

Expérience Personnelle sur la Chimiothérapie des Leucémies et Hématosarcomes

G. Mathé, M. Schneider, L. Schwarzenberg, A. Cattan, J. L. Amiel,
J. R. Schlumberger

De nombreux produits ont fait récemment l'objet d'essais thérapeutiques dans les leucémies et hématosarcomes. Nous n'envisageons dans cet exposé que notre expérience des récents produits, quels que soient leur origine et leur mécanisme d'action.

I. Produits de synthèse

1. *Le dibromomannitol*¹ (Mathé *et al.*, 1964) a été utilisé chez 15 patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Nous avons enregistré 8 rémissions apparemment complètes (Tab. 1). Celles-ci sont plus rapidement obtenues qu'avec le myleran, mais le dibromomannitol est plus toxique pour le système hématopoïétique et doit être administré de façon très prudente.

2. *La méthyl-glyoxal-bis (guanylhydrazone)*² (Mathé *et al.*, 1963) ainsi que l'association méthyl-glyoxal-bis (guanylhydrazone) et 2-hydroxystilbamidine, ont fait l'objet d'essais thérapeutiques dans des leucémies diverses. Comme on peut le voir aux Tabs. 2 et 3, le pourcentage de rémissions obtenues dans les leucémies aiguës lymphoblastiques est faible, et ces produits semblent trouver leur meilleure indication dans les leucémies granulocytaires aiguës, formes particulièrement résistantes aux thérapeutiques, et sur lesquelles ils exercent une notable efficacité (Tabs. 4 et 5).

3. *L'hydroxyurée* a été utilisée chez 9 malades porteurs de leucémie myéloïde chronique; 8 résultats notables ont été enregistrés (Tab. 6) mais les rémissions semblent être de courte durée.

4. *Le chlorhydrate de 1-méthyl-2-p-(isopropyl-carbamoyl) benzylhydrazine*³ (Mathé *et al.*, 1964) fait partie d'une série nouvellement introduite en chimiothérapie anticancé-

¹ Myelobromol, Chinoïn.

² Mauvernay.

³ Natulan, Roche.

reuse et dont le mode d'action se rapprocherait de celui de l'effet indirect des radiations ionisantes. La toxicité digestive et hématopoïétique du produit est assez élevée: nous n'avons néanmoins enregistré aucun accident thérapeutique grave. Des résultats remarquables ont été obtenus dans la maladie de Hodgkin (Tab. 7) pour laquelle la fréquence des rémissions est assez élevée: dans les lympho- et réticulosarcomes, quelques résultats, de qualité moindre cependant, ont été enregistrés (Tab. 8).

Une autre méthyl-hydrazine, le bromhydrate de 1-méthyl-2-p-allophanoyl-benzyl-hydrazine (Mathé *et al.*, 1964) a fait l'objet d'un essai thérapeutique sur divers hématosarcomes; son action se révèle inférieure à celle du chlorhydrate de 1-méthyl-2-p-(isopropyl-carbamoyl) benzyl-hydrazine (Tab. 9).

II. Substances extraites de plantes

Trois alcaloïdes de *Vinca rosea* ont fait l'objet dans notre service d'essais plus ou moins nombreux.

1. *La vincaléucoblastine*⁴ (Mathé *et al.*, 1964) a été étudiée chez des malades porteurs de divers hématosarcomes et leucémies. Ses résultats sont particulièrement remarquables dans la maladie de Hodgkin (Tab. 10) et les autres affections néoplasiques diverses des cellules réticulaires et des histiocytes (Tab. 11).

2. *La leurocristine*⁵ (Mathé *et al.*, 1963), produit également très actif, agit, en dépit d'une formule très voisine de la précédente substance, sur des affections différentes: elle ne nous a donné, en effet, pratiquement pas de résultats dans les maladies réticulo-histiocytaires, mais s'est révélée remarquablement efficace dans les affections néoplasiques du lymphoblaste: leucémie aiguë lymphoblastique (Tab. 12), lymphoblastosarcome (Tab. 13), ainsi que lors des transformations aiguës des leucémies myéloïdes chroniques (Tab. 14).

3. *La leurosine* (Mathé *et al.*, 1965) par contre, apparaît comme le moins actif des trois alcaloïdes de *Vinca rosea*. Elle ne semble pas avoir de spécificité sur une lignée cellulaire définie; seul un petit nombre d'effets favorables a été enregistré et c'est dans le lymphoblastosarcome qu'elle trouverait sa meilleure indication (Tab. 15).

III. Chimiothérapie multiple

Des essais thérapeutiques sont en cours, comportant l'association de plusieurs drogues: Δ -1-cortisone, vincaléucoblastine, triéthylène-mélamine, méthyl-hydrazine, dans le réticulosarcome et la maladie de Hodgkin; Δ -1-cortisone, leurocristine, cyclophosphamide, E-39 dans le lymphoblastosarcome.

Préalablement au traitement, 300 ml de moelle osseuse du malade sont prélevés. La moelle est conservée pour être ultérieurement réinjectée en cas d'aplasie, le malade étant placé en appartement aseptique pour éviter les risques infectieux.

⁴ Velbé, Lilly.

⁵ Oncovin, Lilly.

Les premiers résultats enregistrés (Mathé *et al.*, sous presse) sont très encourageants, en particulier dans la maladie de Hodgkin (Tab. 16), où l'on enregistre 86% d'effets notables. De bons résultats ont été obtenus aussi bien chez des malades antérieurement traités par une radiothérapie, que chez des sujets déjà soumis à une chimiothérapie, soit par d'autres produits que ceux utilisés dans cette association, soit par un ou plusieurs des composés inclus dans celle-ci (Tab. 17).

Tab. 1. Dibromomannitol. Résultats globaux dans la leucémie myéloïde chronique

N. phase	Remissions		Echecs	
	Apparemment complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux
1	5	3	—	—
2	1	1	—	—
3	1	—	—	1
4	—	—	1	—
5	1	—	—	—
6	—	1	—	—
Total	8	5	1	1

Tab. 2. Methyl-glyoxal-bis (Guanyldrazone). Résultats enregistrés dans la leucémie aiguë lymphoblastique

N. phase	Remissions		Echecs	
	Apparemment complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux
1	1	—	2	2
2	1	2	1	5
3	—	—	—	3
Total	2	2	2	10

Tab. 3. Association methylglyoxal-bis (Guanyldrazone) et 2-hydroxystilbamidine. Résultats dans la leucémie aiguë lymphoblastique

N. phase	Remissions		Echecs	
	Apparemment complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux
1	1	1	1	3
2	1	—	—	6
3	—	1	—	1
Total	2	2	1	10

Tab. 4. Methylglyoxal-bis (Guanylhydrazone). Résultats enregistrés dans les leucémies aiguës granulocytaires (Myéloblastiques, Promyélocytaires, de Naegeli)

N. phase	Remissions		Echecs	
	Apparement complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux
1	4	1	1	4
2	—	—	3	2
Total	4	1	4	6

Tab. 5. Association methylglyoxal-bis (Guanylhydrazone) et 2-hydroxystilbamidine Résultats enregistrés dans les leucémies aiguës granulocytaires

N. phase	Remissions		Echecs	
	Apparement complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux
1	2	3	—	3
2	—	—	2	—
Total	2	3	2	3

Tab. 6. Hydroxyurée. Résultats enregistrés dans la leucémie myéloïde chronique

N. phase	Remissions		Echecs	
	Apparement complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux
1	1	—	—	—
2	1	1	—	—
3	1	2	1	—
4	—	—	—	—
5	—	1	—	—
6	1	—	—	—
Total	4	4	1	—

Tab. 7. Methyl-hydrazine. Résultats enregistrés dans la maladie de Hodgkin selon la phase évolutive

N. phase	Remissions		Echecs	
	Apparemment complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux
1	2	11	3	1
2	4	6	3	—
3	4	3	—	3
4	2	2	—	1
5	1	3	—	—
6	1	—	1	—
Total	14	25	7	5

Tab. 8. Chlorhydrate de 1-Methyl-2-p-(Isopropyl-Carbamoyl)Benzyl-Hydrazine. Résultats globaux

Maladie	N. de cures	Remissions		Echecs	
		Apparemment complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux
Maladie de Hodgkin	51	14	25	7	5
Reticulosarcome	11	3	4	2	2
Histioblastosarcome	4	—	1	1	2
Mycosis fongoïde	3	—	—	1	2
Myélome	2	—	—	1	1
Syndrome de Brill-Symers	2	—	1	1	—
Leucémie aig. lymphoblast.	3*	—	—	—	3
Leucémie lymphocytaire chronique	8	—	2	2	4
Lymphoblastosarcome	10	—	4	2	4
Lymphocytosarcome	2	—	2	—	—
Leucémie myélonocytaire	1	—	—	—	1
Total	97	17	39	17	24

* Trois autres malades en rémission ont subi une cure de méthylhydrazine comme traitement d'entretien; ils ne sont pas sur ce tableau.

Tab. 9. Bromhydrate de 1-Methyl-2-p-Allophanoyl-Benzyl-Hydrazine Résultats enregistrés selon la maladie

Maladie	N. de cures	Remissions		Echecs	
		Apparemment complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux
Maladie de Hodgkin	22	1	10	8	3
Réticulosarcome	2	—	—	2	—
Histioblastosarcome	1	—	—	—	1
Mycosis fongoïde	1	—	—	1	—
Lymphoblastosarcome	3	—	—	2	1
Leucémie lymphocytaire chronique	2	—	—	1	1
Lymphocytosarcome	1	—	1	—	—
Total	32	1	11	14	6

Tab. 10. Vincaléucoblastine. Résultats enregistrés dans la maladie de Hodgkin selon la phase évolutive

N. phase	Remissions		Echecs	
	Apparemment complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux
1	6	7	2	3
2	6	6	6	2
3	3	8	1	13
4	2	3	3	2
5	2	—	1	3
6	1	—	1	2
7	1	1	—	1
8	—	2	—	—
Total	21	27	14	26

Tab. 11. Vincaléucoblastine. Résultats globaux

Maladie	N. de cures	Remissions		Echecs	
		Apparemment complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux
Maladie de Hodgkin	88	21	27	14	26
Réticulosarcome	12	1	1	5	5
Histioblasto Histiocytosarcome	6	—	2	2	2
Mycosis fongoïde	7	—	2	—	5
Leucémie monoblastique	12	1	1	1	10
Leucémie monocytaire chronique	2	1	—	1	—
Lymphoblastosarcome	4	—	1	1	2
Leucémie aiguë lymphoblastique	1	—	—	—	2
Leucémie lymphocytaire chronique	5	—	—	2	3
Total	138	24	33	26	55

Tab. 12. Leurocristine. Résultats enregistrés dans la leucémie aiguë lymphoblastique selon la phase évolutive

N. phase	Remissions		Echecs	
	Apparemment complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux
1	4	2	4	8
2	8	6	5	6
3	2	1	—	9
4	1	—	—	—
Total	15	9	9	23

Tab. 13. Leurocristine. Resultats enregistrés dans le lymphoblastosarcome selon la phase évolutive

N. phase	Remissions		Echecs	
	Apparement complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux
1	4	3	5	2
2	1	1	2	3
3	1	1	—	—
4	1	—	—	—
5	—	—	1	—
Total	7	5	8	5

Tab. 14. Résultats enregistrés dans les transformations aiguës de leucémie myéloïde chronique avec diverses substances antimitotiques

Produits	N. de cures	Remissions		Echecs	
		Apparement complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux
Leurocristine	15	3	2	3	6
Methylglyoxal-Bis (Guanylhydrazone)	13	1	2	2	8
Methylglyoxal-Bis (Guanylhydrazone) + 2-Hydroxystilbamidine	6	—	—	1	5

Tab. 15. Leurosine. Résultats globaux

Maladie	N. de cures	Remissions		Echecs	
		Apparement complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux
Maladie de Hodgkin	15	2	1	5	7
Mycosis fongoïde	1	—	—	—	1
Leucémie aiguë lymphoblastique	16*	1	1	1	13
Lymphoblastosarcome	15	1	3	4	7
Total	47	4	5	10	28

* 3 malades en rémission ont subi une cure de leurosine comme traitement d'entretien; ils ne figurent pas sur le tableau.

Tab. 16. Chimiothérapie multiple. Résultats enregistrés dans la maladie de Hodgkin selon la phase évolutive

N. phase	Remissions		Echecs	
	Apparement complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux
1	3	1	—	—
2	4	2	—	1
3	5	3	1	1
4	3	2	—	—
5	—	1	—	1
6	—	1	—	—
Total	15	10	1	3

Tab. 17. Chimiothérapie multiple. Résultats enregistrés dans la maladie de Hodgkin selon les traitements antérieurs

Types de malades	N. de cas	Remissions		Echecs	
		Apparement complètes	Incomplètes	Non totaux	Totaux
Malades non antérieurement traités	1	1	—	—	—
Malades antérieurement traités par radiothérapie	3	1	1	1	—
Malades antérieurement traités par d'autres composés chimiothérapiques	2	1	1	—	—
Malades antérieurement traités par certains des composés inclus dans cette chimiothérapie multiple	4	2	1	—	1
Malades antérieurement traités par une chimiothérapie et une radiothérapie	19	10	7	—	2
Total	29	15	10	1	3

Comparaison des résultats obtenus dans la maladie de Hodgkin avec la Vincaléucoblastine et le chlorhydrate de 1-méthyl-2-p-(isopropylcarbamoyle)benzyl-hydrazine

Produit	Remission		Echec	
	Apparement complète	Incomplète	Non total	Total
Vincaléucoblastine	20/74	23/74	11/74	20/74
Méthyl-hydrazine	14/51	25/51	7/51	5/51

Résumé

De nombreux produits ont fait récemment l'objet d'essais thérapeutiques dans les leucémies et hématosarcomes. Un certain nombre d'entre eux se sont révélés actifs: dibromomannitol dans les leucémies myéloïdes chroniques; leurocristine dans les affections néoplasiques du lymphoblaste; vincalécoblastine et méthyl-hydrazine dans les affections réticulo-histiocytaires; enfin, méthyl-glyoxal-bis (guanylhydrazone) et son association avec la 2-hydroxystilbamidine dans les leucémies aiguës granulocytaires. En outre, la chimiothérapie multiple, après conservation de moelle osseuse donne déjà des résultats encourageants dans les hématosarcomes.

Bibliographie

- MATHÉ G. *et al.* (1962). Essai de traitement de la maladie de Hodgkin et d'autres affections réticulo-histiocytaires malignes par la vincalécoblastine. *Presse Med.*, **70**: 1349.
- — (1963). Essai de traitement par la cyclophosphamide de la leucémie aiguë lymphoblastique et du lymphoblastosarcome. *Presse Med.*, **72**: 402.
- — (1963). Essai de traitement des leucémies aiguës par la méthyl-glyoxal-bis (guanylhydrazone). *Rev. Franc. Etud. Clin. Biol.*, **10**: 1035.
- — (1963). Essai de traitement par la leurocristine de la leucémie aiguë lymphoblastique et du lymphoblastosarcome. *Presse Med.*, **71**: 529.
- — (1964). Essai de traitement de la leucémie myéloïde chronique par le dibromomannitol. *Presse Med.*, **72**: 2135.
- — (1964). Essai de traitement par une méthyl-hydrazine de la maladie de Hodgkin et divers hématosarcomes et leucémies. *Presse Med.*, **72**: 1641.
- — (1964). Essai de traitement par le bromhydrate de 1-Méthyl-2-p-allophanoyl-benzyl-hydrazine de la maladie de Hodgkin et de divers hématosarcomes. *Franc. Etud. Clin. Biol.*, **9**: 990.
- — (1964). Valeur de la vincalécoblastine dans le traitement de la maladie de Hodgkin et d'autres hématosarcomes et leucémies. *Sem. Ther.*, **5**: 320.
- — (1965). Leurosine in the treatment of Hodgkin's disease, acute lymphoblastic leukaemia and lymphoblastic lymphosarcoma. *Cancer Chemother. Rep.*, **49**: 47.
- — (1966). Essai de traitement de la maladie de Hodgkin généralisée par une chimiothérapie multiple. Sous presse.

SUMMARY

Many drugs have been recently tested in the treatment of leukaemias and hematosarcomas. Some of them have been found active: Dibromomannitol in chronic myeloid leukemia, Leurocristine in lymphoblastic diseases, Vincalécoblastine and Methyl-Hydrazine in reticulo-histiocytal diseases, and Methyl-Glyoxal-Bis

(Guanylhydrazone) associated with 2-Hydroxystilbamidine in acute granulocytic leukaemias. Besides, multiple chemotherapy, coupled with the use of stored bone marrow has already given encouraging results in the treatment of hematosarcomas.

RIASSUNTO

Numerosi prodotti sono stati recentemente sperimentati nella terapia di leucemie ed ematosarcomi. Alcuni di essi si sono rivelati attivi: dibromomannitolo, nelle leucemie mieloidi croniche; leurocristina, nelle affezioni neoplastiche del linfoblasto; vincalécoblastina e metilidrazina, nelle affezioni reticolo-istiocitarie; infine,

metil-gloxal-bis (guanilidrazone) e sua associazione con la 2-idrossistilbamidina, nelle leucemie granulocitiche acute. Inoltre, la chemioterapia multipla con conservazione di midollo osseo ha già offerto risultati incoraggianti nel trattamento degli ematosarcomi.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit vielen Chemikalien, hat man, vor kurzem, Heilproben bei den Leukämien und den Hämatosarkomen versucht. Einige von ihnen zeigen sich wirksam: Dibromomannitol in den chronischen myeloischen Leukämien; Leurocristine in den neoplastischen Leiden des Lymphoblasts; Vinca-Leukoblastin und Methyl-Hydrazine in den reticulohystocytären Leiden; schliesslich, Methyl-Glyoxal-Bis (Guanylhydrazone) und ihre Verbindung mit der 2-Hydroxystil-Bamidine in den akuten granulocytären Leukämien. Ausserdem, gibt schon die vielfache Chemotherapie, zusammen mit Knochenmarkskonservierung, bei Hämatosarkom, ermutigende Ergebnisse.