

Hématologie

● F. Bauduer*

L'édiction 2000 de l'ASCO, dans le domaine de l'hématologie, a fait une place prépondérante aux thérapeutiques par anticorps monoclonaux, couplés ou non à un radio-isotope, essentiellement dans le contexte des lymphomes. Malheureusement, il s'agit en général d'études portant sur de petits nombres de patients. En revanche, les résultats de larges essais sur la leucémie myéloïde chronique et sur la maladie de Hodgkin ont été communiqués. Ce résumé propose une sélection des travaux jugés les plus intéressants.

LYMPHOMES NON HODGKINIENS (LNH)

Les résultats préliminaires d'une étude de phase I-II concernant l'emploi du rituximab après autogreffe de cellules souches sanguines ont été rapportés. Vingt-quatre patients âgés de 28 à 70 ans (médiane : 52 ans) avec des LNH B CD20+ d'histologies diverses ont été inclus. Seuls quatre d'entre eux étaient en première rémission complète (RC1), les autres étant en RC2 (16 cas) ou en réponse partielle (4 cas). Le conditionnement comportait BCNU, étoposide et cyclophosphamide. Le rituximab était administré selon le schéma standard (4 injections hebdomadaires) de J42 à J63, puis de J180 à J191. Ce produit a été bien toléré, mais il a été noté une incidence anormalement élevée de neutropénies et une prolongation du délai de reconstitution des lymphocytes B. Ces deux éléments n'ont pas débouché sur un taux accru d'infections. Seuls trois patients ont rechuté, mais le recul est encore faible (entre 2 et 25 mois) (*abstr.* 195).

Une analyse rétrospective sur 37 patients a évalué l'utilisation du rituximab dans les rechutes de LNH B après autogreffe de moelle (ABMT). L'âge médian de cette population était de 48 ans, et les types histologiques incluaient les entités A, B, C ou D selon la *Working Formulation*. En cas de rechute après ABMT, le taux de réponse était de 62 % et la durée médiane de réponse de +13,4 mois. Ces résultats étaient meilleurs que ceux observés en l'absence d'antécédent d'ABMT (44 %, +11,6 mois). Il est à noter que le taux et la durée médiane de réponse étaient encore supérieurs en l'absence de traitement préalable post-ABMT (82 %, 17,1 mois versus 45 %, +9 mois) (*abstr.* 81). Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la place optimale du rituximab dans le contexte de l'ABMT. Ce travail n'a malheureusement porté que sur un petit nombre de patients, ce qui rend hasardeuses certaines corrélatons pronostiques rapportées par les auteurs.

* CH de la Côte basque, Bayonne.

Un traitement de première ligne par tositumomab (anticorps anti-CD20) marqué à l'I¹³¹ dans les lymphomes folliculaires a été pratiqué dans le cadre d'une étude monocentrique de phase II.

Les critères d'inclusion comprenaient des stades III-IV non préalablement traités, avec une maladie évaluable et une atteinte médullaire < 25 %. Les 76 patients évalués avaient les caractéristiques suivantes : âge médian 49 ans, stades III/IV 30 %/70 %, LDH élevées 31 %, atteinte médullaire 64 %, score IPI 1-2/3-5 79 %/21 %. Quatre-vingt-dix-sept pour cent de réponses objectives (76 % de RC) ont été obtenues, avec une négativation de bcl-2 en PCR dans 31 cas sur 40 (84 % des patients évaluables). Les rémissions cliniques et moléculaires ont été durables (médiane non atteinte à 3 ans). Ce traitement a été bien toléré, avec en particulier une hématotoxicité modérée, mais avec quelques cas de *flu-like syndrome* généralement associés à l'apparition d'anticorps anti-souris (HAMA), retrouvés chez 62 % des patients. Des essais comparatifs avec les approches conventionnelles sont nécessaires (*abstr.* 11).

Une immunothérapie anti-CD22 par épratuzumab a été testée dans une série de LNH par une équipe américaine. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé spécifique de la lignée B. L'étude a porté sur des LNH indolents (n = 25) ou agressifs (n = 19), au moins en deuxième ligne thérapeutique (en particulier, une autogreffe avait été pratiquée chez 10 d'entre eux, et 17 avaient reçu une immunothérapie par anti-CD20). L'âge variait de 19 à 84 ans. L'épratuzumab était prescrit en ambulatoire à des doses i.v. variant de 120 à 1 000 mg/m²/semaine x 4. Aucun effet indésirable sérieux n'a été noté. Il n'y a pas eu de réactions aiguës d'intolérance ou d'apparition d'anticorps neutralisants. Cette bonne tolérance a également été constatée chez les patients fortement prétraités, avec de faibles réserves hématopoïétiques. Soixante pour cent de réponses objectives (30 % de RC, 30 % de réponses partielles) durables (+ 1,5 an) ont été rapportées.

Il est important de préciser que des réponses peuvent être obtenues avec cet anticorps en cas d'échec du rituximab, ainsi que dans les LNH d'histologie agressive (*abstr.* 60).

Une communication a porté sur l'emploi des minigreffe de cellules souches sanguines provenant de donneurs HLA-identiques dans les LNH agressifs réfractaires ou en rechute. Les auteurs ont traité 22 patients d'âge médian 54,5 ans (20-62 ans) avec une ou des comorbidités dans 12 cas, ayant reçu en médiane 3 traitements antérieurs (2-8), présentant des stades III/IV dans 11 cas et porteurs d'une maladie réfractaire dans 9 cas. Les modalités d'administration du conditionnement étaient les suivantes : cisplatine 25 mg/m² en perfusion i.v.

continue de J -6 à J -3, fludarabine 30 mg/m² i.v. x 2/j de J -4 à J -3 et ara-C 1 g/m² i.v. x 2/j de J -4 à J -3. La prophylaxie de la GVH associait le FK506 et le méthotrexate. Une reprise hématopoïétique avec un chimérisme de type donneur a été obtenue chez 20 patients sur 22. L'ascension des PNN 0,5 x 10⁹/l et des plaquettes 20 x 10⁹/l est survenue en médiane à J12. Sur le plan de la réponse, 10 RC (55,6 %) et 5 réponses partielles (27,8 %) ont été notées. Le taux de RC selon l'histologie se répartissait de la façon suivante : diffus à grandes cellules 8/11, manteau 3/5, Richter 3/4. Les courbes de survie sont représentées sur la **figure 1**. La toxicité incluait essentiellement des infections (J30) : 5 cas, mais aucun épisode de GVH aiguë > grade 2. Quatre décès ont été constatés (2 dus à la maladie et 2 à une GVH) (*abstr. 182*). Après avoir été utilisé initialement dans les leucémies, le concept de mini-allogreffe semble s'appliquer efficacement dans les lymphomes agressifs. Le conditionnement choisi, utilisant le cisplatine, la fludarabine et la cytarabine à doses conventionnelles, paraît induire un taux élevé de reconstitution hématopoïétique à partir de greffons de donneurs apparentés HLA-identiques. Bien sûr, ces résultats préliminaires encourageants demandent confirmation sur une plus large population.

MALADIE DE HODGKIN

Diehl (*abstr. 7*) a présenté les résultats actualisés de l'essai allemand multicentrique Hd9. Mille soixante-dix patients de stades IIIB-IV ou IIB-IIIA avec facteurs de risque sont actuellement évaluable. Deux cent soixante-deux patients ont reçu le bras A (COPP + ABVD), 405 le bras B (BEACOPP standard) et 403 le bras C (BEACOPP intensifié : majoration des doses de cyclophosphamide, étoposide et doxorubicine de respectivement 192, 200 et 140 %). Une radiothérapie était associée pour les trois bras dans respectivement 63, 72 et 72 % des cas. Le G-CSF était prescrit systématiquement dans le bras C. Les profils de réponse sont représentés sur le **tableau 1** et sur la **figure 2**. Une hématotoxicité importante a été notée dans le bras C, sans majoration du taux d'infection ni de la mortalité. Le **tableau 2** regroupe les données concernant la toxicité. Le protocole BEACOPP débouche sur moins de progressions et de meilleurs taux de RC, de survie sans rechute et de survie globale comparativement au COPP + ABVD. L'escalade de

doses améliore les résultats en termes de progression et de survie sans rechute, mais on ne constate pas, pour l'instant, d'allongement de la survie globale par rapport au BEACOPP standard. L'augmentation du taux d'hémopathies secondaires (leucémies aiguës myéloïdes et myélodysplasies) est-elle due à la majoration des doses d'étoposide, à l'association G-CSF/radiothérapie ou à une toxicité cumulative ? Les essais suivants conduits par ce groupe tiendront compte de ces éléments.

Tableau 1. Résultats actualisés de l'essai allemand Hd9 : BEACOPP avec escalade de doses dans les maladies de Hodgkin de stade avancé.

	A	B	C
RC	83 %	88 %	96 %
Progression (3 mois)	12 %	8 %	2 %
Échecs (IPS 0-1)	22 %	16 %	6 %
Échecs (IPS 2-3)	31 %	20 %	14 %
Échecs (IPS 4-7)	48 %	26 %	16 %
Nombre de patients	262	405	403

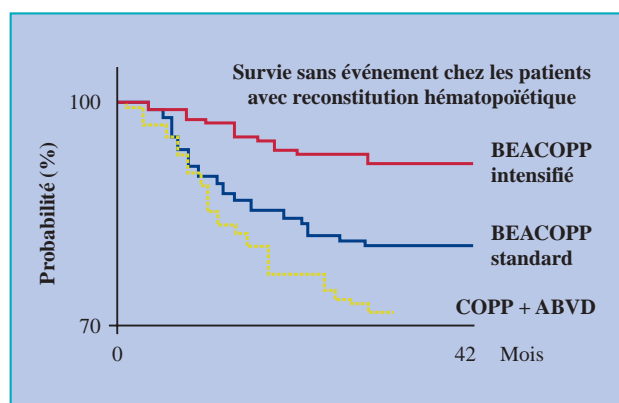


Figure 2. Résultats actualisés de l'essai allemand Hd9 : BEACOPP avec escalade de doses dans les maladies de Hodgkin de stade avancé. Survie sans progression selon le bras de traitement.

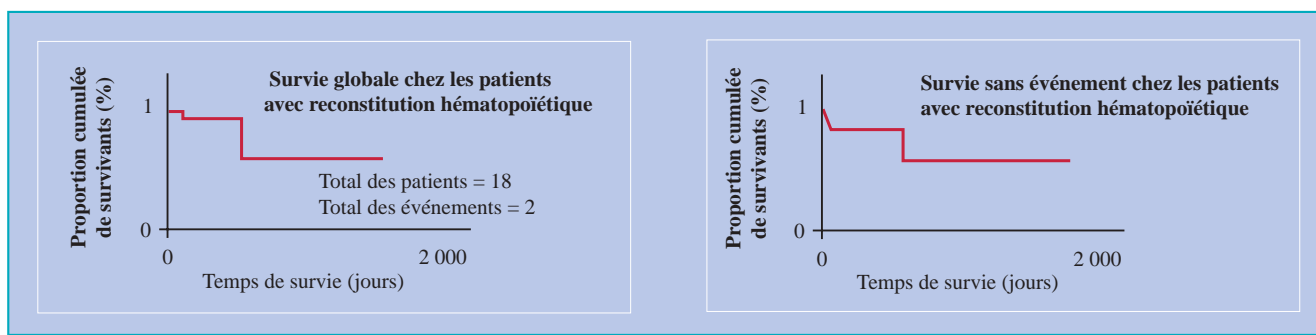


Figure 1. Minigreffe de cellules souches sanguines provenant de donneurs HLA- identiques dans les lymphomes non hodgkiniens agressifs réfractaires ou en rechute.

Tableau II. Résultats actualisés de l'essai allemand Hd9 : BEACOPP avec escalade de doses dans les maladies de Hodgkin de stade avancé. Toxicité.

	A	B	C
Décès liés à la maladie	17 (6,5 %)	17 (4,2 %)	4 (1 %)
Décès par toxicité aiguë	5 (1,9 %)	5 (1,2 %)	7 (1,7 %)
Décès par néoplasies induites	5 (1,9 %)	0	4 (1 %)
Néoplasies induites dont hémopathies	10 (3,8 %) 0	10 (2,5 %) 1	10 (2,5 %) 7 (p < 0,05)

LEUCÉMIES AIGÜES ET MYÉLODYSPLASIES

Cent quarante-deux patients avec une leucémie aiguë myéloïde en première rechute ont reçu du CMA-676 (gemtuzumab ozogamycine), anticorps monoclonal humanisé anti-CD33, couplé à la calichéamycine dans le cadre de trois études ouvertes internationales multicentriques de phase II. Le schéma thérapeutique comportait deux perfusions de 9 mg/m² à 2 semaines d'intervalle. Le taux de rémission était de 30 %, sans différence significative selon l'âge (34 % < 60 ans et 26 %

60 ans). La médiane de survie était autour de 6 mois pour ces deux sous-groupes. Les complications toxiques ont été peu marquées, même chez les patients les plus âgés : incidence réduite des mucites et des infections sévères, anomalies réversibles de la biologie hépatique, durée médiane d'hospitalisation 24 jours (< 7 jours dans 16 % des cas) (*abstr.* 23).

Le STI571, inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase Abl, a été testé dans les leucémies aiguës Bcr-Abl-positives au cours d'une étude de phase I. Quarante-huit patients d'âge médian 53 ans (26-76 ans) étaient évaluable. Vingt-six d'entre eux avaient reçu un traitement préalable. Il s'agissait d'une acutisation myéloïde (33 patients) ou lymphoïde (7 patients) de leucémie myéloïde chronique ou d'une leucémie aiguë lymphoïde de novo Ph+ (8 patients). Les paliers de doses étaient situés entre 300 et 800 mg/j. Une bonne tolérance générale au produit a été notée, malgré la présence de nausées/vomissements et d'œdèmes aux plus hautes doses. Dans les formes lymphoïdes, 73 % de réponses ont été relevées (60 % de RC de durée très brève, sauf dans un cas). Dans les formes myéloïdes, 73 % de réponses ont également été obtenues (27 % de RC plus durables). Il s'agit de la deuxième approche concernant le STI571 dans la leucémie myéloïde chronique après son évaluation initiale dans la phase chronique. La dose maximale toxique n'ayant pas été atteinte, l'étude se poursuit au palier de 1 000 mg (*abstr.* 6).

Une étude a démontré une efficacité comparable de l'acide tout-transrétinoïque liposomal utilisé par voie intraveineuse par rapport à la même molécule administrée oralement dans la leucémie aiguë promyélocytaire. Cette nouvelle voie d'administration est intéressante, bien sûr, lorsque les prises orales sont impossibles, mais aussi pour l'obtention des taux sériques souhaités, en particulier en cas de vomissements ou lors de la phase de maintenance (*abstr.* 18).

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE (LMC)

Les résultats préliminaires de l'essai randomisé de l'intergroupe allemand concernant la comparaison entre l'allogreffe de moelle et l'interféron alpha (IFN α) ont été dévoilés au cours de la session orale. Au moment de l'analyse, 556 patients éligibles pour une allogreffe ont été enregistrés. Trois cent soixante-sept d'entre eux étaient évaluable au moment de la randomisation génétique (selon la présence ou non d'un donneur intrafamilial). Cent vingt-deux patients ont reçu une allogreffe apparentée, 87 une allogreffe non apparentée et 110 se sont vu attribuer de l'IFN α seul ou en association avec de l'hydréa ou de l'ara-C. Les résultats sont résumés sur le *tableau III* et les *figures 3 à 6*. Un traitement à base d'IFN a débouché sur de meilleurs résultats que l'allogreffe après 3 à 4 ans de suivi. Cette supériorité est plus prononcée chez les patients de faible risque. Le degré de significativité n'a cependant pas été fourni dans la présentation. La mortalité liée à la greffe est de 27 % dans la première année suivant la procédure. Elle ne semble pas significativement différente en cas de donneur non apparenté. La supériorité de l'allogreffe n'est pas à attendre avant la sixième année, et même au-delà chez les patients de faible risque. Le problème décisionnel est majeur, mettant en balance la possibilité d'une guérison avec le risque de décès précoce. L'IFN α semble préférable initialement chez les sujets de faible risque selon l'IPS (ou *International Prognostic Score*, Hasenclever et al., *N Engl J Med* 1998, qui associe les facteurs suivants, chacun valant un point : albuminémie < 4 g/l, Hb < 10,5 g/l, sexe masculin, stade Ann Arbor IV, âge > 45 ans, leucocytes $16 \times 10^9/l$, lymphocytes < $0,6 \times 10^9/l$ ou < 8 %). Cependant, l'ultime décision appartient au patient, qui doit être en possession de ces informations (*abstr.* 10).

Le profil HLA semble influencer significativement les résultats de l'allogreffe de moelle intrafamiliale HLA-identique dans la LMC en phase chronique, comme en témoigne une étude rétrospective de l'IBMTR portant sur 3 540 patients. Les patients porteurs des sous-types A-24 et DR-8 avaient une plus longue survie sans rechute, alors que la présence de la spécificité A-30 débouchait sur l'effet inverse (*abstr.* 179).

Tableau III. Comparaison randomisée entre allogreffe de moelle et interféron alpha (IFN) dans la leucémie myéloïde chronique : résultats préliminaires.

	IFN	Greffe apparentée	Greffe non apparentée
Survie à 3 ans de tous les patients	77 %	66 %	69 %
Survie à 3 ans des patients de faible risque	88 %	63 %	Non faite
Mortalité dans la première année	Non apparentée	27 %	29 %

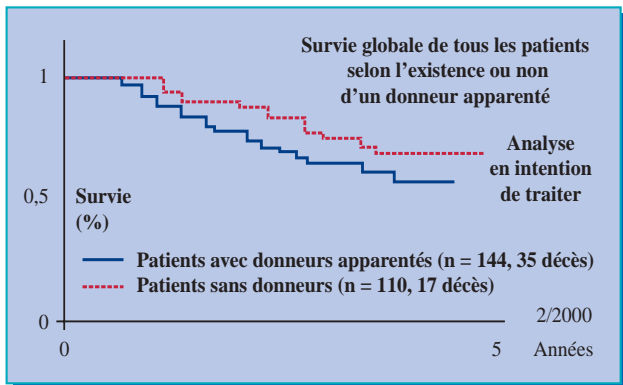


Figure 3. Comparaison randomisée entre allogreffe de moelle et interféron alpha (IFN) : résultats préliminaires.

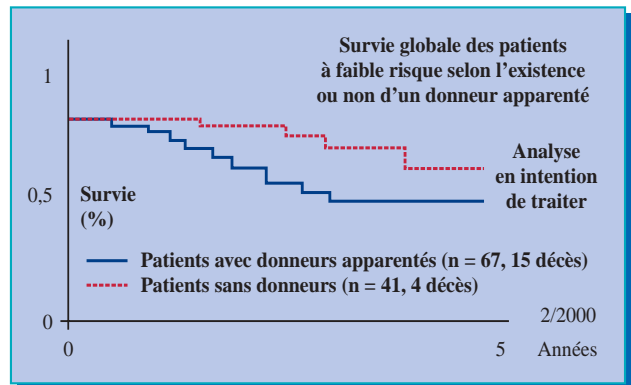


Figure 4. Comparaison randomisée entre allogreffe de moelle et interféron alpha (IFN) : résultats préliminaires.

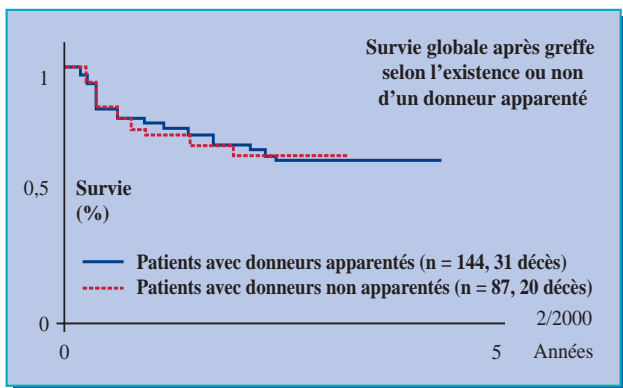


Figure 5. Comparaison randomisée entre allogreffe de moelle et interféron alpha (IFN) : résultats préliminaires.

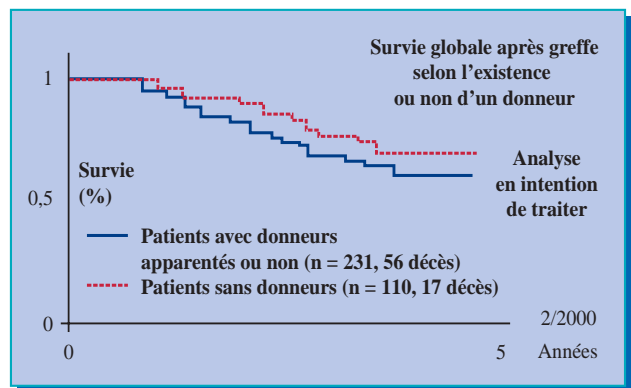


Figure 6. Comparaison randomisée entre allogreffe de moelle et interféron alpha (IFN) : résultats préliminaires.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC) ET MALADIE DE WALDENSTRÖM

L'association fludarabine (F)-cyclophosphamide (C) débouche sur un taux de RC de 41 % en traitement initial au MD Anderson. À partir de ces données, l'intérêt de l'ajout du rituximab (R) a été testé dans ce même centre. Trente-cinq patients de stade Rai III-IV ou avec signes de progression, d'âge médian 54 ans (38-74), ont reçu le protocole suivant : F 25 mg/m²/j et C 250 mg/m²/j de J2 à J4 (cure 1) puis de J1 à J3 (cures 2-6), R 375 mg/m² (cure 1) puis 500 mg/m² à J1 (cures 2-6). Les auteurs ajoutaient systématiquement une pré-médication plus une prophylaxie anti-infectieuse. Quarante-treize pour cent de réponses à 6 cures (60 % de RC, 5/9 PCR- pour le réarrangement des immunoglobulines) ont été obtenues. La toxicité du protocole FCR était comparable à celle de l'association FC (excepté 3 cas de syndrome de lyse). Le traitement FCR semble représenter le schéma d'induction le plus efficace connu à ce jour. Ces résultats préliminaires encouragent à poursuivre des études contrôlées à plus grande échelle (*abstr.* 21).

Les résultats du *National Marrow Donor Program* au sujet des greffes de moelle non apparentées HLA-compatibles dans la LLC ont été rapportés. Les caractéristiques des 38 patients et des méthodes utilisées sont énumérées sur le *tableau IV*. La reconstitution des PNN $0,5 \times 10^9/l$ s'est effectuée dans environ 90 % des cas. La mortalité à J100 était de 29 % (infection : 40 %, progression : 25 %, GVH : 15 %, toxicité : 10 %, autre cause : 10 %). L'incidence cumulative de GVH aiguë de grades 3-4 s'est élevée aux environs de 30 %. Vingt-deux RC (58 %) et 6 réponses partielles (16 %) ont été obtenues selon les critères du NCI. On a observé 18/38 survivants (47 %) avec un suivi médian de 3 ans (0,5-6). L'incidence cumulative de rechute s'est située autour de 20 % (*abstr.* 8). Une survie sans maladie prolongée semble donc pouvoir être obtenue après greffe non apparentée chez des patients hautement sélectionnés avec une LLC avancée ou réfractaire à la chimiothérapie. Les données du registre ne permettent pas de comparer cette modalité avec les autres traitements disponibles dans cette pathologie.

L'activité du rituximab dans la maladie de Waldenström, déjà signalée sur de petites séries, a été de nouveau rapportée dans

Tableau IV. Greffes de moelle non apparentées HLA-compatibles dans la leucémie lymphoïde chronique : résultats du *National Marrow Donor Program*. Caractéristiques des patients (n = 38).

Age médian des patients (extrêmes)	45 ans (26-57)
Donneur et receveur CMV-	13 (34 %)
Compatibilité sérologique et moléculaire	28 (74 %)
Temps à partir du diagnostic	51 mois (8-213)
Stade Rai III-IV	19 (50 %)
3 traitements préalables	32 (84 %)
Patients réfractaires à la chimiothérapie	21 (55 %)
Traitement antérieur par fludarabine	34 (89 %)
Conditionnement par TBI-cyclophosphamide	29 (76 %)
Prophylaxie de la GVH par CSA + MTX	23 (61 %)

Tableau V. Caractéristiques des 30 patients traités par rituximab pour maladie de Waldenström.

Age médian	60 ans (32-83)
Traitements antérieurs	1 (0-6)
Sans traitement antérieur	7 (23 %)
Analogues nucléosidiques préalables	14 (47 %)
IgM > 3 g/l	12 (40 %)
Hématocrite < 30 %	14 (47 %)
Plaquettes < 100 x 10 ⁹	12 (40 %)
Transfusion ou traitement par Epo	7 (23 %)
Adénopathies	6 (20 %)
Splénomégalie	7 (23 %)

une étude rétrospective multicentrique comportant 30 patients évaluables. Leurs caractéristiques figurent sur le [tableau V](#). Ces patients ont reçu en moyenne 5,5 perfusions espacées d'une semaine. Ce traitement a entraîné une baisse du taux d'IgM (p : 0,001), une réduction de l'envahissement médullaire lympho-plasmocytaire (p < 0,001), une ascension du taux d'hémoglobine (p : 0,001) et des plaquettes, bien que cette dernière ne soit pas statistiquement significative (p : 0,085). Le nombre de patients requérant des transfusions ou de l'érythropoïétine est passé en médiane de 7 à 1. Le taux de réponse était de 60 %, avec aucune RC. La durée médiane de ces réponses était de 8,9 mois. La pratique de 8 perfusions ne semble pas améliorer les résultats par rapport aux 4 doses classiques (*abstr. 13*).

EXPLORATIONS

Le PET scan au 18-FDG paraît surpasser la scintigraphie au gallium 67 en termes de sensibilité (environ 100 % versus 72,2 %) et de confort pour les patients dans les lymphomes (*abstr. 31, abstr. 32*). Il permet la détection à un stade infraclinique des rechutes de la maladie de Hodgkin (*abstr. 30*). Il semble également intéressant dans la prédiction de la rechute en fin de chimiothérapie des LNH (*abstr. 31, abstr. 33*). Des questions restent à résoudre au sujet de cette technique : quand pratiquer l'examen, et à quelle fréquence le répéter ? L'imagerie traditionnelle est-elle appelée à disparaître ? La détection précoce d'anomalies va-t-elle modifier l'évolution et la prise en charge des patients ? Compte tenu du caractère onéreux du PET scan, des études coût/efficacité demandent à être entreprises. ■

