

L'arsenic, un agent toxique?

Utilisation de l'arsenic dans le traitement des leucémies myéloïdes aiguës de type M3

Patrice Simard, B. Pharm, résident en pharmacie

Révisé par Marie-Chantale Bouwmeester et Jude Goulet, pharmaciens, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Résumé

Cet article discute du cas d'un patient, M. D., âgé de 60 ans qui est atteint de leucémie myéloïde aiguë (type M3) depuis 1995 et pour laquelle il a déjà reçu plusieurs traitements de chimiothérapie incluant la daunorubicine, la cytarabine et l'acide tout-trans rétinolique (ATRA). Le patient a fait une première rechute en 1998, puis une seconde en mars 2001 alors qu'il recevait l'ATRA à une dose de 40 mg deux fois par jour de façon cyclique (2 semaines sur 6) et 15 mg per os de méthotrexate 1 fois par semaine. À la suite de cette seconde rechute sous l'ATRA, le patient a été admis à l'unité d'hématologie pour une neutropénie. L'équipe traitante a décidé de débiter un traitement avec l'arsenic. Ce dernier médicament a été débuté en mai 2001 à une dose de 10 mg une fois par jour par voie intraveineuse.

La leucémie est un désordre hématologique caractérisé par une prolifération excessive des globules blancs immatures et une inhibition de la maturation normale de la moelle osseuse. La leucémie peut atteindre les cellules souches des lymphocytes ou celles des lignées myéloïdes. Des symptômes de pâleur, de fatigue et de dyspnée consécutifs à une thrombocytopenie, une anémie et une leucopénie surviennent généralement chez les patients atteints de leucémie.(1) Une classification internationale a été adoptée afin de classer la leucémie en fonction du degré de différenciation des cellules blastiques (Tableau I).

Tableau I : Classification des leucémies myéloïdes aiguës (FAB)

L1 : leucémie lymphoïde aiguë de l'enfance
L2 : leucémie lymphoïde aiguë adulte
L3 : leucémie lymphoïde avec cellules B matures
M0 : leucémie myéloïde aiguë non différenciée
M1 : leucémie aiguë myéloblastique sans différenciation
M2 : leucémie aiguë myéloblastique avec formation de quelques granules
M3 : leucémie promyéloblastique aiguë
M4 : leucémie myélomonocytaire aiguë
M5 : leucémie monocytique aiguë
M6 : érythroleucémie
M7 : leucémie mégakaryocyte

La leucémie myéloïde aiguë de type M3 (LMA M3) se distingue des autres types de leucémies tant du point de vue morphologique que clinique.(1,2) En effet, ce type

de leucémie survenant chez 10 à 15 % des patients atteints de leucémie aiguë est caractérisé par un arrêt de la différenciation des cellules myéloïdes au stade promyélocyte à la suite d'une fusion des chromosomes 15 et 17. (1,3,4) Cette fusion résulte en la formation de la protéine PML/RAR α , une protéine qui altère la fonction normale des protéines RAR α et PML respectivement impliquées dans la différenciation des granulocytes et la suppression de la croissance cellulaire. De plus, elle se distingue par la présence d'hémorragies importantes chez 80 à 90 % des patients.(1-3) Les mécanismes responsables de ces saignements ne sont pas clairement élucidés mais une combinaison de processus fibrinolytique et de coagulation intravasculaire disséminée est la plus suspectée.(1,2) Il en demeure par contre que la mortalité consécutive aux hémorragies dans la phase aiguë de la maladie est peu fréquente, soit d'environ 3 %.(5)

Le traitement de cette pathologie diffère également des autres types de leucémies myéloïdes. En effet, il consiste en une combinaison d'antinéoplasiques (daunorubicine et cytarabine) et de l'acide tout-trans rétinolique (ATRA). L'ATRA agit par une induction de la différenciation des promyéloblastes.(3) Ce traitement d'induction permet d'ailleurs d'obtenir une rémission complète chez près de 90 % des patients et le risque de rechute à 5 ans est d'environ 20 à 30 %.(2,3,6) La poursuite de l'ATRA afin de diminuer le taux de rechute après la période d'induction demeure un sujet controversé malgré deux études qui se sont montrées concluantes à son usage à long terme.(6-9) Certaines précautions sont nécessaires lors de l'utilisation de l'ATRA en raison du risque de syndrome ATRA pouvant survenir chez 6 à 27 % des patients.(6) Ce syndrome est caractérisé par la fièvre, une détresse respiratoire, un gain de poids, un œdème des extrémités inférieures, des effusions pleurales ou péricardiales et parfois de l'insuffisance rénale. Celui-ci est souvent précédé par une hyperleucocytose, et s'il n'est pas traité, ce syndrome peut être fatal. Par contre, il est possible de le prévenir en débutant une chimiothérapie dès que les leucocytes sont supérieurs à $5 \times 10^9/L$ ou en débutant des corticostéroïdes telle la dexaméthasone par la voie intraveineuse dès l'apparition de symptômes.(6) En dépit des impressionnants résultats obtenus avec l'ATRA, 20 à 30 % des patients traités vont rechuter et décéder. La greffe de moelle se veut alors une option possible afin d'obtenir une rémission ou même la guérison chez un nombre limité de patients.(2)

Le traitement standard pour les cas de rechute est l'ATRA si le patient n'en a jamais reçu auparavant ou si la thérapie précédente à l'ATRA a été reçue il y a plus de six mois. Dans le cas contraire, une greffe allogénique ou autologue, ou une chimiothérapie de consolidation se veulent les traitements de dernière ligne chez les patients souffrant de rechute précoce (< 6 mois) à l'ATRA. Par contre, les résultats avec la chimiothérapie sont très peu satisfaisants et une augmentation de la mortalité a été observée avec les greffes allogéniques. En effet, dans une étude, 8 patients sur un total de 11 sont décédés d'une réaction du greffon contre l'hôte ou de complications reliées à la greffe.(2,6,9) De plus, un taux de survie relativement bon de 77 % a été observé à 3 ans chez une petite population de patients autogreffés. Enfin, il est important de mentionner que la greffe de moelle osseuse se veut une solution de rechange uniquement chez une catégorie de jeunes patients.(2) Ainsi, l'arsenic peut être un agent utile chez la population réfractaire aux traitements standard puisque à ce jour, aucune option thérapeutique ne s'est démontrée supérieure aux autres.

Traditionnellement reconnu comme un poison mortel et même comme une substance carcinogène importante, l'arsenic est utilisé depuis les années 1860 pour le traitement des leucémies myéloïdes chroniques.(10) Par la suite, il a cédé sa place aux autres agents de chimiothérapie qui s'avéraient à l'époque tout aussi efficaces mais beaucoup moins toxiques. L'arsenic était également utilisé dans la médecine chinoise depuis plusieurs siècles pour le traitement de l'asthme et de certaines maladies de la peau.(3,11) Au cours des dernières années, des recherches ont démontré ses effets bénéfiques dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë de type M3. En effet, un des premiers rapports de cas concernant l'utilisation moderne de l'arsenic faisait état de

12 patients atteints de leucémie myéloïde aiguë qui ont rechuté après avoir reçu les traitements standard.(2) Parmi ces derniers, 11 ont obtenu une rémission complète 12 à 39 jours après le début du traitement à l'arsenic.(2) Plusieurs autres études cliniques ont étudié l'arsenic chez les patients ayant rechuté à la suite du traitement avec l'ATRA (Tableau II). L'arsenic trioxyde a été approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) en septembre 2000 pour le traitement des rechutes à l'ATRA dans le traitement des LMA M3.(11)

Le mécanisme d'action exact de l'arsenic n'est pas complètement élucidé.(2) Il est par contre reconnu que l'arsenic exerce son action via une induction de la différenciation des cellules blastiques en cellules myélocytes et métamyélocytes (différenciation partielle), une induction de l'apoptose chez les cellules oncogéniques PML/RAR et PML (2,3) et via une inhibition de l'angiogénèse; un système impliqué dans l'expansion des cellules leucémiques. (10) De plus, il a été observé que l'arsenic possède une efficacité dose-dépendante.(2,3)

Une étude prospective sans répartition aléatoire a permis de déterminer l'efficacité de l'arsenic chez 11 patients nouvellement diagnostiqués avec une leucémie myéloïde de type M3 et 47 patients ayant une rechute à la suite d'un traitement avec l'ATRA. Les patients ont reçu un traitement d'induction avec 10 mg d'arsenic quotidiennement pendant 6 semaines et ils recevaient un 2^e cycle, au besoin. Une thérapie de chimiothérapie (hydroxyurée ou petites doses de daunorubicine ou de cytarabine) à petites doses était débutée si les leucocytes s'élevaient au-dessus de 30 à 40 X 10⁹/L. Finalement, si les patients obtenaient une rémission complète, ils recevaient alors un traitement de consolidation selon un des trois groupes suivants : chimiothérapie, arsenic ou une combinaison arsenic et chimiothérapie.(12) Chez les pa-

Tableau II : Taux de rémission complète à la suite du traitement avec un composé arsenic(3)

Année	Auteurs	Composé d'arsenic utilisé	État de la maladie	Patients (n)	Durée (jours)	Rémission complète (%)
1992	Sun HD. et col.	Ailing-1-(Al-1)	Primaire + rechute	32	28 à 60	65,6
1995	Huang SL. et col.	Comprimé d'indigo naturel	Primaire + rechute	60	> 30	98
1996	Zhang P. et col.	As ₂ O ₃	Primaire	30		73,3
			Rechute	42		52,4
1996	Chen GQ. et col. ¹⁰	As ₂ O ₃	Rechute	16	28 à 54	93,7
1997	Shen BZX. et col. ⁹	As ₂ O ₃	Rechute	15	28 à 54	93,3
1998	Soignet SL. et col. ¹³	As ₂ O ₃	Rechute + réfractaire	12	12 à 39	92
1999	Niu C. et col. ⁴	As ₂ O ₃	Primaire	11	30 à 36	72,7
			Rechute	47	30 à 35	85,1
1999	Soignet SL. et col.	As ₂ O ₃	Rechute + réfractaire	40		85
1999	Lu DP. et col.	As ₄ S ₄	Primaire	93	14 à 28/cycle	79

tients nouvellement diagnostiqués, 6 patients sur 7 et 2 patients sur 4 ont respectivement eu une rémission complète dans les groupes arsenic seul et la combinaison chimiothérapie et arsenic et ce, environ 35 jours après le début du traitement. Quant aux patients ayant eu une rechute sous ATRA, 26 patients sur 31, 9 patients sur 11 et 5 patients sur 5 ont respectivement eu une rémission complète dans les groupes arsenic seul, la combinaison chimiothérapie et arsenic et la combinaison arsenic et ATRA et ce, 30 à 35 jours après le début du traitement.(12) Parmi les 33 patients qui ont été suivis à plus long terme, soit pendant 8 à 48 mois après la période d'induction, le taux de survie en l'absence de maladie était de 63,6 % et 41,6 % respectivement à 1 et 2 ans. De plus, le taux de rechute était moindre dans le groupe arsenic en combinaison avec la chimiothérapie (2 patients sur 11) par rapport au groupe recevant l'arsenic seul (12 patients sur 18).(12) La méthodologie de cette étude n'est pas détaillée entièrement, et comme elle est plutôt complexe, les résultats de cette étude sont difficiles à interpréter.

En résumé, en combinant les résultats des études multicentriques et des études pilotes (52 patients), la rémission complète a été obtenue chez 87 % des patients et le taux de survie était de 69 % chez ces derniers, 18 mois après l'obtention de la rémission complète.(2)

Au cours de son hospitalisation, M. D. a subi une infection cutanée à Staphylococcus epidermidis pour laquelle il a été traité avec la cloxacilline per os et également un épisode d'herpès labial pour lequel il a reçu de l'acyclovir per os. Le 19^e jour de son traitement avec l'arsenic, une prolongation de l'intervalle Q-T (485 millisecondes) a été observée sur l'électrocardiogramme (ECG) du patient alors que celui mesuré au cours des 2 semaines précédentes était normal, soit de 355 millisecondes. Le patient a également souffert de diarrhées et de douleurs abdominales intermittentes au cours de la thérapie de même que d'un rash qui a disparu après 7 jours sans arrêt de l'arsenic. Par la suite, des neuropathies atteignant les mains puis les pieds sont apparues vers le 40^e jour de traitement. Celles-ci perdurent encore 24 jours après la fin du traitement avec l'arsenic et le patient en est soulagé par la prise de gabapentine.

Malgré des effets bénéfiques considérables, l'arsenic possède un profil de toxicité important même lorsqu'il est utilisé à des doses thérapeutiques, soit de petites doses. Effectivement, les effets secondaires les plus fréquents lors de l'utilisation de l'arsenic incluent : maux de tête et fatigue (60 à 63 %), réactions cutanées (13 à 17 %), désordres gastro-intestinaux (11 à 30 %), neuropathie périphérique (30 à 33 %) et prolongation de l'on-

de Q-T à l'électrocardiogramme (ECG) chez 16 à 22 %.(13-15) Quelques rares cas de torsades de pointe ont été rapportés chez 4 patients dont l'ECG de base était normal. Les torsades de pointe sont survenues en moyenne 12 à 42 jours après le début du traitement.(13,15) De plus, l'arsenic peut causer une hyperleucocytose (50 à 60 %) et des symptômes similaires au syndrome ATRA nommés syndrome de différenciation LMA M3 (23 %). D'ailleurs, il est rapporté qu'un patient est décédé à la suite d'une hyperleucocytose consécutive à la thérapie avec l'arsenic et ce, malgré des traitements avec la dexaméthasone à fortes doses et de la chimiothérapie.(14) Des désordres électrolytiques de potassium et de magnésium (18 et 20 % respectivement) et des cas d'hépatotoxicité sévères menant à la mort ont été rapportés.(2,3,15) Afin de prévenir la survenue de ces effets, il est recommandé de porter une attention particulière au risque du syndrome LMA M3, à une prolongation de l'intervalle Q-T possible et de maintenir le potassium et magnésium à des taux plasmatiques supérieurs à 4 mmol/L et 0,75 mmol/L respectivement.(12) Les autres effets secondaires incluaient la fatigue, de la douleur musculaire et de l'hyperglycémie modérée.

La dose d'arsenic recommandée est de 0,15 mg/kg/jour diluée dans 250 ou 500 mL de dextrose 5 % ou du NaCl 0,9 %. L'arsenic est administré par la voie intraveineuse sur une période de 2 à 4 heures. La durée moyenne du traitement est de 28 à 54 jours pour atteindre une rémission complète (maximum 60 jours) et un traitement de consolidation peut s'avérer nécessaire. Il faut alors administré l'arsenic à la même dose, soit 0,15 mg/kg par jour pour 25 doses sur une période allant jusqu'à 5 semaines en débutant 3 à 6 semaines après la période d'induction.(16) Finalement, une dose plus faible a été étudiée (0,08 mg/kg/jour) mais d'autres études sont nécessaires avant de conclure à une efficacité similaire.(3)

Un des avantages de l'arsenic est sa facilité d'administration. En effet, lors de certaines études, les patients recevaient l'arsenic de façon ambulatoire alors qu'habituellement les patients sont hospitalisés pour les rechutes de leur leucémie s'ils nécessitent une thérapie intraveineuse.(17) De plus, l'administration de l'arsenic ne nécessite pas un cathéter central.(16)

Une biopsie de la moelle a été faite chez M. D. lors du 45^e jour de traitement avec l'arsenic. Cette dernière a indiqué que le patient n'était pas en rémission. Le patient a par la suite complété la thérapie avec l'arsenic d'une durée de 60 jours. Par contre, 5 jours après la fin de la thérapie, une seconde biopsie de moelle a démontré que le patient était en rémission avec moins de 1 % de blastes dans la moelle osseuse. L'évolution

des leucocytes au cours du traitement est présentée au Tableau III. Le patient a finalement été admis à nouveau 23 jours après la fin de la thérapie avec l'arsenic pour une greffe autologue.

Tableau III : Évolution des leucocytes et des neutrophiles au cours du traitement avec l'arsenic

$\times 10^9/L$ \ Jour	1	10	20	30	40	50	60
Leucocytes	1 000	900	800	2 200	1 400	700	1 400
Neutrophiles	200	100	100	400	400	200	400

En conclusion, l'arsenic est un agent qui offre une efficacité intéressante dans le traitement des rechutes de la leucémie myéloïde aiguë de type M3 et permet de prolonger la survie des patients. Aucune étude importante à répartition aléatoire n'est disponible sur son efficacité, cependant, les cas rapportés suggèrent que l'arsenic soit un agent hautement efficace dans les rechutes aux traitements standard. Son profil d'effets secondaires plutôt lourd l'empêche, du moins pour l'instant, d'être un traitement de première instance. De plus, aucune comparaison directe est disponible avec l'ATRA, un agent très efficace comme agent de première ligne dans le traitement de ce type de cancer. De même, il n'existe pas de données à long terme concernant la toxicité de l'arsenic et il n'est donc pas possible pour le moment de prédire le risque d'effets secondaires lors de traitements répétés. Finalement, d'autres données et études à répartition aléatoire sont nécessaires.

Abstract

Prevention and management of osteoporosis

This article discusses the case of a 60-year-old patient suffering from acute promyelocytic leukemia since 1995 for which he received multiple chemotherapy treatments including daunorubicine, cytarabine and all-trans retinoic acid (ATRA). The patient had his first relapse in 1998 and a second in March 2001 while he was receiving ATRA at 40 mg twice a day (2 weeks of 6) and 15 mg of methotrexate once a week. Following the second relapse, the patient was admitted to the hematology unit for neutropenia. The medical team decided to start at that point an arsenic trioxide treatment. The medication was started in May 2001 with an intravenous dose of 10 mg once daily. Furthermore, the article reviews the place of arsenic trioxide in the current management of the acute promyelocytic leukemia patients.

Références

- 1- Avvisati G, Coco FL & Mandelli F. Acute promyelocytic leukemia : clinical and morphologic features and prognostic factors. *Semin Hematol* 2001 ; 38 : 4-12.
- 2- Fenaux P, Chevret S, Guerci A, et al. Long-term follow-up confirms the benefit of all trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2000 ; 14 : 1371-7.
- 3- Chen Z, Chen GQ, Shen ZX, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic compounds : in vitro and in vivo studies. *Semin Hematol* 2001 ; 38 : 26-36.
- 4- Soignet SL. Clinical Experience of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *The Oncologist* 2001 ; 6(suppl 2) : 11-6.
- 5- Di Bona E, Avvista G, Castaman G, et al. Early haemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with or without all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol* 2000 ; 108 : 689-95.
- 6- Fenaux P, Chomienne C et Degos L. All-trans retinoic acid and chemotherapy in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Semin Hematol* 2001 ; 38 : 13-25.
- 7- Fenaux P, Chastagne S, Chevret S, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999 ; 94 : 1192-1200.
- 8- Tallman MS, Andersenn JW, Schiffer CA, et al. All trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Eng J Med* 1997 ; 337 : 1021-8.
- 9- Thomas X, Dombret H, Cordonnier C, et al. Treatment of relapsing acute promyelocytic leukemia by all trans-retinoic acid therapy followed by timed sequential chemotherapy and stem cell transplantation. *Leukemia* 2000 ; 14 : 1006-13.
- 10- Waxman S et Anderson KC. History of the development of arsenic derivatives in cancer therapy. *The Oncologist* 2001 ; 6(suppl 2) : 3-10.
- 11- Antman KH. Introduction : the history of arsenic trioxide in cancer therapy. *The Oncologist* 2001 ; 6(suppl 2) : 1-2.
- 12- Niu BC, Yan H, Yu T, et al. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide : remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1999 ; 94 (10) : 3315-24.
- 13- Unnikrishnan D, Dutcher JP, Varshneya N, et al. Torsades de pointes in 3 patients with leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood* 2001 ; 97 : 1514-6.
- 14- Roberts TF, Sprague K, Schenkein D, et al. Hyperleukocytosis during induction therapy with arsenic trioxide for relapsed acute promyelocytic leukemia associated with central nervous system infarction. *Blood* 2000 ; 96 (12) : 4000-1.
- 15- Westervelt P, Brown RA, Adkins DR, et al. Sudden death among patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood* 2001 ; 98 : 266-71.
- 16- Trisenox (arsenic trioxide) monographie de produits, Cell Therapeutics USA.
- 17- Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Eng J Med* 1998 ; 339 : 1341-8.
- 18- Chen GQ, Zhu J, Shi XG, et al. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia : AS₂O₃ induces NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR alpha/PML proteins. *Blood* 1996 ; 88 : 1-52-61.
- 19- Shen BZX, Chen GQ, Ni JH, et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL) : II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997 ; 89 (9) : 3354-60.
- 20- Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al. Autologous or allogenic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Eng J Med* 1995 ; 332 : 217-23.