

Mise au point

Complications du traitement de la leucémie lymphoïde chronique par Campath-1H (alemtuzumab ou MabCampath®) et par flavopiridol

Complications of the treatment of Chronic lymphocytic leukemia by Campath-1H (alemtuzumab or MabCampath®) and by flavopiridol

M. Malphettes^{a,*}, V. Lévy^b

^a Service d'immunohématologie, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris, France

^b Centre d'investigations cliniques et Inserm U717, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris, France

Disponible sur internet le 01 août 2006

Résumé

Le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) évolue rapidement, avec l'apparition de nouveaux médicaments et de nouvelles associations thérapeutiques. Le Campath-1H (alemtuzumab) est un anticorps monoclonal reconnaissant l'antigène CD52, et dont l'action est principalement médiée par la cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante, mais aussi par l'activation du complément et par induction de l'apoptose. Le Campath est indiqué dans le traitement de la LLC en rechute ou réfractaire après fludarabine. Les complications les plus fréquentes sont infectieuses avec réactivation du CMV, infections à cocci Gram⁺ et herpes virus. Ces complications sont particulièrement observées chez les patients antérieurement lourdement traités et hypogammaglobulinémiques. Les prophylaxies contre le *Pneumocystis carinii* et l'herpès sont recommandées, ainsi que la surveillance régulière de la réactivation du CMV. Les symptômes généraux observés en cours de perfusion (fièvre, hypotension, éruption cutanée, nausée...) peuvent être sévères et contrôlés par une prémédication incluant les stéroïdes. La voie d'administration sous-cutanée semble mieux tolérée. Le flavopiridol, a récemment été testé dans la LLC, mais avec des premiers résultats décevants. © 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is rapidly evolving, with emerging new drugs and new therapeutic associations. Campath-1H (alemtuzumab) is a monoclonal antibody recognizing CD52 antigen, whose action is mainly mediated by ADCC (Antibody Dependant Cell Mediated Cytotoxicity) but also by complement activation and induction of apoptosis. Campath is approved in the treatment of relapsing–refractory CLL after fludarabine. The most frequent complications are infectious with frequent CMV, cocci Gram⁺ and herpes virus. These complications are especially observed in heavily pre-treated hypogammaglobulinemic patients. *Pneumocystis carinii* and herpes prophylaxis are recommended, and monitoring of CMV viral load is essential. General symptoms (fever, hypotension, nausea, cutaneous eruption...) during the perfusion may be severe and can be controlled by premedication including steroids. Subcutaneous route of administration seems better tolerated. Flavopiridol, a CDK inhibitor, have recently been tested in CLL. Early developments were disappointing; however, spectacular responses have been recently observed with new modalities of administration but with severe tumor lysis syndromes, which are exceptional in this disease. © 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Infection à CMV ; Pneumocystose ; Alemtuzumab ; Flavopiridol

Keywords: CMV infection; Pneumonia, *Pneumocystis carinii*; Alemtuzumab; Flavopiridol

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : marion.malphettes@sls.aphp.fr (M. Malphettes).

Après plusieurs décennies au cours desquelles la leucémie lymphoïde chronique (LLC) a été considérée comme une pathologie indolente, traitée, lorsque nécessaire, par des chimiothérapies orales peu toxiques et peu efficaces, cette pathologie est devenue depuis moins de dix ans un centre d'intérêt majeur de l'hématologie. En effet, on a vu émerger des travaux fondamentaux sur les mécanismes de la leucémogénèse, de nouveaux facteurs pronostiques, et surtout de nouveaux traitements, allant des anticorps monoclonaux à l'allogreffe, en passant par les nouvelles associations cytotoxiques. Nous passerons ici en revue les complications de deux traitements émergents de la LLC, le Campath-1H et le flavopiridol.

1. Le Campath-1H

Le Campath-1H est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG 1 qui reconnaît l'antigène CD52. Cet antigène est exprimé à la surface des lymphocytes B et des lymphocytes T, sur les cellules natural killer, les monocytes, les macrophages ainsi que sur les polynucléaires éosinophiles. Le Campath-1H entraîne la mort cellulaire par plusieurs mécanismes, principalement l'ADCC (*antibody dependant cell mediated cytotoxicity* — cytotoxicité cellulaire dépendant de l'anticorps) mais aussi la lyse par activation du complément et l'induction d'apoptose. Sa demi-vie est de 20 jours, éventuellement raccourcie en présence d'une forte masse tumorale exprimant le CD52 adsorbant l'anticorps. L'humanisation de l'anticorps diminue fortement le risque d'induction d'une réponse antiglobuline, sans l'éliminer puisque les sites de fixation à l'antigène, demeurent immunogéniques.

Le Campath-1H a été utilisé dès 1997 pour le traitement de la leucémie prolymphocytaire T [1]. Son efficacité dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques a été prouvée en 2002 par une étude multicentrique portant sur 93 patients présentant une maladie à un stade avancé réfractaire à la fludarabine [2]. Chez ces patients, le Campath-1H entraîne 33 % de réponse globale, allongeant la survie globale médiane à 16 mois et à 32 mois chez les répondeurs. La réponse se traduit par une correction des cytopénies, une disparition des signes généraux. L'efficacité sur le syndrome tumoral est dépendante de la taille des adénopathies, rarement complète lorsque les adénopathies excèdent 5 cm de diamètre. L'utilité du Campath-1H en combinaison avec d'autres chimiothérapies, ou en consolidation après chimiothérapie est en cours d'évaluation.

En première intention, l'usage du Campath est actuellement réservé aux LLC de mauvais pronostic s'accompagnant d'anomalies cytogénétiques (délétion 17p³).

Plus rarement, le Campath-1H est utilisé comme immunosuppresseur en transplantation et dans certaines maladies auto-immunes (sclérose en plaques).

1.1. Complications infectieuses

Le traitement par Campath est suivi d'une déplétion prolongée en lymphocytes T et B matures ainsi qu'en cellules natural-killer et en monocytes. [3] La majorité des patients traités développe en deux à quatre semaines un déficit lymphocytaire qui

peut persister plus d'un an. [4,5] L'immunité humorale n'est pas modifiée, comme en témoigne la stabilité du taux des immunoglobulines après traitement. [2] Dans une étude sur la reconstitution de l'immunité cellulaire réalisée sur 23 patients traités en première ligne par Campath pour une leucémie lymphoïde chronique, le taux médian de lymphocytes T CD4 et CD8 périphériques restait diminué de 25 % pendant les neuf mois suivant la fin du traitement. [6] Le Campath-1H peut entraîner une neutropénie qui peut être aggravée par un traitement par gancyclovir. Un tiers des patients développe une neutropénie à moins de 500 polynucléaires neutrophiles/mm³. Cette neutropénie survient vers la quatrième semaine de traitement et récupère en deux semaines après suspension des injections de Campath-1H.

Cet effet délétère du Campath-1H s'ajoute fréquemment à un état d'immunodépression cellulaire préexistant. De fait, la leucémie lymphoïde chronique s'accompagne d'un déficit de l'immunité cellulaire acquis en dehors de tout traitement. [7] Ce déficit de l'immunité cellulaire peut s'exprimer par la survenue d'infections opportunistes chez des patients peu ou pas traités pour leur leucémie lymphoïde chronique. Par ailleurs, indépendamment du stade de la maladie, il existe souvent une hypogammaglobulinémie responsable d'un déficit de l'immunité humorale. Enfin, l'infiltration médullaire peut entraîner une neutropénie majorant encore le risque infectieux.

Par ailleurs, les traitements antérieurs au Campath-1H, génèrent fréquemment un défaut profond et durable de l'immunité cellulaire.

Les traitements par analogue des purines (fludarabine) entraînent une myélosuppression associée à une lymphopénie profonde. Des infections à bacilles Gram positif et à herpès virus sont observées plus fréquemment qu'avec les thérapeutiques conventionnelles (chlorambucil). [8] Le risque infectieux est d'autant plus important que la maladie est résistante ou seulement partiellement sensible à la fludarabine. [9] Sur 27 patients présentant une maladie résistante à la fludarabine, 24 (89 %) ont développé une infection sévère survenant dans une médiane de quatre mois après le début de la résistance à la fludarabine, en l'absence de tout autre traitement de l'hémopathie. En dehors des infections bactériennes communes, on notait la survenue d'infections à bactéries atypiques ainsi que d'infections virales.

L'adjonction d'anticorps monoclonal anti-B (rituximab) aux analogues des purines ne semble pas accroître le risque des infections précoces ou retardées [10,11].

Les premières études, utilisant le Campath-1H chez des patients présentant une LLC réfractaire à la fludarabine, rapportent des taux d'infections de l'ordre de 40 %. [2,12] Depuis, seule une étude s'est intéressée à des patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Sur 23 patients, seuls deux (8,7 %) ont présenté une infection sur une période de surveillance de 24 mois. [3] L'essentiel des études publiées sur le Campath-1H dans le traitement de la LLC incluent des patients préalablement traités par analogues des purines ou agents alkylants. Chez ces patients prétraités, les taux d'infections varient de 23 à 79 % (détail des infections dans le Tableau 1). Comme cela avait été noté pour les analogues des purines, le risque infec-

teux est inversement corrélé à la réponse hématologique. Dans la plus importante étude, [2] les non-répondeurs au Campath-1H ont un risque augmenté d'infections sévères de 36 vs 10 % chez les répondeurs ($p < 0,01$).

Ces infections sont dominées par les infections bactériennes et les infections par les virus du groupe herpes. Les infections opportunistes comme la pneumocystose, la tuberculose et les infections fongiques sont plus rares (prophylaxies fréquentes) (Tableau 1). L'infection opportuniste la plus fréquente est la réactivation du cytomégalovirus (CMV). L'intérêt d'un traitement prophylactique est controversé en raison de la toxicité hématologique du gancyclovir. Une surveillance hebdomadaire de la charge virale CMV est recommandée et un traitement d'attaque antiviral (foscavir ou gancyclovir) d'une à trois semaines sera débuté chez les patients symptomatiques (fièvre) avec une charge virale CMV positive. Les injections de Campath-1H sont interrompues jusqu'au contrôle de la maladie virale. D'autres infections virales sévères ont été rapportées, incluant adénovirus et molluscum contagiosum. Des maladies reliées au virus d'Epstein-Barr (hémophagocytose, lymphome à grandes cellules) ont également été décrites. La possibilité d'une infection par HHV6 ou parvovirus devra être envisagée chez les patients présentant une pancytopenie ou une érythroblastopénie.

La majorité des infections surviennent au cours des trois mois suivant le début du traitement, néanmoins, certaines infections ont été rapportées plus de 180 jours après le traitement (tuberculose, aspergillose invasive).

Une prophylaxie de la pneumocystose par triméthoprime-sulfaméthoxazole et des infections herpétiques par Zélitrex®

Tableau 1

Infections observées dans les études cliniques sur le Campath-1H dans la LLC (nombre de patients = 219) et les lymphomes T périphériques (nombre de patients = 129)

Reported infection type	LLC nombre (%)	CTCL nombre (%)
<i>Infections virales</i>	35 (44–7)	37 (43–0)
CMV	24	23
HSV	7	6
VZV	2	4
HSV6	1	0
Parvovirus	0	1
Influenza	1	1
<i>Infections bactériennes</i>	29 (34–1)	28 (39–5)
Septicémie	16	17
Pneumonie	11	5
Méningite	1 (listeria)	0
Tuberculose	1	2 (un miliaire)
Cellulite	0	4
<i>Infections fongiques et parasitaires</i>	18 (21–1)	15 (17–5)
PCP	7	2
Aspergillose	7	7
Candidose systémique	2	2
Zygomycose	1	1
Cryptococcose	1 (pneumonie)	1 (méningite)
Fusarium	0	1
Scedosporium	0	1
<i>Total</i>	82	80

CMV, cytomégalovirus ; HSV, herpes simplex virus ; VZV, varicella-zoster virus ; PCP, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*.

est recommandée dès le début du traitement, à maintenir pour un minimum de deux mois après la dernière dose de Campath-1H, ou bien jusqu'à ce que le taux des lymphocytes T CD4 ait dépassé le seuil de 200/mm³.

1.2. Complications non infectieuses

Classiquement, après une escalade de dose initiale s'étalant sur une semaine, 30 milligrammes de Campath sont administrés trois fois par semaine jusqu'à l'obtention de la meilleure réponse, sans dépasser 12 semaines. Cette administration fractionnée a été choisie pour minimiser l'intensité des réactions lors de l'administration. En effet, la voie veineuse s'accompagne fréquemment de réactions lors de la perfusion, incluant fièvre, frissons, dyspnée, hypotension, nausées, vomissements et éruption cutanée. Habituellement de grades 1 à 2, ces réactions peuvent se révéler plus sévères. Dans l'étude de Keating et al. de 2002, [2] sur 93 patients traités, 11 patients ont présenté une dyspnée grade 3–4, deux patients une hypoxie sévère et deux patients une hypotension grade 3–4. Ces effets secondaires sont attribués à un relargage de cytokines (TNF α , IFN γ et IL6) secondaire à la fixation du segment Fc du Campath-1H au CD16 (FC γ RIII) des cellules NK⁴. Ils peuvent être atténués par une prémédication comprenant paracétamol, dexchlorphéniramine et prednisone. L'intensité de ces effets secondaires tend également à s'atténuer après plusieurs perfusions. L'administration par voie sous-cutanée offre une tolérance immédiate bien supérieure pour une efficacité comparable. Le Campath-1H peut entraîner des thrombopénies dont le mécanisme n'est pas clair. Celles-ci surviennent dès la deuxième semaine du traitement. Elles imposent l'interruption temporaire du traitement jusqu'à récupération hématologique. Sept cas de complications cardiovasculaires ont été rapportés. [13] Ces complications (fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive avec effondrement de la fraction d'éjection, infarctus du myocarde, syndrome de fuite capillaire) n'ont été décrites que chez des patients traités pour une hémopathie lymphoïde T. Elles surviennent dans un délai variable par rapport au début du traitement. Aucun patient ne présentant d'antécédent cardiaque, ces complications ont été imputées au Campath-1H, d'autant qu'elles ont régressé à l'arrêt du traitement. Elles pourraient correspondre à un « toxic stunning » du myocarde (dysfonctionnement temporaire du myocarde sans infarctus) secondaire à un spasme coronarien déclenché par le relargage de cytokines. Ce phénomène pourrait être éventuellement favorisé par la présence de lymphocytes tumoraux dans le myocarde, comme cela a été décrit dans le mycosis fungoïde. L'hypothèse d'une myocardite virale n'a pas été retenue, les prélèvements virologiques étant revenus négatifs, et une biopsie myocardique n'ayant pas montré de myocardite. Enfin, une action directe du Campath-1H est peu probable, le CD52 n'étant pas exprimé par les myocytes.

Pour mémoire, l'immunodépression profonde expose à un risque de maladie du « greffon » contre l'hôte en cas de transfusion. On utilisera donc des produits sanguins irradiés.

2. Le flavopiridol

Le flavopiridol est le premier inhibiteur de cdk (*cyclin-dependent-kinase*) à parvenir au stade des essais cliniques. Les cdk sont une famille d'enzymes centrales dans la machinerie cellulaire, intervenant dans le contrôle de la progression dans le cycle cellulaire et dans la régulation de la transcription de l'ARN. [14] Le flavopiridol est une flavone capable d'inhiber l'activité de plusieurs cdk (cdk1, cdk2, cdk4, cdk6 et 7). Son mécanisme d'action principal entraîne un arrêt du cycle cellulaire en G1 et G2. Le médicament a bénéficié d'un développement encore en cours dans le domaine des tumeurs solides.

2.1. Études précliniques dans la LLC

Plusieurs études ont montré la capacité du flavopiridol à induire l'apoptose des cellules de lignées de LLC et dans des LLC humaines *in vitro* à des concentrations atteignables *in vivo*, et cela de façon indépendante du statut p-53. Le mécanisme d'action précis du médicament aboutissant à l'apoptose n'est pas encore totalement éclairci. Dans le modèle LLC, le flavopiridol entraîne une diminution d'expression des protéines antiapoptotiques telles que bcl-2.

Dans les modèles de xénogreffes sur souris SCID, le flavopiridol entraîne une apoptose dépendant des modalités d'administration et de la dose. Une perfusion continue sur une durée de 72 heures permet d'atteindre des taux plasmatiques dépassant l'IC50 de la plupart des lignées cellulaires humaines.

2.2. Études cliniques dans la LLC

La plupart des schémas d'administration ont été inspirés des études de phase I réalisées dans les tumeurs solides, allant de la perfusion continue sur 24 à 72 heures, et en bolus sur une heure [15]

Une première étude de phase I–II a été réalisée en 2005 chez deux cohortes de 13 patients, recevant le médicament en perfusion continue sur 24 heures toutes les deux semaines [16]. La deuxième cohorte de patients entrainait dans une étude d'escalade de dose. Les 26 patients étaient en phase avancée de la maladie. Aucune réponse (complète ou partielle) n'a été observée en utilisant ce schéma d'administration. La toxicité était limitée. Une deuxième étude séquentielle de phase II analysait l'intérêt d'une perfusion continue sur 72 heures vs un bolus quotidien. Les seules réponses observées l'ont été chez les patients traités en bolus, au prix d'une toxicité acceptable (fatigue, myélosuppression, diarrhée) [15]. Enfin, l'administration du flavopiridol en bolus sur 30 minutes suivi d'une perfusion de quatre heures a récemment permis d'observer une réelle activité antitumorale au prix de syndromes de lyses particulièrement sévères [17], les syndromes de lyses étant, par ailleurs, exceptionnels dans cette pathologie.

3. Conclusion

Le Campath ne fait partie de l'arsenal thérapeutique de la LLC que depuis peu, cela au prix d'une toxicité infectieuse

non négligeable. Son indication est actuellement réservée en deuxième ligne thérapeutique [18]. Cependant, il est possiblement amené à être utilisé chez les patients au pronostic initialement défavorable, dans le cadre d'essais coopératifs, dès la première ligne en association avec la fludarabine, voire le cyclophosphamide ; ces associations laissent entrevoir une morbidité infectieuse croissante. Le flavopiridol, bien que développé depuis 1998, vient seulement de montrer une certaine activité clinique dans la LLC, cela au prix d'une toxicité majeure. Les développements ultérieurs du médicament devraient se faire en association avec les traitements plus conventionnels de la LLC [19,20].

Références

- [1] Pawson R, Dyer MJ, Barge R, Matutes F, Thornton PD, Emmett E, et al. Treatment of T-cell prolymphocytic leukemia with human CD52 antibody. *J Clin Oncol* 1997;15:2667–72.
- [2] Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet J-L, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554–61.
- [3] Lundin J, Kimby E, Björkholm M, Broliden PA, Celsing F, Hjalmar V, et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002;100:768–73.
- [4] Dearden CE, Matutes E, Cazin B, Tjønnfjord GE, Parreira A, Nomdedeu B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with Campath-1H. *Blood* 2001;98:1721–6.
- [5] Rawstron AC, Kennedy B, Moreton P, Dickinson AJ, Cullen MJ, Richards SJ, et al. Early prediction of outcome and response to alemtuzumab therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2004;103:2027–31.
- [6] Lundin J, Porwit-MacDonald A, Rossmann ED, Karlsson C, Edman P, Rezvany MR, et al. Cellular immune reconstitution after subcutaneous alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody, Campath-1H) treatment as first-line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia* 2004;18:484–90.
- [7] Scrivener S, Goddard RV, Kaminski ER, Prentice AG. Abnormal T-cell function in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44:383–9.
- [8] Morrison VA. Update on prophylaxis and therapy of infection in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001;1:84–90.
- [9] Perkins JG, Flynn JM, Howard RS, Byrd JC. Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: implications for clinical trials in this patient population. *Cancer* 2002;94:2033–9.
- [10] Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4079–88.
- [11] Tam C, Seymour JF, Brown M, Campbell P, Scarlett J, Underhill C, et al. Early and late infectious consequences of adding rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with indolent lymphoid malignancies. *Haematologica* 2005;90:700–2.
- [12] Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, Cooper MR, Mitchell BS, Stadtmauer EA, et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol* 2002;20:3891–7.
- [13] Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004;103:3278–81.
- [14] Shapiro GI. Preclinical and clinical development of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol. *Clin Cancer Res* 2004;10:4270s–4275s.

- [15] Byrd JC, Peterson BL, Gabrilove J, Odenike OM, Grever MR, Rai K, et al. Treatment of relapsed chronic lymphocytic leukemia by 72-hour continuous infusion or 1-hour bolus infusion of flavopiridol: results from Cancer and Leukemia Group B study 19805. *Clin Cancer Res* 2005;11:4176–81.
- [16] Flinn IW, Byrd JC, Bartlett N, Kipps T, Gribben J, Thomas D, et al. Flavopiridol administered as a 24-hour continuous infusion in chronic lymphocytic leukemia lacks clinical activity. *Leuk Res* 2005;29:1253–7.
- [17] Moran ME. Successful management of hyperkalemia associated with tumor lysis syndrome in refractory chronic lymphocytic leukemia patients receiving flavopiridol on an active pharmacologically derived schedule. *Blood* 2005;106:2124.
- [18] Recommandations 2006 de la Société française d'hématologie concernant le bon usage.
- [19] du Campath-H1 (alemtuzumab : Mabcampath®) en hématologie - accessible à l'URL: http://sfh.hematologie.net/fr/telechargements/Bon_usage/Bon_Usage_Campath-H1.pdf.
- [20] Lin TS. Flavopiridol, fludarabine and rituximab is a highly active regimen in indolent b-cell lymphoproliferative disorders including mantle cell lymphoma. *Blood* 2005;106:944.