

## Cas clinique

# Apport du Mabcampath dans la Prise en Charge de la Leucémie Lymphoïde Chronique T. A Propos De Deux Cas au Centre Hospitalier du Mans-France.

ChetchaChemegni B<sup>1</sup> ; Elyamani A<sup>1</sup> ; DugayJ<sup>1</sup>

1 Service de médecine du Centre Hospitalier du Mans (France).

## RÉSUMÉ

Le MabCampath ou Alemtuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène de surface CD52 des lymphocytes. Si son efficacité certaine n'est plus à démontrer dans les Leucémies Lymphoïdes Chroniques (LLC), nous l'avons utilisé en monothérapie sur 2 observations des patients présentant respectivement une LLC à cellule T4 et T8 en première ligne thérapeutique.

Au terme de notre étude, **Mr GEN...Jacky** est vivant, en rémission complète après 23 mois de suivi. Par contre nous avons déploré le décès de **Mme...M-Thérèse** au 14<sup>ème</sup> mois. Elle a rechuté au 12<sup>ème</sup> mois et est décédée en échappement rapidement évolutif. La tolérance générale est bonne. Nous n'avons pas eu recours ni aux facteurs de croissance, ni aux transfusions sanguines. Cependant il a été observé chez **Mr GEN... Jacky** une neutropénie fébrile de grade 2 qui est restée inexpliquée.

Mots clés : MabCampath, LLC-T, France.

## SUMMARY

MabCampath or Alemtuzumab is a monoclonal antibody directed towards surface antigen CD52 and lymphocytes. Since its effectiveness is not to be doubted in chronic lymphoid leukemia (LLC), we used it in first line monotherapy for two patients presenting respectively with T4 cell CCL and T8 cell CCL

In our study **Mr. GEN...Jacky** is alive, and in complete remission after 26 months of follow up. Meanwhile, we regret the death of Mrs...M-Therese at 14<sup>th</sup> month. She had a relapse at the 12<sup>th</sup> month and died of suddenly of rapid exhaustion. The general tolerance was good. We neither resorted to growth factors nor, blood transfusion. Nevertheless we observed in **Mr. GEN... Jacky**, a second degree febrile neutropenia which remains unexplained.

Key words: MabCampath, CCI-T, France.

## INTRODUCTION

MabCampath est un anticorps monoclonal anti CD52. Il a été développé par l'équipe de Herman WALDMANN depuis 1983 [1] pour sa propriété de reconnaître un antigène panlymphocytaire, ultérieurement désigné CDw552 en 1989 [2]

MabCampath est indiqué dans le traitement des Leucémies Lymphoïdes Chroniques à cellules T (LLC T). Les LLC

T sont des affections rares, définies par l'accumulation dans le sang et la moelle osseuse, de petits lymphocytes T d'aspect mature et d'origine monoclonale, qui présente un phénotype caractéristique.

La description des premiers cas [3] a permis de dégager 2 entités : l'expression de Grands Lymphocytes Granuleux (GLG) et la leucémie T de l'adulte lié au virus HTLV1 [4

1]. D'autres formes exceptionnelles ont été rapportées, telle la Leucémie à Prolymphocytes T.

Très peu d'études ont utilisé le MabCampath en première ligne thérapeutique dans la LLC

T. La plupart des études ont évalué l'efficacité de MabCampath chez des patients atteints de LLC qui avait été exposés à des alkylants et qui n'avaient pas manifesté de réponse. Nous allons évaluer l'efficacité du MabCampath en monothérapie sur deux observations des patients présentant une LLC

T en première ligne thérapeutique. Nous nous proposons en suite d'évaluer les bénéfices cliniques et la tolérance du MabCampath.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous relatons l'observation de 2 patients traités par le MabCampath au Centre Hospitalier Le Mans, en 2005. Il s'agit d'un homme de 57 ans et d'une femme de 75 ans atteints respectivement de LLC à cellules T4 et T8.

L'administration du MabCampath après décision en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) a été proposée :

- Une phase d'escalade de dose sur une semaine suivie d'une administration de 30mg de MabCampath 3 fois par semaine en IV, pendant 12 semaines au maximum.
  - Une prémédication (diphénhydramine 50 mg + paracétamol 650 mg) 30 minutes avant la perfusion administrée systématiquement jusqu'à obtention de 200 T4/mm<sup>3</sup> non monoclonaux.
- La réponse a été évaluée d'après les critères du NCI (National Cancer Institut). L'efficacité du MabCampath a été évaluée sur la réponse, la durée de la réponse, les bénéfices cliniques et la tolérance.

## OBSERVATIONS CLINIQUES

**Mr GEN... Jacky**, né le 24/04/1948 est adressé le 17/03/2005 pour pleuropneumopathie fébrile avec anémie et hyperleucocytose à 30 000/mm<sup>3</sup>

Antécédents :

- Protrusion discale L4-L5 et L5-S1 opérée suite à un accident de travail. Il a à nouveau subi une discectomie aux mêmes étages.
- Syndrome dépressif de type névrotique sévère

Examen clinique : il restait peu contributif en dehors d'un épanchement pleural modéré qui régressera sous antibiothérapie probabiliste (Ciflox et augmentin). Il n'y avait pas de syndrome tumoral périphérique.

Au plan biologique : on souligne l'existence d'un syndrome inflammatoire modéré d'origine infectieuse et/ou hémopathie.

Une anémie modérée à 10,7 g/dl, aréogénérative, normocytaire. Une thrombopénie à 82 000 /mm<sup>3</sup> et une lymphocytose à 30 000/mm<sup>3</sup> sans neutropénie.

Un myélogramme a été réalisé et montrait une infiltration médullaire à 73% de lymphocytes. L'immunophénotypage (cytométrie de flux) conclut à une population lymphoïde T CD4+, CD8-, non NK, CD3+, CD2+, CD7+, CD5+, Profil **LPL-T4**. L'électrophorèse des protéines était normale. Les différentes sérologies virales (CMV, hépatite B et C) ne montraient pas d'infection récente ou ancienne. Celle à EBV confirmait une immunité antérieure.

Au plan imagerie : le scanner objectivait des adénopathies axillaires, médiastinales de petites tailles (inférieures à 2 cm) au niveau thoracique avec opacité sous-pleurale de la base pulmonaire droite, (probable séquelle infectieuse) ; au niveau sous-diaphragmatique, micro-nodulations ganglionnaires péritonéales et sous-péritonéales avec splénomégalie homogène de 16 cm.

**Mme RIB... M-Thérèse**, née le 01/01/1930 hospitalisée le 16/11/2005 pour un bilan complémentaire après un hémogramme demandé à

l'occasion d'une asthénie, et qui montrait une anémie, une thrombopénie et une lymphocytose.

Antécédents :

- Colpohystérectomie avec curiethérapie
- Syndrome dépressif
- Cholécystectomie
- DNID

Examen clinique : il est pauvre. L'interrogatoire retrouve une asthénie évoluant depuis 6 mois sans syndrome tumoral périphérique.

Le myélogramme montrait une infiltration médullaire de 84% de lymphocytes.

Le phénotype en cytométrie de flux montrait qu'il s'agissait de lymphocytes T8, CD3+, CD8+, Profil de **LPL-T8**.

L'électrophorèse des protéines était normale.

Au plan imagerie : le scanner thoraco-abdomino-pelvien (sans injection compte tenu de la notion d'allergie à l'iode) a retrouvé une splénomégalie de 16,5 cm avec probable ganglions au niveau du pédicule hépatique. Calcification pleurale gauche.

## RÉSULTATS

### Thérapeutique

Le traitement utilisé a comporté l'injection trihebdomadaire du MabCampath (anticorps anti CD52). Le protocole prévu sur 12 semaines a été administré chez 2 patients aux doses prévues (30 MG 3 fois par semaine en perfusion IV).

Tolérance générale

La performance statut des 2 patients est restée inférieure à 2.

**Mme RIB... M-Thérèse** a présenté un syndrome fébrile au cours d'une injection liée à la libération massive des cytokines à la 4<sup>ème</sup> semaine et qui est resté de grade 2. Elle a en suite retrouvé ses activités antérieures.

Par contre **Mr GEN... Jacky** a décompensé son syndrome névrotique imputable à la maladie et non pas au traitement, nécessitant une prise en charge spécialisée.

Tolérance hématologique

Nous n'avons pas eu recours ni aux facteurs de croissance, ni transfusion sanguines.

Il a été noté chez **Mr GEN... Jacky** une suspension de traitement d'une semaine due à une neutropénie fébrile de grade 3.

**Mme RIB... M-Thérèse** a eu une escalade de dose étalée au-delà de 9 jours en raison d'une neutropénie.

Au-delà de 8 semaines, aucun événement n'a été observé pour les 2 patients.

### Tolérance infectieuse

Il a été observé chez **Mr GEN... Jacky** une neutropénie fébrile de grade 2 qui est resté inexplicée, rapidement résolutive sous antibiothérapie et a entraîné l'interruption du traitement à la 8<sup>ème</sup> semaine.

### Réponse au traitement

Les 2 patients étaient en rémission complète avec un performans statut à 0 et reprise des activités antérieures.

L'hémogramme était normal chez les 2 patients.

Le myélogramme de **Mr GEN... Jacky** confirmait la disparition de l'infiltration lymphocytaire. La recherche du réarrangement du TCR dans le sang circulant était négative. Le scanner retrouvait une nette diminution des ganglions au niveau axillaire et médiastinal ainsi qu'au niveau coelio-mésentérique.

Chez **Mme RIB... M-Thérèse**, le myélogramme ne montrait également plus d'infiltration lymphocytaire.

Le scanner montrait la normalisation de la taille de la rate sans syndrome tumoral.

### ÉVOLUTION

Au terme de notre étude, **Mr GEN... Jacky** est vivant, en rémission complète après 23 mois de suivi. Par contre nous avons déploré le décès de **Mme RIB... M-Thérèse** au 14<sup>ème</sup> mois. Elle a rechuté au 12<sup>ème</sup> mois et est décédée en échappement rapidement évolutif.

### DISCUSSION

MabCampath est indiqué dans le traitement de la Leucémie Lymphoïde Chronique [5--9]. Il a également un intérêt chez des patients atteints de LLC à cellules B antérieurement traités par alkylant et en échec de traitement par Fludarabine [14]. Nous l'avons utilisé en première ligne thérapeutique dans notre étude, chez des patients atteints de LLC à cellules T.

### Aspect thérapeutique

Les patients inclus dans notre étude n'avaient reçu aucune ligne thérapeutique. Les patients étaient au stade C de Binet.

Le schéma thérapeutique appliqué était celui utilisé par la plupart des séries de la littérature [9-8-6-10].

La surveillance d'une infection à CMV manque dans nos observations. Les 2 patients avaient une sérologie négative au VIH.

La réponse a été évaluée d'après les critères du NCI (National Cancer Institut).

### Évaluation de la réponse

Ces 2 observations complètent les données de la littérature concernant les LLC T. On sait que le MabCampath est peu efficace sur le syndrome tumoral associé lorsqu'il est important, mais entraîne souvent une bonne réponse sur la composante leucémique [11]. Ceci est illustré par 2 courtes séries (il s'agit de maladie rare de leucémie) [12-11] qui montre l'intérêt de MabCampath. Les réponses sont observées avec une fréquence décroissante dans le sang, la moelle osseuse, la rate et à un moindre degré les ganglions. Des protocoles sont élaborés associant chimiothérapie classique et anticorps monoclonal dont le MabCampath [6-8]. D'autre part on s'aperçoit que la toxicité est acceptable à condition de respecter scrupuleusement les bonnes pratiques d'utilisation [6-13]

### CONCLUSION

La LLC à cellules T reste une maladie rare incurable. Les progrès observés durant les 10 dernières années concernent essentiellement l'apparition de nouvelles molécules, au premier rang desquelles l'anticorps monoclonal (MabCampath), responsable de mise en rémission complète pour une durée variable avec une qualité de vie certaine et une toxicité acceptable.

De nouvelles stratégies thérapeutiques avec réduction de la masse tumorale préalable par chimiothérapie conventionnelle, associée au MabCampath sont en cours. Dans certaines conditions, des greffes de cellules souches périphériques voire allogreffe à conditionnement atténué pourront être proposées pour améliorer ces résultats.

### BIBLIOGRAPHIE

- HALE G, BRIGHT S, CHUMBLEY G, HOANG T, METCALF D, MUNRO AJ, WALDMANN H. Removal of T cells from bone marrow for transplantation: a monoclonal antilymphocyte antibody that fixes human complement. *Blood* 62: 873-82, 1983..
- HALE G, XIA MQ, TIGHE HP, DYER MJS, WALDMANN H. The Campath-1H antigen (CDw52). *Tissus Antigens* 35: 118-27, 1990.
- O'BRIEN SM, KANTARJIAN HM, THOMAS DA, CORTES J, WIERDAWG, KOLLER CA, FERRAJOLI A, BROWNING M, LERNER S, ALBITAR M, KEATING MJ. Alemtuzumab treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 98 (12): 2657-63, 2003.
- PANDOLF F: T-CLL and allied disease: new insights into classification and pathogenesis. *Diag Immunol*, 4: 61, 1986.
- SUSAN M, O'BRIEN, MARY L, WILLIAMS, STEFAN FARDEL, HAGOPKANTARJIAN, MICHAEL J, KEATING, Campath in refractory hematological malignancies expressing CD-52. *Health Sci. Dis: Vol 13 (2) (June 2012)Chetcha et al.*
- PAWSON K, DIER MJS, DARKE K, MATULES E, THORNTON P.D, EMMETT E, KLUIN-NLEMANJ.C, FIBBEW.E, WILLIMZE R, and CATOWSKY D. Treatment of T-cell prolymphocytic leukemia with human CD-52 antibody. *J Clin Oncol*, 15 (7): 2667-2672, 1997.
- STEFAN FADERL DEBORAH A, THOMAS, SUSAN O'BRIEN, GUILLERMO GARCIA-MANERO, HAGOP M, KANTARJIAN, FRANCIS J et al. Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies. *Blood*, 101(9)::3413-5, 2003.
- DEARDENCLAIRA E, ESTLLAMATUTES, BRUNO CAZIN et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with Campath – 1H. *Blood* 98: 1721-1726, 2001.
- STEVEN L, MCCUNE, JON P, GOCKERMAN, LOSEPH O, MOORE, CARLOS M et al. Alemtuzumab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Leukemia and Lymphoma*, 43 (5): 1007-1011, 2002.
- KEATING M.J, CAZIN B, COUTRE S, BIRHIRAY R, KOVACOVICS T, LANGER W, LEBER B, MAUGHAN T, RAI K, TJONNFJORD G, BEKKRADA M, ITZHAKI M, and HERAIT P. MabCampath treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. *J Clin Oncol*, 20 (1): 205-213, 2002.
- ZHUO ZHANG, MEILI ZHANG, CAROLYN K, GOLDMAN, JEFFREY V, RAVETCH, and WALDMANNT.A. Effective therapy for a murine model of adult T-cell leukemia with the humanized and CD52 monoclonal antibody, MabCampath. *Cancer research* 63, 6453-6457, 2003.
- CLAIRE DEARDEN. Alemtuzumab in peripheral T-cell malignancies. *Cancer BiotherRadiopharm*. 19(4):391-8, 2004.
- ROWAN W, TITE J, TOPLEY P, and BRETT S.J, Cross-linking of the MabCampath antigen 5CD-52 mediates growth inhibition in human B-cell and T-lymphoma cell lines, and subsequent emergence of CD-52 deficient cells. *Immunology* 95: 427-436, 1998.
- KEATING MJ, BYRD J, RAI K, FLINN I, JAIN V, BINETJLet all. Multicenter study of MabCampath in patients with chronic lymphocytic leukemia (B-cell) refractory to fludarabine. *Blood* 94 (suppl. 1): 705 A, 1999.