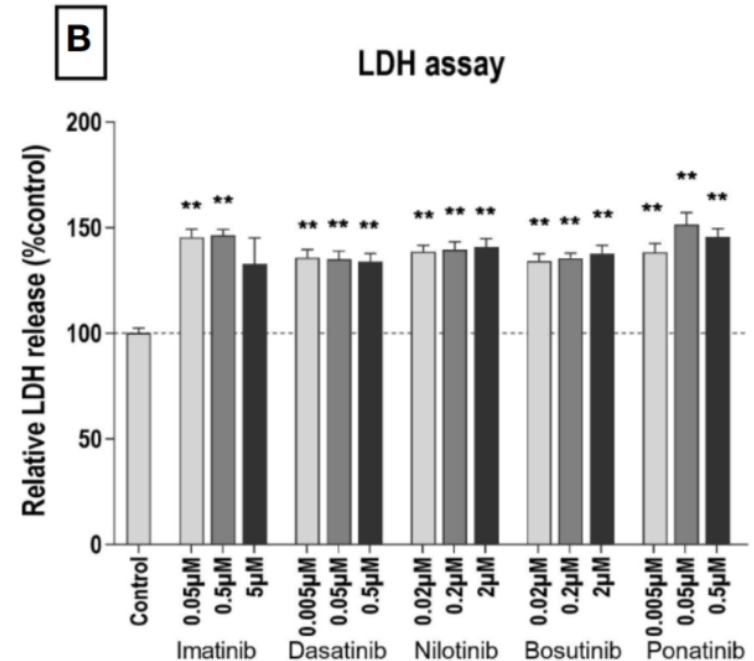
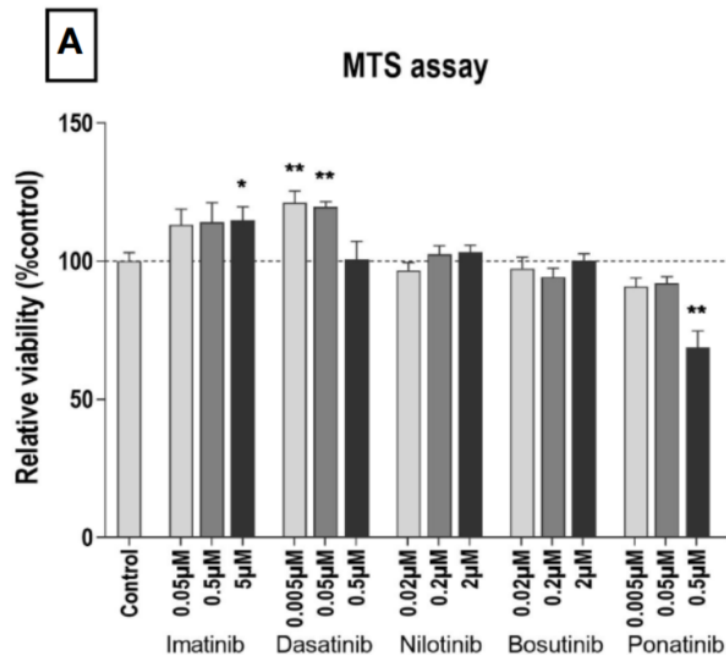


Investigations *in vitro* : viabilité cellulaire



Investigations *in vitro* : viabilité cellulaire

Après 72h de traitement



Statistique

N=9

Moyenne ± s.d.

Test: Wilcoxon signed rank (sample vs ctl)



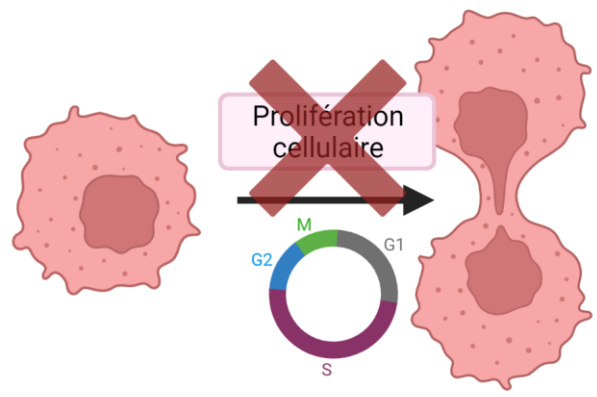
Investigations *in vitro* : viabilité cellulaire – quel mécanisme?



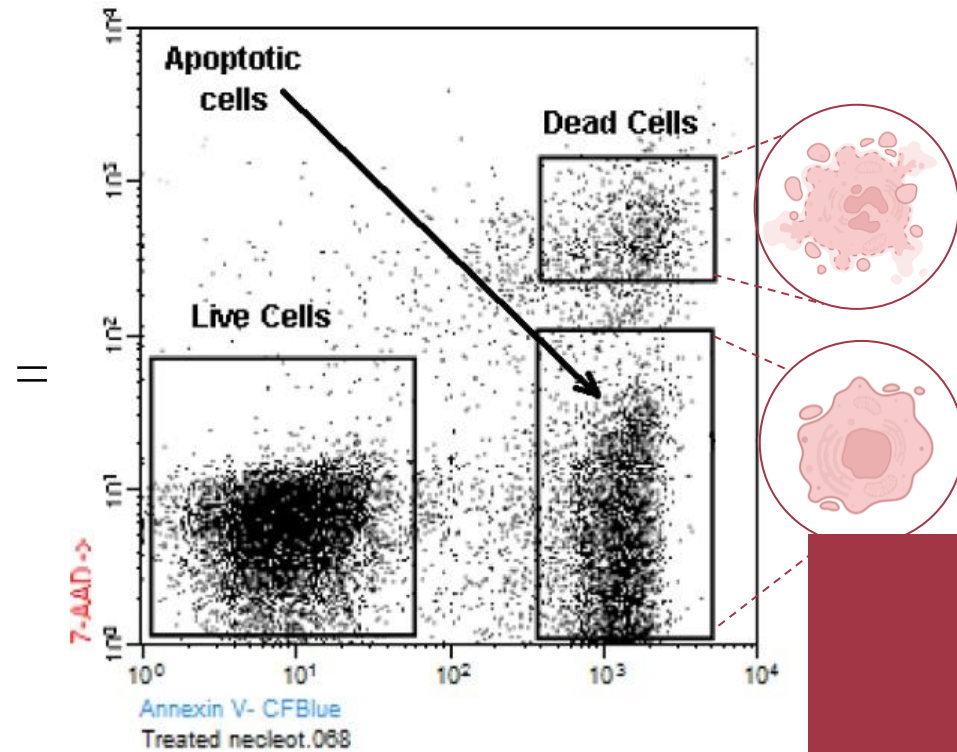
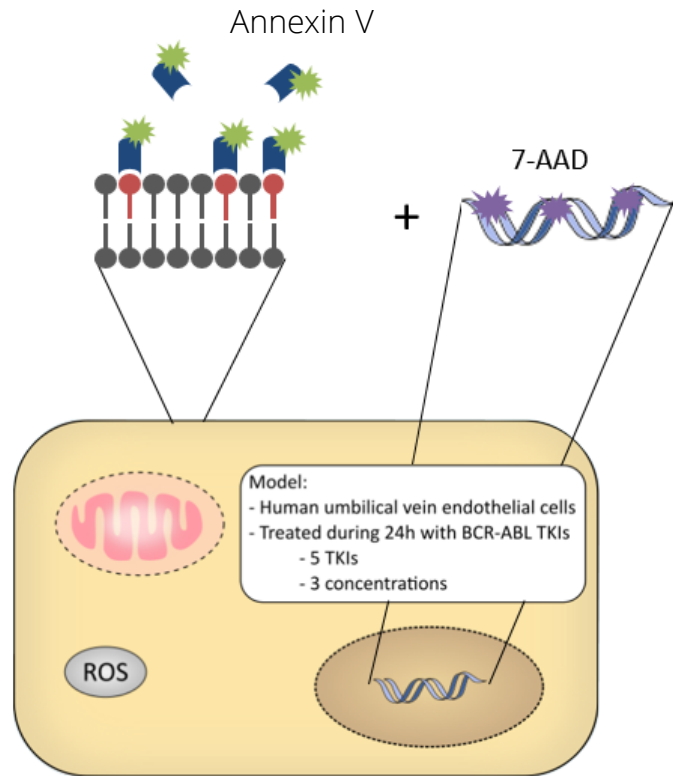
Apoptose



Nécrose



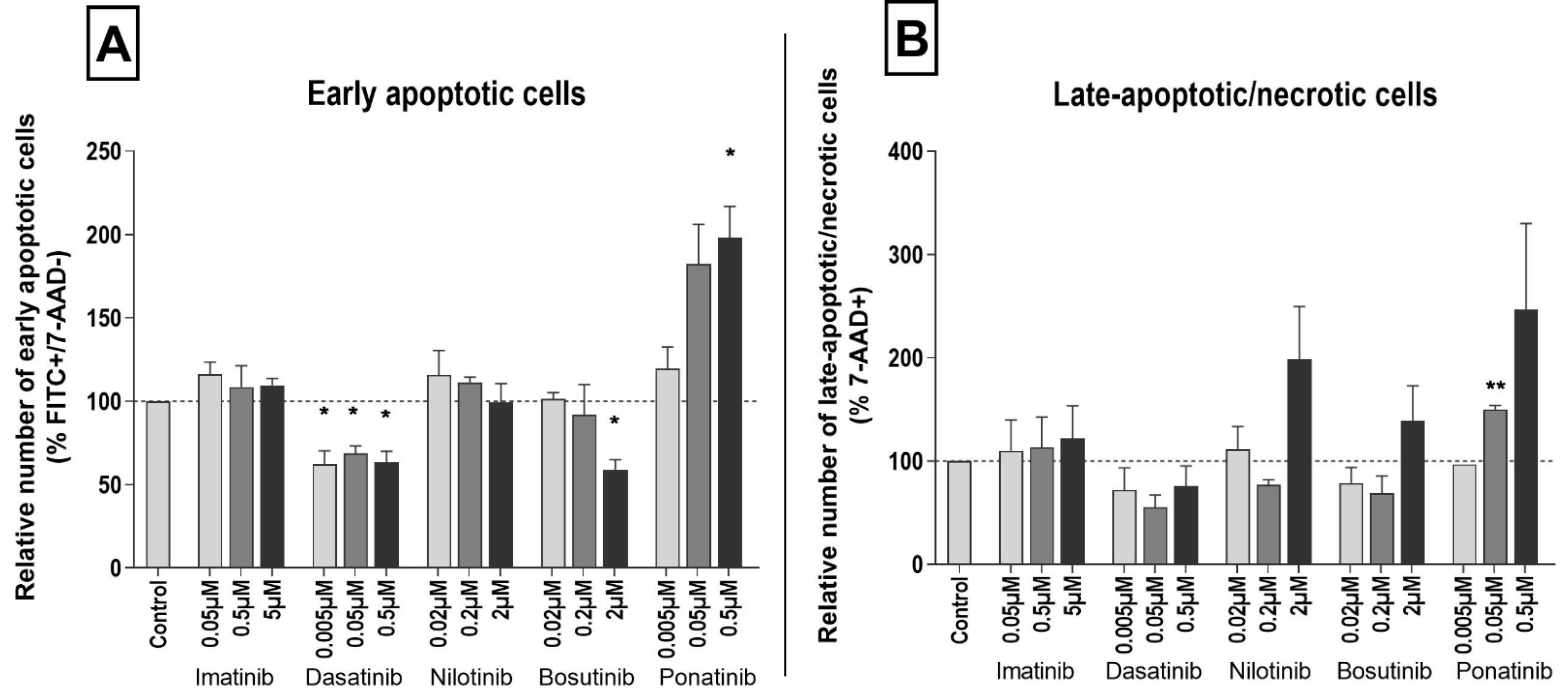
Investigations *in vitro* : viabilité cellulaire – apoptose et nécrose



<https://www.abcam.com/annexin-v-cf-blue-7-aad-apoptosis-staining--detection-kit-ab214663.html>

Investigations *in vitro* : viabilité cellulaire – apoptose et nécrose

Après 72h de traitement



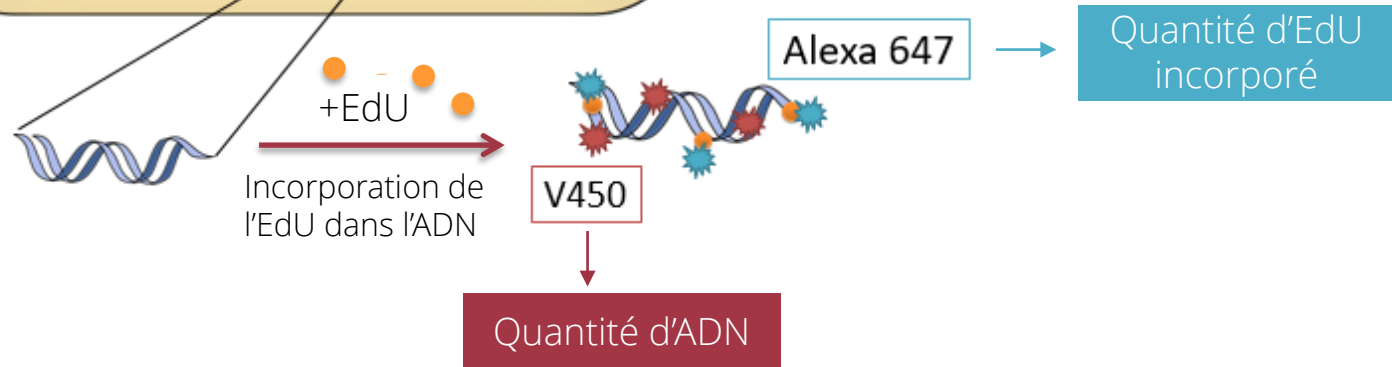
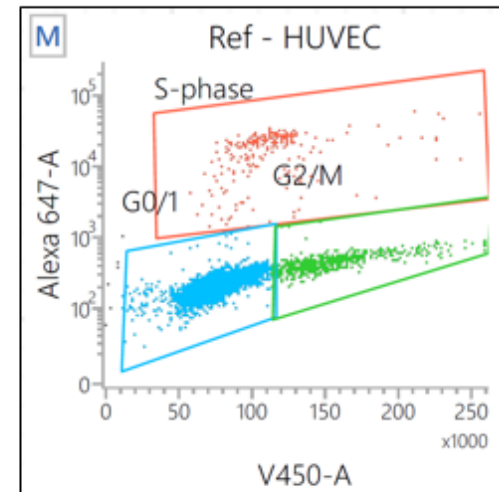
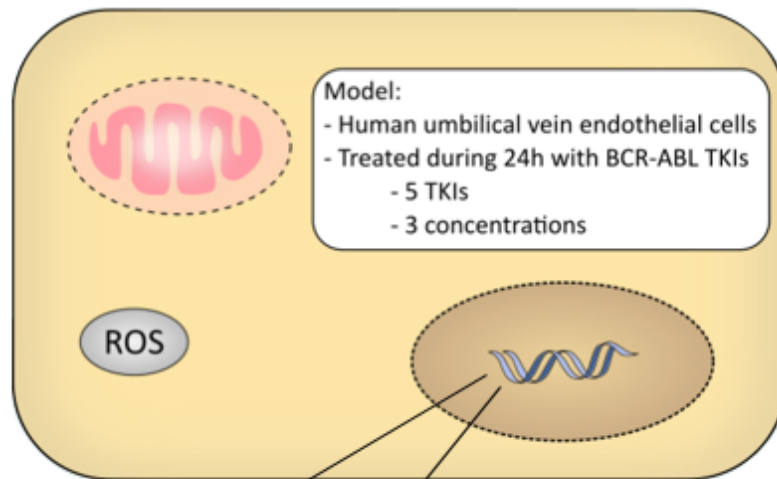
Statistique

N=3

Moyenne \pm s.d.

Test t de Student (sample vs ctrl)

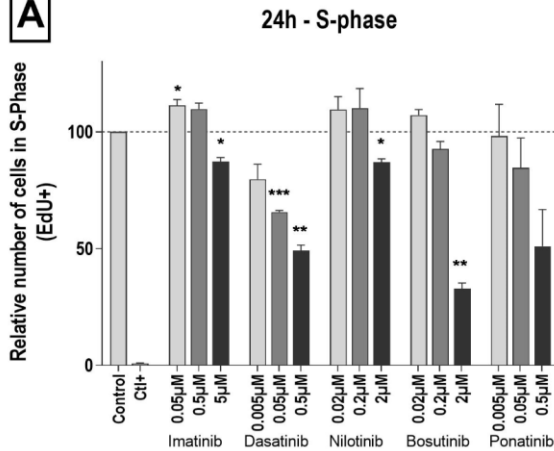
Investigations *in vitro* : prolifération cellulaire



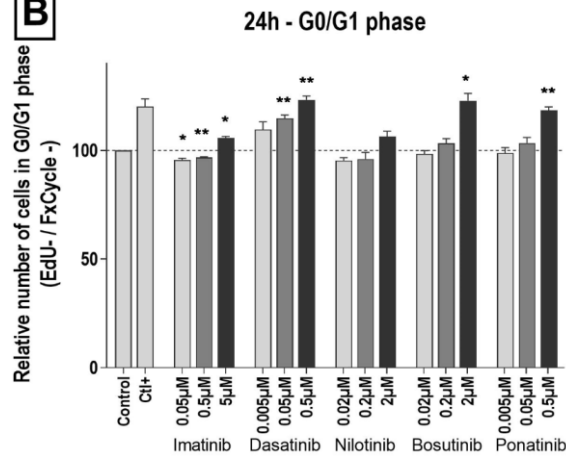
Investigations *in vitro* : prolifération cellulaire

Après 24h de traitement

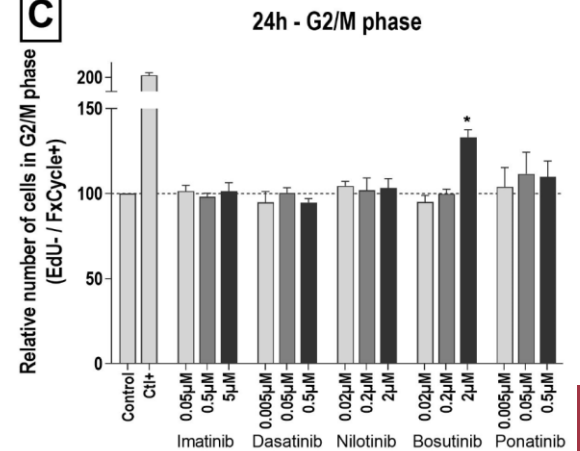
A



B



C



Statistique

N=3
Moyenne ± s.d.
Test t de Student (sample vs ctl)

Investigations *in vitro* : conclusions

Ponatinib

- Induit l'apoptose et la nécrose

Dasatinib

- Diminue la prolifération cellulaire et retarde la cicatrisation d'une blessure

Bosutinib

- Pas de dommage cellulaire fatal
- A haute concentration (2 μ M), présente un profil proche de celui du dasatinib (inhibition de la prolifération et retard de cicatrisation)

Nilotinib

- Pas de dommage cellulaire fatal
- Diminue la prolifération cellulaire mais ne retarde pas la cicatrisation d'une blessure
- Autre mécanisme qu'un effet endothélial?

Imatinib

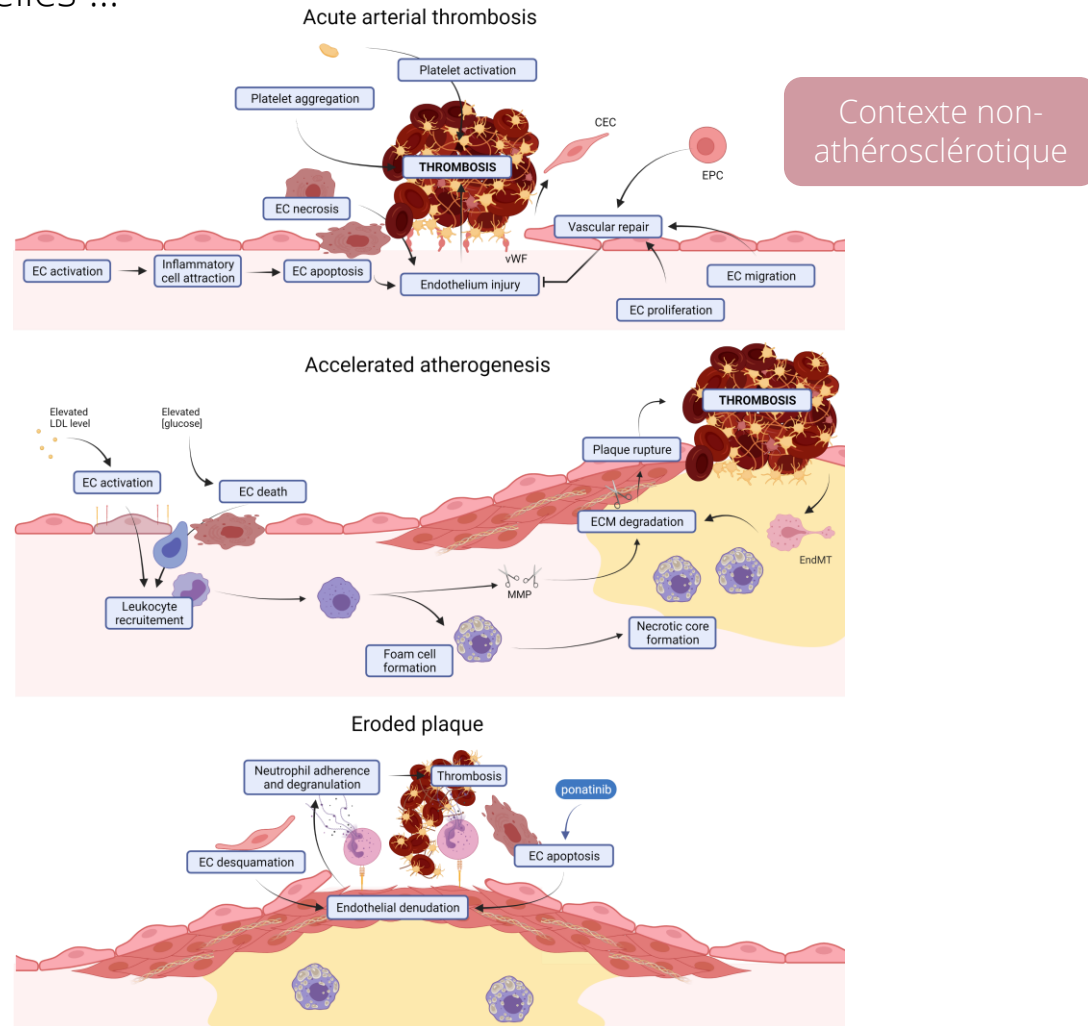
- Pas de dommage cellulaire fatal
- Diminue la prolifération cellulaire mais ne retarde pas la cicatrisation d'une blessure

A microscopic view of a blood vessel filled with red blood cells. The cells are shown in various orientations, some appearing as bright red discs and others as darker, more elongated shapes. The vessel walls are visible as a textured, reddish-brown surface. The overall scene is dimly lit, with the red blood cells being the primary source of light.

Perspectives et conclusions

Conclusions mécanistiques

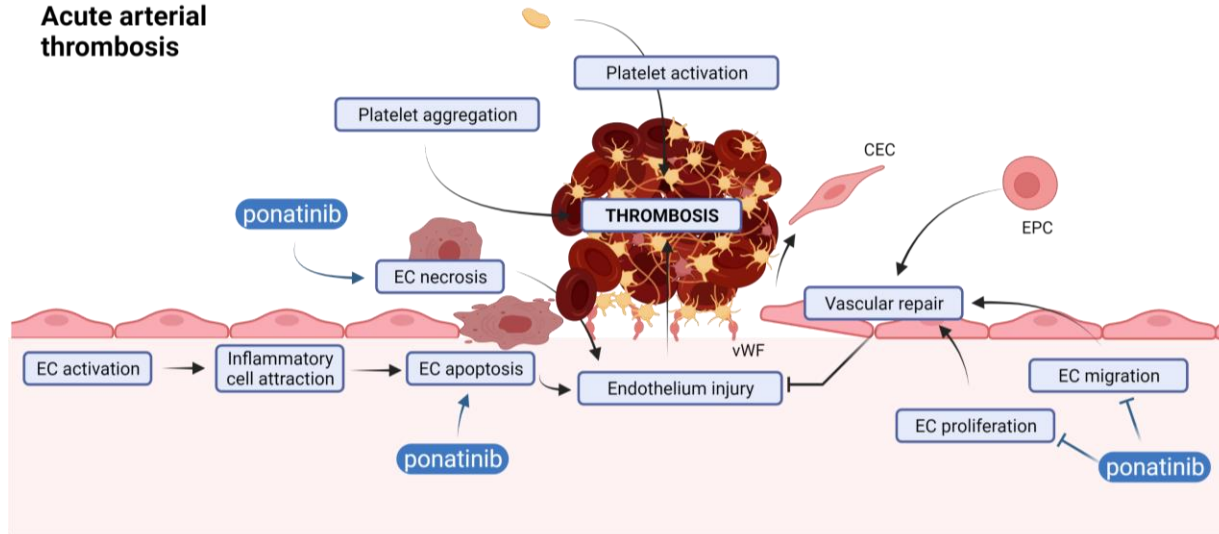
Les cellules endothéliales sont impliquées de différentes manières dans les occlusions artérielles ...



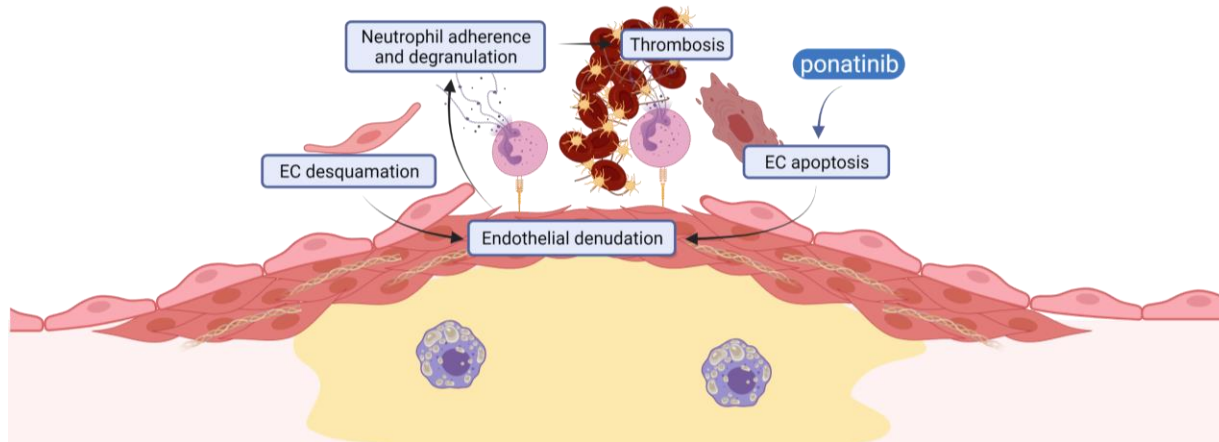


Conclusions mécanistiques: ponatinib

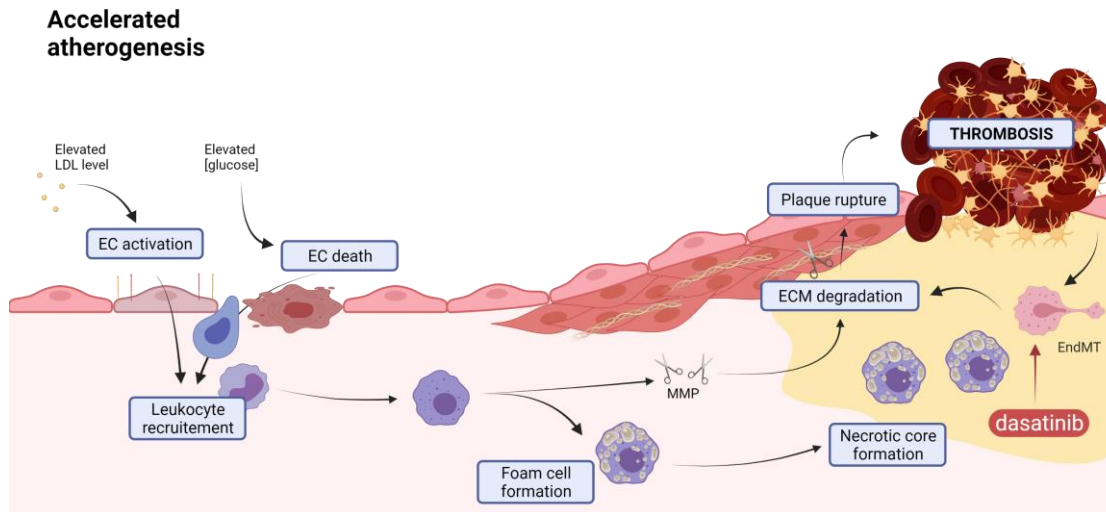
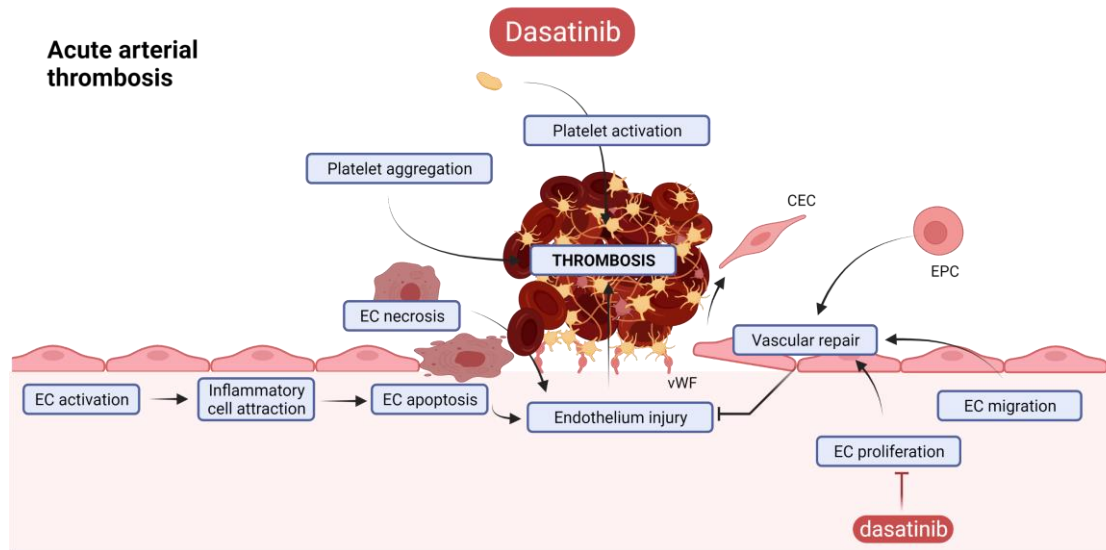
Acute arterial thrombosis



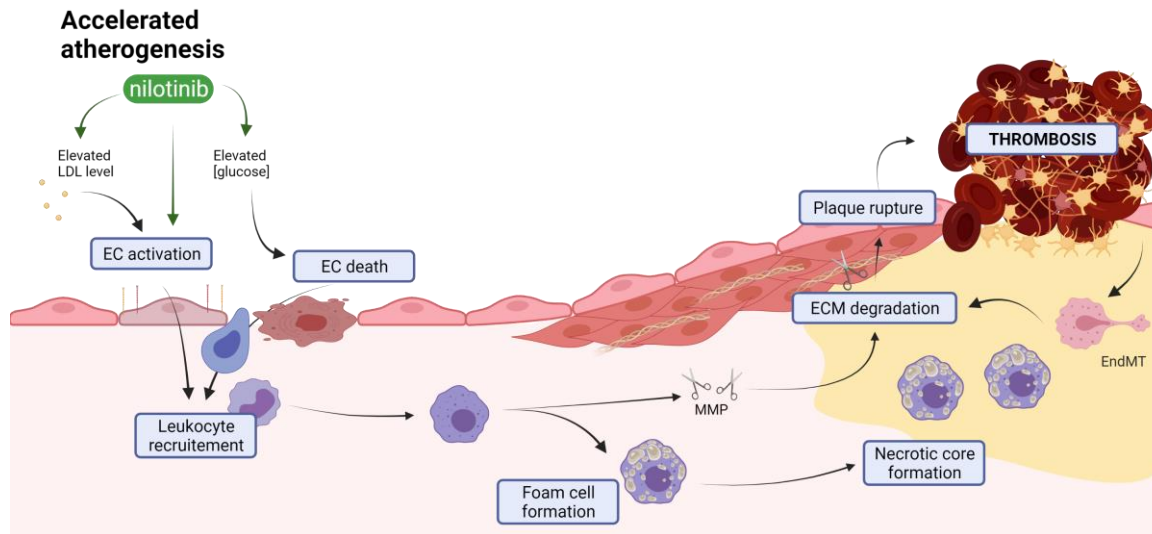
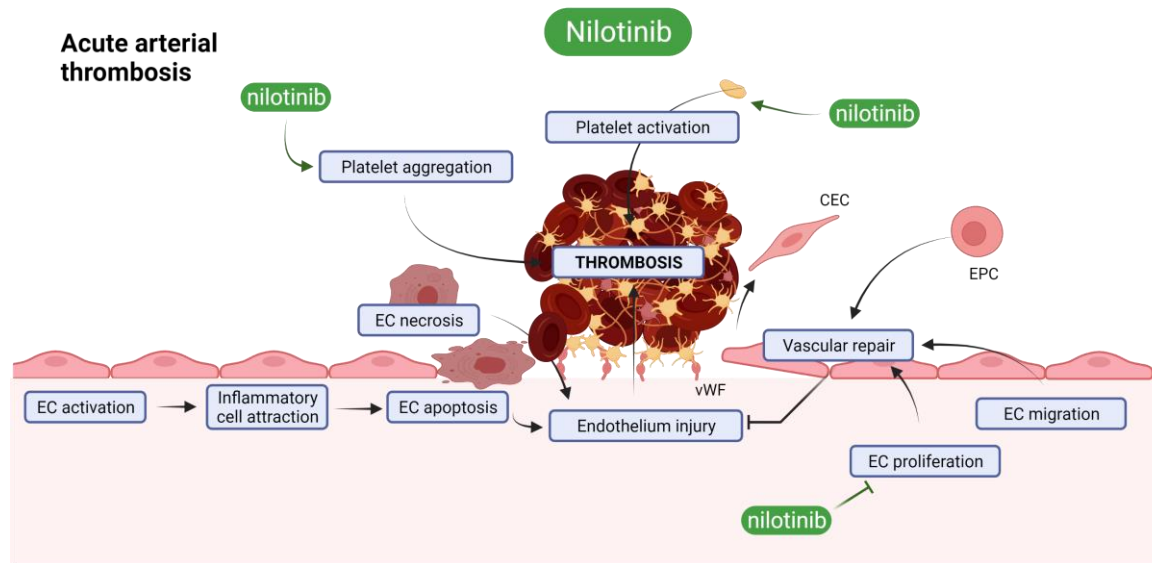
Eroded plaque



Conclusions mécanistiques: dasatinib



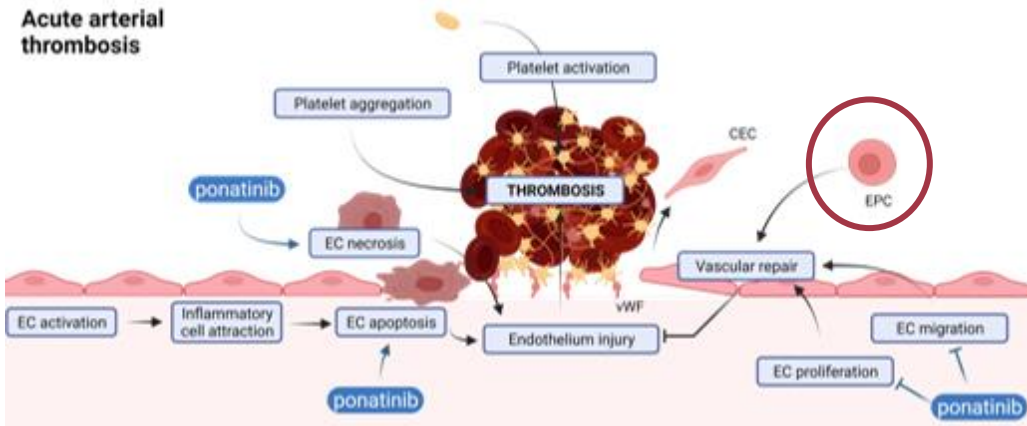
Conclusions mécanistiques: nilotinib



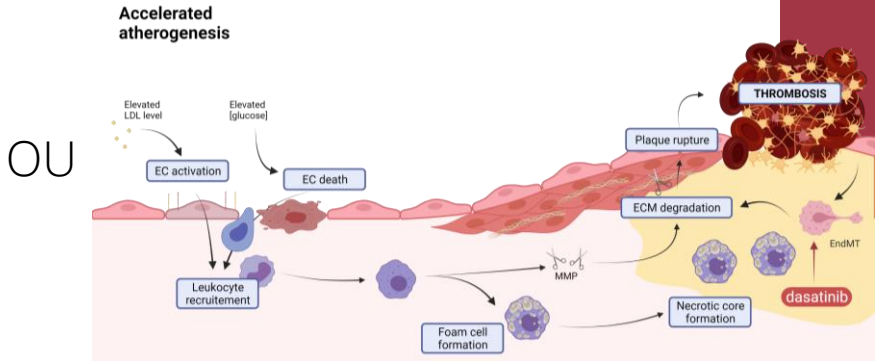
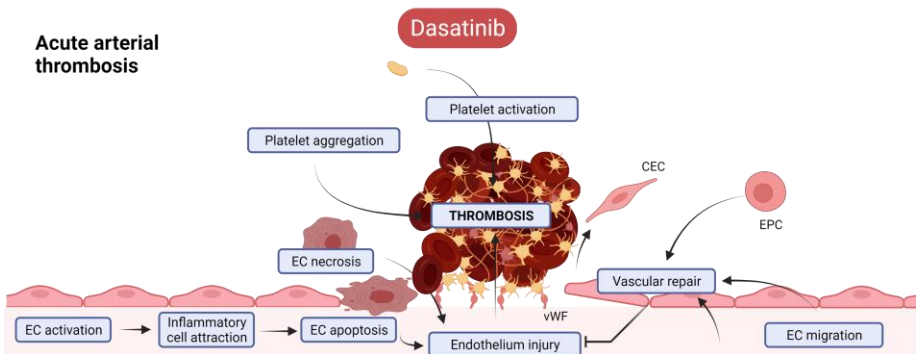


Perspectives

- Impact of BCR-ABL TKIs sur les cellules endothéliales progénitrices



- Faire une discrimination entre les thromboses artérielles qui surviennent dans un contexte athérosclérotique et les thromboses artérielles aiguës
- Technique d'imagerie intravasculaire





Et pour les patients?

- Identification des patients les plus susceptibles de développer une occlusion artérielle
 - Systèmes de score « classiques » (ex: score de risque de Framingham)
 - D'autres biomarqueurs qui reflèteraient mieux la pathophysiologie des occlusions artérielles induites par les TKIs?
 - Cellules endothéliales circulantes?
 - Microparticules endothéliales?
- Identification des patients les plus susceptibles de ne pas bien répondre à l'imatinib



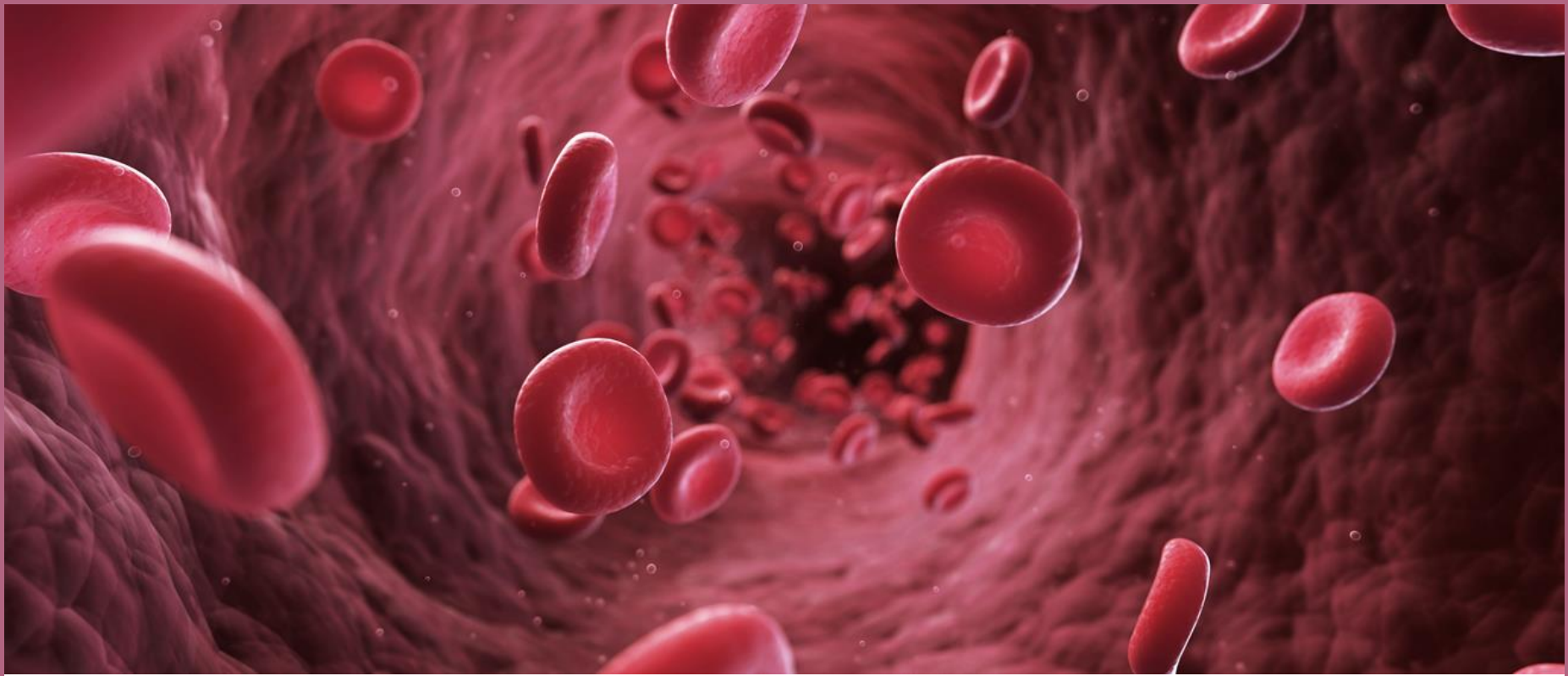
Toxicité vasculaire induite par les médicaments

- Pas spécifique aux TKIs ciblant BCR-ABL
 - Herrmann et al. (2020) ont identifié une toxicité vasculaire avec 18 TKIs utilisés sur le marché (intelligence artificielle)
- Difficulté à mettre en évidence les toxicités vasculaires induites par des médicaments durant son développement
 - Majoritairement: rapport par des observations post-marketing
 - Problème important à tout niveau (patients, professionnels de la santé, industries pharmaceutiques ...)
 - Manque d'investigations au niveau vasculaire durant le développement préclinique (avant les essais cliniques)



Conclusions

- Identification du risque d'occlusion artérielle avec 3 des TKIs de 2^{ème} et 3^{ème} générations par des méta-analyses
- Impacts différents sur les cellules endothéliales
 - Ponatinib: hautement toxique pour les cellules endothéliales. Pourrait induire une thrombose artérielle aigüe ou favoriser l'érosion de plaque athérosclérotique.
 - Dasatinib: affecte la réparation de l'endothélium.
 - Nilotinib: profil différent. Impact sur le métabolisme et sur les fonctions plaquettaires.
- Relevance clinique
 - Influence sur la gestion des toxicités vasculaires liées aux TKIs: sélection du traitement; monitoring vasculaire ...
 - Guide vers la sélection de biomarqueurs prédictifs: cellules endothéliales circulantes?



Merci!
