



HAL
open science

Mortalité précoce dans la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) en France : étude multicentrique portant sur 399 patients

Ramy Rahme

► **To cite this version:**

Ramy Rahme. Mortalité précoce dans la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) en France : étude multicentrique portant sur 399 patients . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01771434

HAL Id: dumas-01771434

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01771434>

Submitted on 19 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 75

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINEMortalité précoce dans la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP)
en France : étude multicentrique portant sur 399 patientsPrésentée et soutenue publiquement
le 19 mai 2017

Par

Ramy RAHME

Né le 18 février 1987 à Ainata (Liban)

Dirigée par M. Le Professeur Lionel Adès, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Pierre Fenaux, PU-PH Président

M. Le Professeur Hugues De Thé, PU-PH

M. Le Professeur Vincent Levy, PU-PH

Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

**Au Professeur Pierre Fenaux,
Coordonnateur national du DES Hématologie,
Service Hématologie Séniors, Hôpital Saint-Louis, Paris,**

Vous m'avez accordé votre confiance dès le début de mon internat et m'avez beaucoup soutenu tout au long de ces années. Je vous en suis reconnaissant. Vous forcez l'admiration de générations entières d'hématologues par vos connaissances médicales encyclopédiques, votre expérience clinique et votre modestie. Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Veuillez recevoir mon profond respect et ma sincère admiration.

**Au Professeur Lionel Adès,
Service Hématologie Séniors, Hôpital Saint-Louis, Paris,**

Vous m'avez connu tout jeune interne et n'avez cessé de m'encourager durant tout mon parcours. Vous m'avez transmis des bases solides en Hématologie et je souhaite vous remercier de m'avoir guidé dans la réalisation de mon travail de thèse. Merci aussi pour votre accessibilité, votre grande rigueur, vos qualités humaines et vos traits d'humour quotidiens qui sont autant de parenthèses de légèreté dans des journées parfois difficiles.

**Au Professeur Hugues de Thé,
Titulaire de la chaire Oncologie cellulaire et moléculaire au *Collège de France*,**

Votre implication dans mon projet de Master 2 a été sans égale. Vous m'avez énormément appris sur la biologie de la LAP et m'avez transmis la passion des corps PML ! Je garderai en mémoire votre encadrement actif et rigoureux, votre engagement total pour la réussite de mon travail de recherche et surtout votre humilité. Je vous dois beaucoup.

Au Professeur Vincent Levy,

Unité de Recherche Clinique, Hôpital Avicenne, Bobigny,

Je vous remercie pour toutes les discussions que nous avons eues dans le passé, souvent en début de garde. Elles m'ont beaucoup aidé pour surmonter les difficultés du début d'internat. Je vous remercie également pour votre amitié et votre grande sympathie.

Ce travail n'aurait pu être conduit sans le soutien du **Groupe d'étude des leucémies aiguës promyélocytaïres** à qui je témoigne toute ma gratitude.

Aux Professeur Sébastien Maury et Docteur Cécile Pautas,

Service Hématologie clinique, Hôpital Henri Mondor, Créteil,

Je vous remercie pour votre disponibilité et vos qualités de cœur. J'ai eu beaucoup de plaisir de travailler avec vous.

Au Docteur Emmanuel Raffoux,

Service Maladies du sang, Hôpital Saint-Louis, Paris,

Un grand merci pour votre accessibilité, vos précieux conseils et votre bonne humeur. Vous êtes un modèle d'humanité pour de nombreux internes.

Aux Professeur Eric Maury et Docteur Jean-Luc Baudel,

Service Réanimation médicale, Hôpital Saint-Antoine, Paris,

Un très grand merci pour tout ce que vous m'avez appris sur les décisions médicales de réanimation et sur les questions éthiques. J'aimerais vous exprimer toute ma gratitude pour la confiance que vous m'avez accordée à tout moment.

Au Docteur Jérôme Pacanowski,

Service de Maladies infectieuses, Hôpital Saint-Antoine, Paris,

De m'avoir enseigné les bases de l'Infectiologie et m'avoir appris qu'arriver en retard pouvait constituer parfois un acte de rébellion...

A tous mes co-internes, anciens ou nouveaux : Justine, Céline, Claudia, Lina, Laëtitia, Clémentine, Raphaël, Omar, François, Milena, Marine, Paul, Anne-Lyse, Louis, Justine, Julien, Alex et finalement Marc. Merci à vous toutes et tous pour votre professionnalisme et votre sympathie. Continuons d'être soudés et conservons cette bonne entente dans le métier que d'aucuns nous envient.

Aux copines et copains de l'Association des Internes en Hématologie (AIH).

Aux « Boulets de Saint-Antoine » : Pich, Gaby Dujour, Herr Bourzier, Omar O'BHS et Francis. Car dans la tendresse de l'amitié, le cœur trouve son matin et sa fraîcheur.

A mon grand-père Toufic,

Tu rêvais de voir ton petit-fils un jour médecin. La vie en a malheureusement décidé autrement. Merci pour ton amour et pour tout ce que tu m'as transmis. Je pense à toi.

A mes parents, ma sœur Solange et mon frère Rudy,

Merci pour votre présence aimante et sans faille, et votre soutien inconditionnel. Je vous aime de tout mon cœur et serai toujours là pour vous.

A Maud,

Pour tout son amour.

A Marius Leszek,

Pour toutes tes qualités humaines et ta simplicité.

A Sary et Ayad,

Pour leur très grande amitié.

A Georges,

Pour ton immense amitié.

Aux infirmières, aides-soignantes et secrétaires que j'ai pu côtoyer,

Vous m'avez appris à travailler en équipe et à mieux communiquer. Merci pour votre dévouement au quotidien.

Aux patients et à leurs familles,

Vous êtes la raison pour laquelle je me suis engagé dans cette voie. Merci pour la richesse et l'intensité des échanges qui, malgré la gravité de certaines situations, restent certainement un des plus beaux aspects de l'exercice de la médecine.

Table des matières

Introduction	8
1) Données épidémiologiques	8
2) Caractéristiques cliniques et cytologiques de la LAP	9
3) Caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de la LAP	12
Première partie : Physiopathologie de la guérison de la LAP	18
1) Effets thérapeutiques de l'ATRA dans la LAP	20
1.1) Découplage entre différenciation et perte de clonogénicité sous ATRA	21
1.2) Dégradation de l'oncoprotéine PML/RAR α sous ATRA	21
1.3) Rôle de PML et p53 dans la guérison de la LAP sous ATRA	21
2) Effets thérapeutiques du trioxyde d'arsenic dans la LAP	23
2.1) Reformation des corps nucléaires PML et dégradation de PML/RAR α	29
2.2) Synergie entre l'ATRA et l'arsenic dans l'éradication de la LAP	31
Deuxième partie : Décès précoces dans la LAP	33
Décès précoce : principale cause actuelle d'échec du traitement des LAP	33
1) Physiopathologie de la coagulopathie initiale dans la LAP	41
1.1) Impact de l'ATRA et de l'arsenic sur la coagulopathie	50
1.2) Recommandations actuelles de prise en charge de la coagulopathie	51
2) Facteurs de risque associés à la mortalité précoce dans les essais cliniques	53
3) Données du registre suédois	61
4) Données du registre américain (SEER)	66
5) Expérience monocentrique de l'Université de Stanford	71
6) Données du registre canadien	73
7) Données de l'International Consortium on APL	76
8) Lien entre le délai à l'initiation de l'ATRA et la survenue de décès précoces	82

Troisième partie : Mortalité précoce dans la LAP en France	91
1) Matériels et Méthodes	91
1.1) Objectifs de l'étude	91
1.2) Critères d'évaluation	91
1.3) Critères d'inclusion	91
1.4) Recueil de données	92
1.5) Protocole APL 2006	93
1.6) Analyse statistique	95
2) Résultats	97
1.1) Caractéristiques des patients analysés	97
1.2) Caractéristiques des patients non protocolaires	97
1.3) Raisons de non inclusion dans APL 2006	99
1.4) Délais entre le diagnostic de LAP et l'initiation de l'ATRA	99
1.5) Mortalité précoce	100
1.6) Facteurs de risque de mortalité précoce	101
Discussion	104
Conclusion	106
Bibliographie	107
Annexe : Article	126

Introduction

La leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) est un sous-type de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) présentant des particularités cliniques, cytologiques et moléculaires. Son incidence est de deux nouveaux cas par million d'habitants, soit 100 à 150 cas par an environ en France, ce qui correspond à 10% de l'ensemble des LAM [1].

1) Données épidémiologiques

L'âge de diagnostic des LAP est généralement entre 20 et 50 ans – 80% des patients ont < 60 ans au diagnostic – contrairement aux autres sous-types de LAM où l'incidence croît de manière exponentielle après 60 ans [1]. En outre, les cas de LAP sont très rares chez les enfants âgés < 10 ans [1].

En parallèle, l'incidence de la LAP est relativement plus élevée dans les populations hispaniques comme l'ont souligné plusieurs auteurs dans des registres hospitaliers au Mexique, au Peru et en Espagne [1-12]. Au Costa-Rica, l'incidence des LAP était de 34% parmi 167 cas de LAM *de novo* (données non publiées) ; de manière remarquable, les patients étaient majoritairement de descendance caucasienne d'immigrants européens. Estey et al. ont rapporté 120 cas de LAP parmi 1245 patients (9,6%) avec un diagnostic de LAM *de novo* pris en charge au MD Anderson Cancer Center (Houston, Texas) : l'incidence de la LAP dans la population de patients de descendance latino-américaine était plus élevée (18,2% ; IC_{95%} 15% – 27,7%) que dans les populations blanche (7,7% ; IC_{95%} 6,2% – 9,5%) ou afro-américaine (10,3% ; IC_{95%} 5,7% – 18,7%) [5]. Ces données suggèrent que les descendants d'immigrants espagnols ayant colonisé l'Amérique centrale et latine présentent une prédisposition génétique au développement d'une LAP même si des données contradictoires ont été également rapportées. En effet, Hernández et al. de l'Instituto de Hematología e Immunología à la Havane ont retrouvé une incidence de LAP de 31,3% dans les cas de LAM pédiatriques (âge < 15 ans) mais uniquement 13% des LAM de l'adulte [6]. De surcroît, l'incidence des LAP en Espagne varie selon les régions : sur un total de 1129 cas successifs de LAM ayant eu une caractérisation

cytogénétique complète, l'incidence la plus élevée de LAP était rapportée dans le sud de l'Espagne (21,6%) (v/s 17% dans le centre et 12,6% dans le nord ; $p = 0,03$) [12].

Des observations cliniques faites par Estey et al. [5] ont noté que les patients atteints de LAP présentaient de manière significative un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé que celui des autres cas de LAM. Cette observation a été corroborée par d'autres investigateurs [13]. Les cas de LAP sont majoritairement *de novo* alors que 5 à 15% sont chimio- et/ou radio-induits dans l'expérience du Groupe Français d'Etude des LAP ; ces cas sont désignés « *therapy-related APL (tAPL)* ». Les tAPL ont été principalement décrites après utilisation d'un inhibiteur de topoisomérase II – mitoxantrone, épirubicine, doxorubicine ou étoposide – en particulier dans le traitement des cancers du sein avec une latence moyenne de trois ans après exposition au produit cytotoxique [14-20].

2) Caractéristiques cliniques et cytologiques de la LAP

La LAP constitue une urgence diagnostique et thérapeutique car les patients se présentent constamment avec un tableau clinique associant une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et une fibrinolyse à l'origine d'un risque hémorragique important, notamment au niveau du système nerveux central. Ce risque est majoré par la thrombopénie. La LAP est en général peu tumorale. Sur le plan cytologique, elle est caractérisée par un blocage de maturation des progéniteurs myéloïdes au stade de promyélocyte. Deux formes ont été décrites : la forme classique (3/4 des cas) – LAM3 dans la classification FAB (French-American-British) – caractérisée par une leucopénie ou un chiffre de leucocytes normal, et la forme variante dite hypogranulaire ou microgranulaire (1/4 des cas) – LAM3v dans la FAB – le plus souvent hyperleucocytaire (chiffre de leucocytes > 10 G/L).

Les blastes de LAP sont des promyélocytes anormaux de grande taille (20 à 30 μm de diamètre) et ont un aspect différent selon la forme cytologique. Dans la forme classique, le noyau du blaste est variablement réniforme ou bilobé, et son cytoplasme est rempli de granules azurophiles ou pourpres, parfois coalescentes, allant jusqu'à masquer le noyau qui devient invisible ; les granulations peuvent parfois former une structure en bâtonnet

appelée « corps d'Auer » – il s'agit d'une structure allongée (3 à 10 μm) et fine ($< 0,5 \mu\text{m}$) d'aspect en aiguille, de couleur rouge, provenant de la fusion de plusieurs granulations azurophiles et contenant de la myéloperoxydase (MPO). Dans quelques cellules, on observe de très nombreux corps d'Auer à l'origine d'un aspect « en fagot » très caractéristique et pathognomonique de la LAP (**figure 1**). Au contraire, dans la forme variante hypogranulaire, le noyau du blaste reste bilobé et le cytoplasme contient de très rares granulations peu colorées ; cependant, il existe souvent au moins quelques cellules plus granuleuses et un nombre très faible de blastes contient de nombreuses granulations et/ou des fagots de corps d'Auer dont la recherche très assidue est indispensable pour poser le diagnostic de LAP (**figure 2**). Plus la leucocytose est importante, plus les blastes sont hypogranulaires. Quel que soit le type morphologique, le myélogramme montre toujours un frottis riche en promyélocytes anormaux qui sont souvent un peu plus granuleux que dans le sang. La cytochimie de la MPO est fortement positive dans tous les blastes signant leur caractère myéloïde. Les caractéristiques cytologiques décrites ci-dessus permettent un diagnostic très rapide basé sur la simple lecture urgente du frottis sanguin et/ou médullaire devant la moindre suspicion du diagnostic de LAP. Ainsi, le traitement spécifique de cette forme grave de LAM pourra être initié par le clinicien sans devoir attendre la confirmation cytogénétique et/ou moléculaire.

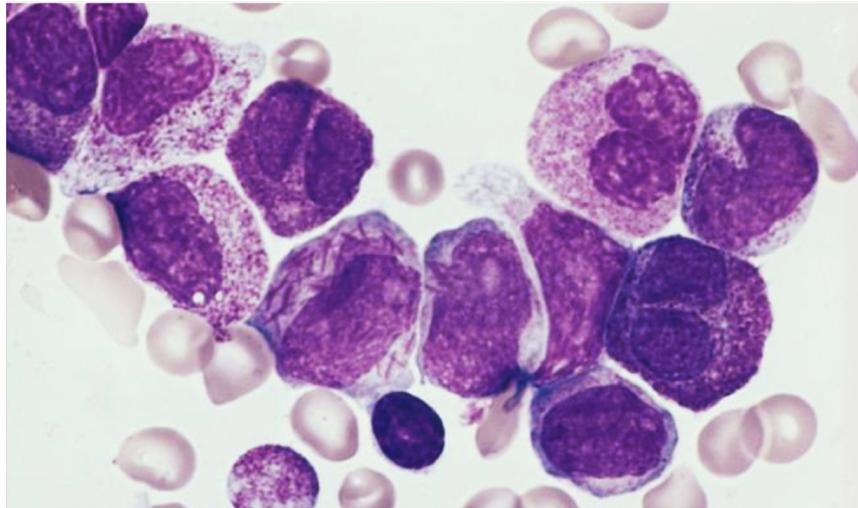


Figure 1 : Frottis médullaire d'une forme classique de LAP (d'après Robbins and Cotran Pathologic Basis of Diseases, 8th Edition, 2009). Le cytoplasme des blastes est riche en granulations azurophiles ; on aperçoit un blaste dont le cytoplasme contient plusieurs corps d'Auer en fagots.

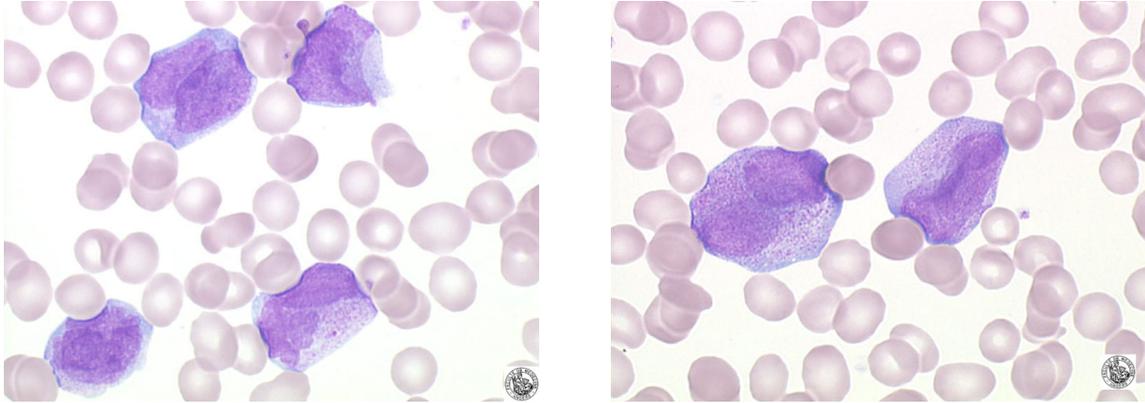


Figure 2 : Frottis médullaire d'une forme hypogranulaire de LAP. A gauche, les blastes ont un noyau de contour irrégulier et l'une des cellules a un noyau formé de deux lobes superposés ; le cytoplasme est pauvre en granulations. A droite, deux blastes avec nombreuses granulations, l'un ayant en plus un noyau bilobé (Source : <http://hematocell.univ-angers.fr>).

Les blastes de LAP présentent un immunophénotypage caractéristique (**tableau 1**). Dans la forme classique, on note une expression faible ou absente du CD34 et du HLA-DR, et une expression parfois faible du CD117 ; le CD13 et le CD33 sont toujours positifs. Le niveau d'expression du CD33 à la surface des blastes de LAP est le plus fort en comparaison avec le niveau d'expression de ce marqueur à la surface des blastes des autres LAM. Les marqueurs de différenciation granulocytaire CD15 et CD65 sont négatifs ou faiblement exprimés. Concernant la forme hypogranulaire, au moins une partie des blastes exprime en plus le CD34 et surtout le CD2 [21-24]. L'expression du CD2 a été associée à un moins bon pronostic dans au moins deux études [22,23]. Le marqueur CD56 est exprimé dans 20% des cas et semble associé à un plus mauvais pronostic [25-27].

	CD13	CD33	CD117	CD64	CD34	CD2	HLA-DR
Total	100/100 (100)	98/100 (98)	60/91 (66)	24/88 (27)	21/100 (21)	22/94 (23)	9/98 (9)
M3	72/72 (100)	70/72 (97)	41/65 (63)	15/66 (23)	0/72 (0)	8/69 (12)	1/72 (1)
M3v	28/28 (100)	28/28 (100)	19/26 (73)	9/22 (41)	21/28 (75)	14/25 (56)	8/26 (31)
P*	1.0	1.0	0.45	0.1	< 0.001	< 0.001	< 0.001

*Generated by using the Fisher exact and χ^2 tests.

Tableau 1 : Expression des marqueurs phénotypiques et comparaison entre les deux formes de LAP, classique (M3) et variant hypogranulaire (M3v) (d'après Pei Lin et al. American Journal of Clinical Pathology, 2004 [23]).

3) Caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de la LAP

La translocation t(15;17) est retrouvée dans > 95% des LAP. Le caryotype est par ailleurs le plus souvent normal. Dans le protocole français APL 93, l'incidence des anomalies chromosomiques additionnelles était de 26% et la trisomie 8 constituait l'anomalie la plus fréquemment retrouvée ; ces anomalies ne modifiaient pas le pronostic [28]. Cette translocation est à l'origine d'un gène de fusion PML/RAR α [29] qui entraîne un blocage de la différenciation myéloïde au stade de promyélocyte et active l'autorenouvellement cellulaire. La cassure dans le gène RAR α (*Retinoic Acid Receptor alpha*) a lieu constamment au niveau de l'intron 2. Cependant, trois points de cassure sont décrits au niveau du gène PML (*ProMyelocytic Leukemia*) : cassure au niveau de l'intron 6 à l'origine du transcrite bcr1 (breakpoint cluster region-1) et de l'isoforme longue de l'oncoprotéine PML/RAR α (55 à 60% des cas) ; cassure au niveau de l'exon 6 à l'origine du transcrite bcr2 et de l'isoforme variable de PML/RAR α (5% des cas) ; et finalement au niveau de l'intron 3 à l'origine du transcrite bcr3 codant pour l'isoforme courte de la protéine PML/RAR α (35 à 40% des cas) [29-31] (**figure 3**). Le transcrite bcr2 serait plus fréquent dans la population pédiatrique [32] alors que le transcrite bcr3 est significativement associé aux formes hyperleucocytaires hypogranulaires [33].

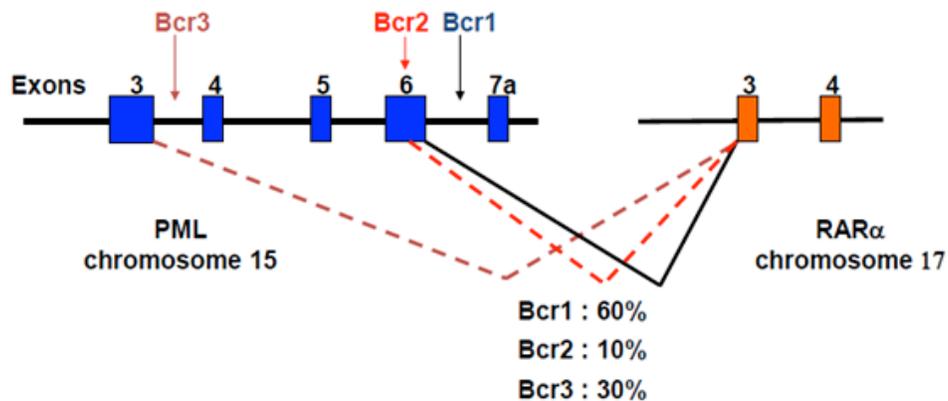


Figure 3 : Points de cassure de PML/RAR α .

Les partenaires de la translocation (15;17) sont donc les gènes RAR α et PML. Le gène RAR α code pour l'isoforme alpha du récepteur à l'acide rétinoïque, un facteur de transcription nucléaire activé par les rétinoïdes (dérivés de la vitamine A), en particulier

la forme *tout trans* de l'acide rétinoïque (ATRA) qui constitue le ligand biologique le plus puissant [34]. Suite à une hétérodimérisation avec le cofacteur – le récepteur au rétinoïde X (RXR) [35], le complexe RAR α /RXR se lie à l'ADN au niveau d'éléments de réponse spécifiques – *Retinoic acid response elements* (RARE) – composés par la répétition de deux motifs hexamériques PuG [G/T] TCA classiquement séparés par cinq paires de base [36]. En l'absence du ligand, RAR α /RXR interagit avec les corépresseurs nucléaires N-CoR (nuclear receptor corepressor) et SMRT (silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors) à l'origine du recrutement de diverses protéines telles que des histone déacétylases (HDAC) qui vont maintenir la chromatine dans un état condensé [37,38]. Ainsi, les gènes cibles de RAR α ne sont pas exprimés. La liaison du ligand ATRA induit des modifications conformationnelles dans RAR α , notamment un repositionnement de l'hélice 12 qui entraîne un détachement des complexes corépresseurs et une nouvelle interaction avec des complexes corégulateurs activateurs – contenant entre autres l'histone acétyl-transférase CBP/p300 – permettant la transcription génique [39,40]. Certains des gènes cibles de RAR α accélèrent la différenciation myéloïde vers la granulopoïèse [41].

Le gène PML a été initialement identifié dans la LAP [31,42] ; il contient 9 exons. Sept isoformes protéiques sont générées par épissage alternatif : six sont des isoformes nucléaires (désignées PML-I à PML-VI) et une seule est purement cytoplasmique (PML-VII). PML appartient à la famille TRIM dont nombreux membres sont des ubiquitine ligases [43,44] : certains favorisent la transformation maligne en tant que partenaires dans des gènes de fusion [45]. La protéine PML contient plusieurs régions (**figure 4**) : le motif RBCC/TRIM (acides aminés 57 à 253 dans les exons 1 à 3) qui abrite une séquence RING-finger (R), deux boîtes B (B1 et B2) et un domaine d'homodimérisation constitué d'une hélice alpha et appelé « *coiled-coil domain* » (CC) [44,46,47] ; une séquence de localisation nucléaire (acides aminés 476 à 490 dans l'exon 6) dite « *nuclear localization signal* » (NLS) ; un motif d'interaction avec les protéines SUMO présent dans les isoformes I à V (acides aminés 556 à 565 dans l'exon 7a) dit « *SUMO-interacting motif* » (SIM) ; et une séquence d'export nucléaire « *nuclear export signal* » (NES) présente uniquement dans l'isoforme I (acides aminés 704 à 713 dans l'exon 9) [47]. Certains

domaines d'interaction spécifique ont été décrits dans certaines de ces isoformes, comme par exemple entre ARF (un régulateur de p53) [48] et PML-IV [49].

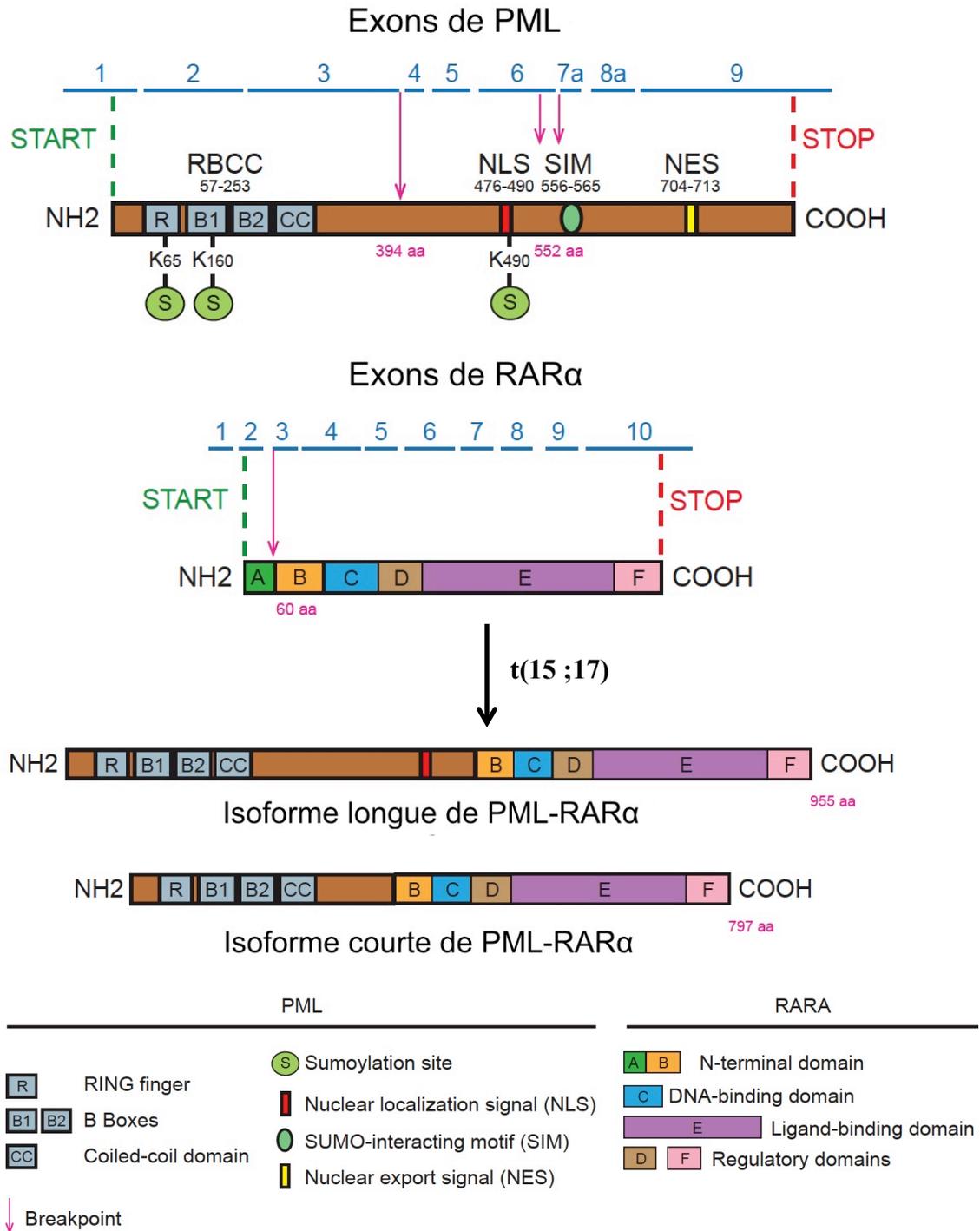


Figure 4 : Structure des protéines PML, RARα et PML/RARα (d'après Nisole et al., Differential roles of PML isoforms, 2013 [47]).

A l'état physiologique, les protéines PML s'organisent dans le noyau sous la forme de corps nucléaires (CN). Ces CN sont des structures dynamiques impliquées dans de nombreux processus cellulaires, en particulier la sénescence et la défense antivirale [50,51]. Sous certaines conditions physiologiques ou pathologiques (stress oxydant, dommage de l'ADN, infections virales, traitement par interféron...), les CN s'organisent et recrutent à leur niveau plus d'une centaine de protéines qui peuvent alors subir des modifications post-traductionnelles, notamment la sumoylation, entraînant leur activation ou au contraire leur dégradation dans le cas où la sumoylation est suivie d'une polyubiquitination [52,53]. Parmi ces protéines recrutées, nous pouvons citer la protéine pro-apoptotique Daxx (*death domain-associated protein*) [52] et p53 avec nombreux de ses régulateurs [54-56]. Ainsi, les CN PML joueraient un rôle important dans l'activation des voies de sénescence médiées par p53, très probablement par des modifications post-traductionnelles de p53 [57,58]. De plus, il a été démontré que le promoteur de PML contenait des éléments de réponse de p53 à l'origine d'une boucle d'activation lors de l'induction de la sénescence [57,59].

L'oncoprotéine PML/RAR α est presque entièrement responsable du développement de la LAP en dérégulant le programme de différenciation myéloïde dépendant de RAR α et en activant l'autorenouvellement des progéniteurs myéloïdes [60]. Ceci a pu être démontré dans différents modèles animaux transgéniques où l'expression d'une protéine transgénique hPML/RAR α (h pour *human*) a été à l'origine du développement d'une leucémie présentant les mêmes caractéristiques que la LAP chez l'homme, quoique avec des pénétrances variables selon les modèles [61]. Le fait qu'il existe peu d'événements génétiques additionnels chez une grande majorité des patients atteints de LAP vient à l'appui de cette observation.

D'un point de vue structurel, la protéine de fusion PML/RAR α conserve tous les domaines fonctionnels de RAR α – notamment les domaines de liaison à l'ADN et du ligand – et de PML, en particulier le domaine RING-finger et le « *coiled-coil domain* ». D'un côté, PML/RAR α se lie à l'ADN via sa moitié RAR α : elle joue un rôle dominant-négatif sur l'expression des gènes cibles de RAR α en renforçant la liaison des complexes

corépresseurs et des HDACs [62,63]. Comme RAR α régule la différenciation des progéniteurs myéloïdes, l'inhibition de la transcription génique par PML/RAR α explique le blocage de différenciation au stade promyélocytaire observé dans la LAP. D'un autre côté, PML/RAR α s'hétérodimérise avec la protéine PML *via* sa moitié PML entraînant ainsi une désorganisation des CN PML : dans les blastes, la protéine PML est redistribuée sous la forme de microponctuations diffuses appelées « *microspeckles* ». Cet effet abroge les voies intracellulaires contrôlées par PML et contribue à la pathogenèse de la LAP. Finalement, l'expression de PML/RAR α a été associée à un défaut d'activation de p53 [56,58] à l'origine d'un dérèglement des voies de sénescence cellulaire (**Figure 5**).

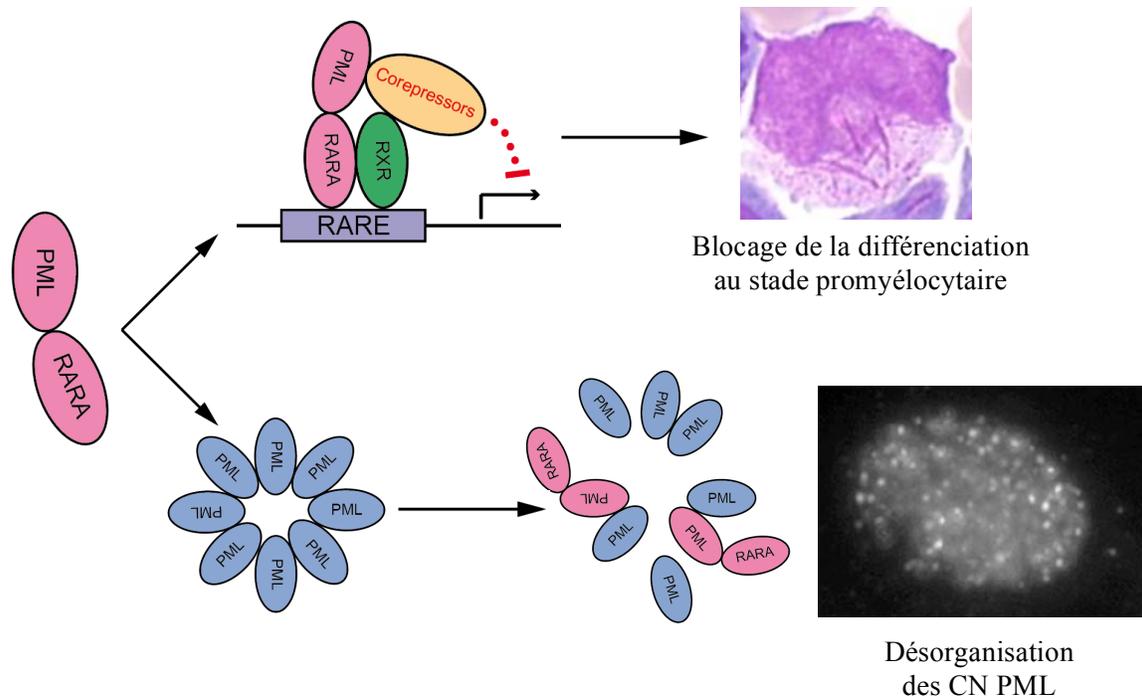


Figure 5 : Double action de l'oncoprotéine PML/RAR α dans le promyélocyte leucémique (d'après de Thé et al. [61]). PML-RAR α forme un hétérodimère avec RXR *via* sa moitié RAR α ; ce dernier se lie à l'ADN et recrute des complexes corépresseurs. Il en résulte une répression de la transcription des gènes cibles du facteur de transcription RAR α à l'origine d'un blocage de la différenciation du blaste au stade de promyélocyte. En plus, la protéine de fusion PML/RAR α interagit avec la protéine PML *via* le domaine « coiled-coil » de sa moitié PML, causant ainsi une désorganisation des CN PML.

Parmi les autres translocations rencontrées dans la LAP, la moins rare (1%) est la t(11;17) (q23;q21) à l'origine du transcrit PLZF-RAR α [64]. Elle est caractérisée sur le plan cytologique par une forme hypergranulaire et sur le plan thérapeutique par une faible sensibilité à l'ATRA. Le **tableau 2** regroupe les autres partenaires de translocation de RAR α décrits jusque-là [64-67].

Translocations	Gènes partenaires	Incidence	Morphologie	Sensibilité à l'ATRA
t(15;17)(q22;q12)	PML/RAR α	95%	M3 ou M3v	Oui
Variantes ou complexes impliquant 15q22, 17q12 et un autre chromosome	PML/RAR α	3 – 4%	M3 ou M3v	Oui
t(11;17)(q23;q12)	PLZF-RAR α	1%	M2 ou M3	Non
t(11;17)(q13;q12)	NuMA1-RAR α	Except.*	M3	Oui
t(11;17)(q23;q12)	MLL-RAR α	Except.*	M5	Non
t(5;17)(q35;q12)	NPM1-RAR α	Except.*	M3	Oui
t(17;17)(q11;q12)	STAT5b-RAR α	Except.*	M1	Non
t(4;17)(q12;q21)	FIP1L1-RAR α	Except.*	M3	Oui
t(17;17)(q12;24)	PRKAR1A-RAR α	Except.*	M3	Non
t(X;17)(p11;q21)	BCOR/RAR α	1 cas	M3	Oui
der (2)t(2;17)(q32;q21)	OBFC2A/RAR α	1 cas	M3v	Oui

Tableau 2 : Partenaires de fusion du gène RAR α [64-67].

*Except. : vraisemblablement < 5 – 10 cas rapportés dans la littérature.

PLZF = Promyelocytic Leukemia Zinc Finger. NuMA1 = Nuclear Mitotic Apparatus 1. MLL = Mixed-Lineage Leukemia. NPM1 = Nucleophosmin 1. STAT5b = Signal Transducer and Activator of Transcription 5b. FIP1L1 = Factor Interacting with PAPOLA and CPSF1. PRKAR1A = Protein Kinase c-AMP-dependent Type 1 Regulatory subunit Alpha. BCOR = BCL6 Corepressor. OBFC2A = Oligonucleotide/oligosaccharide-binding fold containing 2A.

Première partie : Physiopathologie de la guérison de la LAP

1) Effets thérapeutiques de l'ATRA dans la LAP

Dans un article princeps paru dans Blood en avril 1973, le Professeur Jean Bernard rapportait le devenir de patients atteints de LAP traités par Daunorubicine (DNR), une anthracycline, à partir de 1967 (date de disponibilité de cette drogue cytotoxique) en les comparant à des patients traités avant cette date. Il concluait sur l'extrême sensibilité de la LAP à la Daunorubicine comparativement aux autres LAM en termes de rémission complète (RC) et de survie au long terme (durée de rémission complète 26 mois v/s 7 mois respectivement), et rappelait l'importance de la prise en charge initiale pour éviter les décès précoces secondaires aux complications hémorragiques (**tableau 3**) [68].

	Avant Daunorubicine	Après Daunorubicine
Décès dans les 5 jours après le diagnostic	6	11 (5 décès avant traitement)
Rémissions complètes	4	19
Décès non blastiques pendant la période d'aplasie	1	9
Décès blastiques pendant la période d'aplasie	25	5
	36	44
Total	30 patients analysés	39 traités par Daunorubicine 34 patients analysés
Taux de rémission complète	4/30 (13%)	19/34 (55%)

Tableau 3 : Devenir des cas de LAP à la phase aiguë de la prise en charge avant et après disponibilité de la Daunorubicine (d'après Bernard et al. [68]).

Ainsi, le traitement des LAP a longtemps été, comme les autres LAM, la chimiothérapie classique associant DNR et Cytarabine (Cytosine Arabinoside, AraC). Dans les années 1980, plusieurs cas rapportés traités avec l'acide rétinoïque *13-cis* [69-72], un analogue de l'ATRA, puis une série chinoise de 24 patients traités par ATRA seul [73] ont confirmé l'intérêt de l'ATRA dans le traitement des LAP. Ensuite, l'essai APL 91, premier essai randomisé de l'European APL group, a montré que l'administration d'ATRA suivi de chimiothérapie permettait d'améliorer le taux de RC par rapport à la chimiothérapie seule (91% v/s 81%) et, surtout, de diminuer le risque de rechute (19% v/s

40% à 1 an). Aucun cas de résistance au traitement n'avait été observé dans le groupe ATRA contrairement à 11% dans le groupe chimiothérapie [74]. Les données actualisées de l'APL 91 après un suivi prolongé ont confirmé la supériorité de la combinaison ATRA-chimiothérapie dans les LAP nouvellement diagnostiquées en termes de survie sans événement (63% v/s 17% à 4 ans, $p = 0,0001$) et de survie globale (76% v/s 49% à 4 ans, $p = 0,026$) ; en outre, deux rechutes très tardives ont été rapportées dans le groupe ATRA (à 58 et 74 mois après le diagnostic initial) alors que toutes les rechutes survenaient avant 4 ans dans le groupe chimiothérapie [75].

Dans l'essai ultérieur APL 93, les cas de LAP âgés ≤ 65 ans et se présentant avec un taux de leucocytes < 5 G/L à l'admission ont été randomisés pour recevoir soit un traitement conjoint associant ATRA et chimiothérapie d'emblée, soit le schéma ATRA suivi de chimiothérapie de l'essai APL 91. Les patients avec un taux de leucocytes > 5 G/L ont tous reçu une administration conjointe d'ATRA et de chimiothérapie. Par contre, les patients âgés de 66 à 75 ans ont été traités selon le schéma APL 91. Un total de 97 centres a participé à l'essai. Les résultats ont montré qu'un taux de RC $> 90\%$ pouvait être obtenu avec l'association ATRA-chimiothérapie, ainsi que chez les patients avec un taux de leucocytes élevé (89% si le chiffre de leucocytes est > 10 G/L) [76] (tableau 4), confirmant ainsi des résultats obtenus par d'autres équipes [77,78]. Finalement, l'administration conjointe d'ATRA + chimiothérapie était associée à un taux de rechute plus faible que le schéma APL 91 ($6 \pm 3\%$ v/s $16\% \pm 4\%$ à 2 ans, $p = 0,04$). L'essai APL 93 a ainsi établi l'administration conjointe ATRA + chimiothérapie comme traitement d'induction de référence en première ligne.

	GB < 5 G/L et âge ≤ 65 ans	GB > 5 G/L	Age > 65 ans et GB < 5 G/L	p (log rank)	GB < 5 G/L et âge ≤ 65 ans		p (log rank)
					ATRA \rightarrow CT	ATRA + CT	
n	208	163	42		109	99	
RC	94%	90%	90%	0,72	95%	94%	0,79
Décès en RC	6,7%	5,5%	19%	0,01	7%	6%	0,71
Rechute à 2 ans	11%	29%	7%	0,0001	16%	6%	0,04
EFS à 2 ans	80%	69%	67%	0,0009	77%	84%	0,10
Survie à 2 ans	82%	77%	69%	0,23	81%	84%	0,40

Tableau 4 : Résultats de l'essai APL 93 selon le traitement d'induction reçu (d'après Fenau et al. [76]). GB = Globules blancs. CT = Chimiothérapie. EFS = Survie sans événement.

Dans ce qui suit, nous discutons les bases moléculaires de la réponse thérapeutique à l'ATRA en nous appuyant sur les résultats obtenus dans les modèles murins.

1.1) Découplage entre différenciation et perte de clonogénicité sous ATRA

L'ATRA constitue le premier exemple de traitement différenciateur dans la prise en charge des hémopathies malignes [79-82]. A doses thérapeutiques, l'ATRA se lie au domaine de liaison du ligand sur la moitié RAR α de la protéine PML/RAR α et induit un changement de conformation à l'origine d'un détachement du complexe corépresseur et du recrutement de protéines coactivatrices de la transcription génique. Ainsi, l'activation de la transcription des gènes cibles de RAR α entraîne la différenciation de la cellule leucémique.

Initialement, il était avancé que l'effet thérapeutique de l'ATRA résidait principalement dans son pouvoir différenciateur. Cependant, des expériences émanant d'un modèle transgénique murin de LAP ont démontré que la différenciation des blastes pouvait être découplée de la perte d'autorenouvellement des cellules initiatrices de la leucémie induite par le traitement [83]. Le traitement de souris syngéniques leucémiques avec différentes doses d'ATRA (faible, intermédiaire et haute) induisait une différenciation granulocytaire terminale ; toutefois, la survie des souris primaires traitées différait de manière significative selon la dose. Effectivement, la perte des cellules initiatrices de la leucémie était dose-dépendante, et seulement les doses intermédiaire et haute d'ATRA – qui donnaient des concentrations plasmatiques proches de celles obtenues chez les patients – étaient associées à une perte de clonogénicité significative dans des receveurs secondaires [83-85]. D'autre part, l'ATRA entraînait la différenciation *in vivo* des cellules leucémiques PLZF-RAR α de manière équivalente aux cellules PML- RAR α , néanmoins sans avoir d'impact sur la survie des souris et sur la perte du pouvoir clonogénique des blastes [85].

En conclusion, ces résultats établissent clairement le découplage qui existe entre l'effet différenciateur de l'ATRA et son pouvoir d'éradication des cellules initiatrices de la leucémie : si de faibles doses de traitement suffisent pour obtenir une différenciation

significative, des doses plus importantes sont indispensables pour éliminer les cellules initiateuses de la LAP.

1.2) Dégradation de l'oncoprotéine PML/RAR α sous ATRA

Plusieurs études ont démontré que le traitement des cellules de LAP avec l'ATRA induisait une dégradation de la protéine PML/RAR α par le protéasome [84, 86-88]. En effet, la liaison de l'ATRA entraîne le recrutement du protéasome au niveau du domaine AF2 de RAR α et conduit à la dégradation de PML/RAR α [87,88]. Un clivage par les caspases a également été décrit [89]. La résistance à l'ATRA de certaines lignées cellulaires de LAP était associée à un défaut de protéolyse de la protéine de fusion [87-91]. En réalité, PML/RAR α était mutée dans ces lignées [92,93]. Ainsi, la protéolyse de PML/RAR α apparaît être liée à la clairance des cellules leucémiques. Ablain et al. ont montré que le traitement de souris transgéniques leucémiques avec des rétinoïdes autres que l'ATRA n'avait pas d'effet sur la dégradation de PML/RAR α alors que la différenciation des promyélocytes était conservée. La perte de clonogénicité n'était observée qu'après traitement avec l'ATRA [84]. De surcroît, la dégradation de PML/RAR α était suivie de la reformation des CN PML [94]. Collectivement, ces données pharmacologiques prouvent le découplage qui existe entre les phénomènes de différenciation et d'élimination des blastes sous ATRA, et appuie le rôle clé de la dégradation *in vivo* de PML/RAR α dans l'éradication de la LAP.

1.3) Rôle de PML et p53 dans la guérison de la LAP sous ATRA

Récemment, la perte des cellules de LAP a été associée à un arrêt du cycle cellulaire induit par l'ATRA. L'analyse transcriptomique de cellules médullaires a révélé que les gènes d'arrêt du cycle cellulaire étaient activés uniquement quand les souris leucémiques étaient traitées par de fortes doses d'ATRA qui, par ailleurs, avaient un effet significatif sur la survie [85]. Parmi les 30 gènes les plus activés dans ce contexte, dix étaient des gènes clés dans l'induction de la sénescence cellulaire dépendant de l'activité de p53. Entre autres, une induction importante de PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1), aussi connu sous le nom de Serpine1, à la fois gène maître de la sénescence et codant pour un inhibiteur de la fibrinolyse, a été particulièrement notée [85]. Ainsi, la

dégradation de la protéine PML/RAR α par le protéasome, suivie par la reformation des CN PML, induisait une stabilisation de p53 et une activation de certains de ses gènes cibles. La stabilisation de p53 est possiblement en lien avec des modifications post-traductionnelles survenant au niveau des CN.

Au total, l'activation des voies de sénescence dépendant de p53 induit l'arrêt du cycle cellulaire et résulte dans l'élimination des cellules initiatrices de la leucémie. Le rôle central de l'activation de p53 dans la guérison sous ATRA a été mis en évidence dans des expériences de survie avec des LAP générées dans des fonds génétiques p53^{-/-} et p53^{+/+} [85]. En outre, l'importance de la protéine PML dans l'induction de la clairance blastique a été davantage illustrée par les expériences de survie animale où des souris greffées avec des blastes PML/RAR α obtenus dans un fond génétique Pml^{-/-} avaient une survie significativement plus faible que les souris greffées avec des blastes générés dans un fond Pml^{+/+} malgré un niveau de différenciation comparable en réponse à l'ATRA. De plus, des expériences « add-back » du gène Pml dans les blastes PML/RAR α Pml^{-/-} amélioraient partiellement la résistance observée à l'ATRA [85]. En définitive, ces données montrent clairement que la dégradation de PML/RAR α suivie par la réorganisation des CN PML et l'activation de p53 constituent les étapes déterminantes dans la guérison de la LAP sous ATRA (**figure 6**).

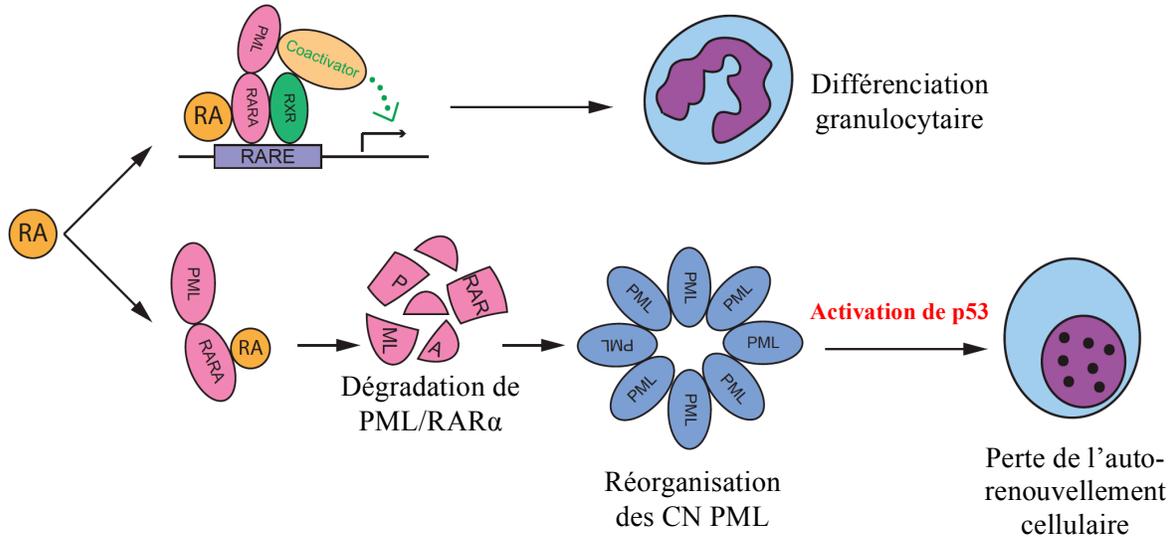


Figure 6 : Modèle d'éradication de la LAP sous traitement par ATRA (RA = Acide rétinoïque) (d'après Ablain et al. [85]). L'ATRA se lie au domaine de liaison du ligand de la moitié RAR α de la protéine PML/RAR α et induit un changement de conformation à l'origine d'un détachement des complexes corépresseurs et d'un recrutement de complexes coactivateurs de la transcription. Cela permet la transcription des gènes cibles de RAR α et la différenciation terminale du promyélocyte leucémique en granulocyte mature. De plus, le traitement par ATRA entraîne une dégradation de la protéine PML/RAR α par le protéasome. Cette dégradation est suivie par la reformation des CN PML et par une activation de p53 à l'origine de la perte de l'auto-renouvellement cellulaire et de l'éradication de la cellule leucémique.

2) Effets thérapeutiques du trioxyde d'arsenic (ATO) dans la LAP

L'introduction de l'ATO dans le traitement de la LAP date de la deuxième moitié des années 1990. Dans une première publication, Niu et al. ont traité 58 cas de LAP – 11 nouveaux cas et 47 rechutes – avec l'ATO en monothérapie [95] : les taux de RC étaient respectivement de 73% et 85%. La survie sans maladie des cas de rechute était de 41,6% à 2 ans ; cette survie était significativement meilleure chez les rechutes non hyperleucocytaires ($p = 0,038$). Certains patients ($n = 11$) ont reçu un traitement de consolidation combinant ATO et chimiothérapie. Leur taux de rechute était significativement inférieur (2 rechutes sur 11 cas) que celui des patients traités par ATO seul (12 rechutes sur 18 cas, $p = 0,01$). Ainsi, les auteurs recommandaient l'utilisation de l'ATO comme traitement de rattrapage ou bien en première ligne après une induction à base d'ATRA et de chimiothérapie.

Par la suite, des équipes ont testé l'effet d'un traitement combinant ATRA et ATO dans des modèles murins et ont rapporté une synergie d'action entre ces deux agents thérapeutiques sur l'éradication des cellules initiatrices de la LAP [96-98]. Cette synergie d'action passait par une meilleure dégradation de l'oncoprotéine PML/RAR α en comparaison avec la monothérapie par l'une ou l'autre drogue [83]. Se basant sur ces résultats, plusieurs équipes ont intégré l'ATO dans les schémas thérapeutiques de première ligne. Les investigateurs de la Shanghai Institute of Hematology ont conçu une étude clinique dans laquelle 85 nouveaux cas de LAP étaient randomisés pour recevoir comme traitement d'induction soit une monothérapie par ATRA ou ATO, soit un traitement combinant les deux produits. Des taux de RC élevés étaient similaires dans les trois bras (entre 90 et 95%) avec un taux de mortalité précoce très bas (6%) dans les 15 premiers jours suivant l'admission [99]. En outre, une amélioration significative du temps jusqu'à l'obtention de la RC et la reconstitution plaquettaire, ainsi qu'une diminution significative du taux de rechute étaient observés dans le bras ATRA + ATO. Les patients ont tous reçu des cures de consolidation ne contenant que des produits cytotoxiques. Après une médiane de suivi de 70 mois (21 – 88 mois), la survie globale à 5 ans était de 91,7% \pm 3% [100]. Cette étude n'identifiait aucun facteur associé de manière significative à une moins bonne survie globale et à un taux de rechute plus élevé, et confirmait l'innocuité de l'ATO au long terme. De manière remarquable, les quatre cas de rechute observés touchaient le système nerveux central.

Dans la même optique, le groupe ALLG (Australasian Leukaemia and Lymphoma Group) a conduit une étude de phase 2 – l'étude APML4 – où 124 cas de LAP nouvellement diagnostiqués dont 24 cas hyperleucocytaires (19% de l'ensemble de la cohorte) ont reçu un traitement d'induction associant Idarubicine + ATRA + ATO, suivi de deux cures de consolidation par ATRA + ATO puis d'un traitement de maintenance classique (ATRA, Méthotrexate et 6-Mercaptopurine) d'une durée de 2 ans. La survie sans événement et la survie globale à 3 ans étaient respectivement 88,1% et 93,2% [101]. En comparaison avec des contrôles historiques issus de l'étude APML3 qui n'incorporait pas l'ATO dans le traitement des patients, cette étude a démontré une amélioration significative de la survie sans maladie qui ne se traduisait pas par contre par une

amélioration de la survie globale [101] (figure 7). Une mise à jour après une médiane de suivi de 4,2 ans a été rapportée au congrès de l'ASH en 2014 : la survie sans événement et la survie globale à 5 ans étaient respectivement 90% et 94% (83% et 87% pour les patients hyperleucocytaires).

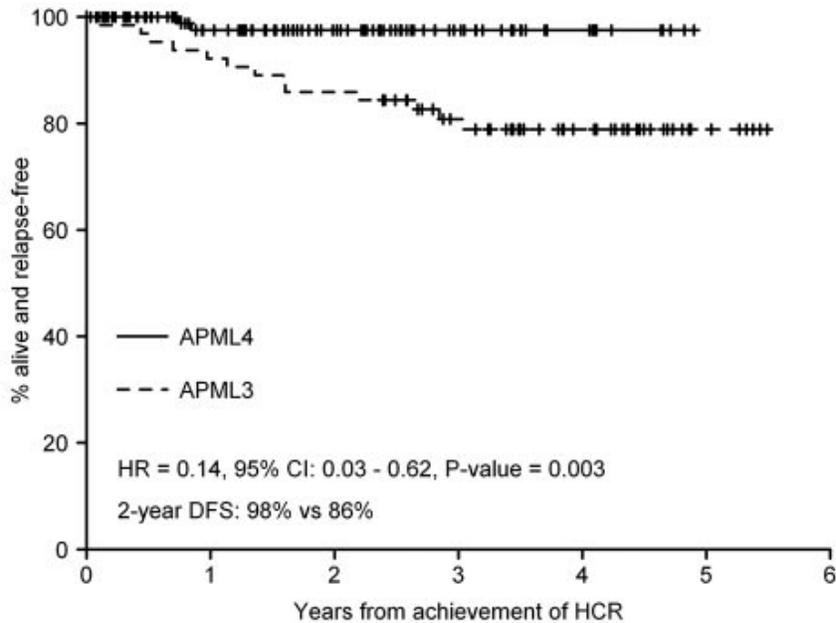


Figure 7 : Comparaison de la survie sans maladie entre les deux essais APML3 (contrôle historique n'incorporant pas l'ATO en première ligne) et APML4 (d'après Iland et al. [101]).

Parallèlement, l'équipe du MD Anderson Cancer Center a montré qu'un traitement d'induction associant ATRA + ATO était à l'origine d'un taux de RC élevé (90%) [102]. Cependant, le taux était inférieur dans le groupe des patients hyperleucocytaires (81% v/s 95%, $p = 0,17$) à cause des décès précoces d'origine hémorragique ou secondaires à un syndrome de différenciation malgré l'adjonction d'Idarubicine ou de Gemtuzumab Ozogamicin au traitement pour contrôler le taux de leucocytes [102,103]. La survie globale à 3 ans était de 85%, significativement inférieure chez les patients hyperleucocytaires (91% v/s 69%, $p = 0,025$). Ces résultats suggéraient qu'une induction par ATRA + ATO sans chimiothérapie classique, tout en donnant des résultats très prometteurs dans les LAP de bas risque, ne constituait probablement pas une bonne option dans le traitement des patients hyperleucocytaires.

Ainsi, une question a émergé sur la possibilité de supprimer ou réduire la chimiothérapie dans le traitement de la LAP sans perdre en efficacité thérapeutique, et cela avec un objectif de réduire la toxicité à long terme des agents cytotoxiques. En effet, des hémopathies myéloïdes secondaires au traitement classique de la LAP ont été observées [104-106]. Dans une série récente de 918 cas de LAP traités entre 1996 et 2008 dans trois essais cliniques du groupe espagnol (LPA96, LPA99 et LPA2005) par l'association ATRA et chimiothérapie contenant une anthracycline, l'incidence cumulée à 6 ans des hémopathies myéloïdes secondaires (LAM et myélodysplasie) était de 2,2% ; l'incidence la plus élevée était observée dans le groupe bas risque (5,2%) [107]. La délétion partielle ou complète des chromosomes 5 et 7 et les réarrangements 11q23 constituaient les anomalies cytogénétiques les plus fréquentes. Ces hémopathies secondaires étaient par ailleurs associées à un mauvais pronostic (médiane de survie après diagnostic = 10 mois). Par conséquent, l'option d'un traitement sans chimiothérapie paraissait séduisante.

En juillet 2013, Lo-Coco et al. publiaient dans le NEJM une étude de phase 3 multicentrique de non-infériorité comparant, chez des cas de LAP *de novo* de risque standard, le traitement classique par ATRA et Idarubicine à un traitement sans chimiothérapie associant ATRA et ATO [108] (**figure 8**). La survie sans événement à 2 ans était de 97% dans le groupe ATRA-ATO et 86% dans le groupe ATRA-chimiothérapie ($p = 0,001$ pour le test de non-infériorité, $p = 0,02$ pour le test de supériorité).

Une mise à jour a été récemment publiée dans le JCO sur la série finale de 276 patients après une médiane de suivi de 40,6 mois [109]. Les taux de RC étaient de 100% et 97% dans les bras ATRA-ATO et ATRA-chimiothérapie, respectivement ($p = 0,12$). De manière notable, les investigateurs n'ont pas observé de différence entre les deux groupes quant à l'incidence du syndrome de différenciation, probablement à cause de l'utilisation prophylactique de prednisone dans les deux groupes. Les événements post-induction comprenaient un décès en RC et deux cas de rechute dans le bras ATRA-ATO ; deux cas de résistance moléculaire après la troisième consolidation, 15 cas de rechute et 5 décès en RC dans le bras ATRA-chimiothérapie. La survie sans événement était significativement

supérieure dans le groupe ATRA-ATO (97,3% v/s 80%, $p = 0,001$) (**figure 9**). De plus, la survie globale à 50 mois de suivi était 99,2% dans le groupe ATRA-ATO en comparaison avec 92,6% dans l'autre groupe ($p = 0,0073$). En outre, cette mise à jour montre que l'incidence cumulée de rechute à 3 ans était de 1,9% dans le groupe ATRA-ATO et 13,9% dans le groupe avec chimiothérapie ($p = 0,0013$) [109] (**figure 10**). Deux patients dans le bras ATRA-chimiothérapie ont développé une hémopathie myéloïde secondaire. Finalement, une amélioration de la fatigue dans les scores de qualité de vie a été constatée avec significativité statistique dans le groupe ATRA-ATO. Ainsi, le traitement combinant ATRA-ATO sans chimiothérapie paraît supérieur au traitement classique à base d'ATRA et d'anthracycline dans les LAP de bas risque.

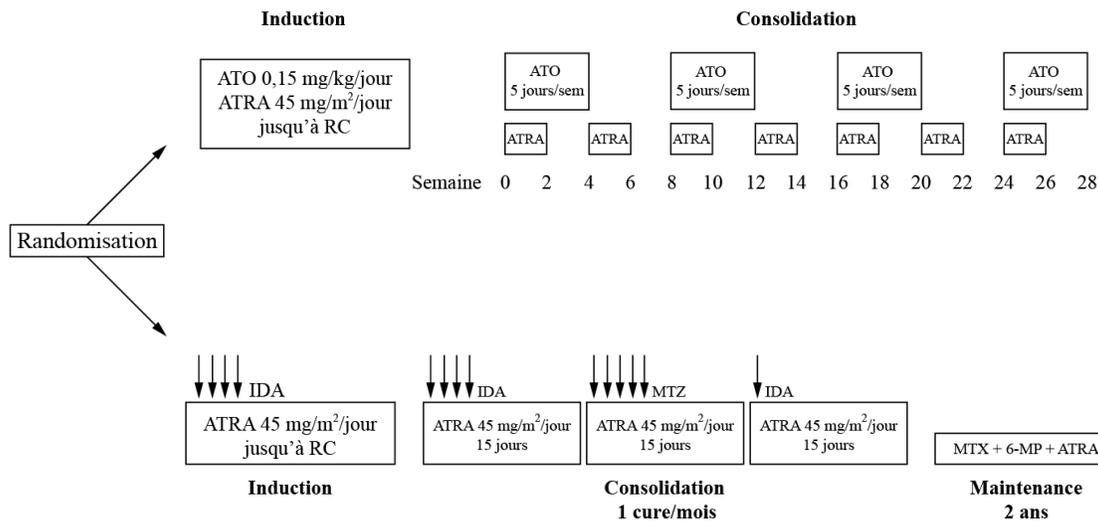


Figure 8 : Groupes de traitement dans l'étude italo-allemande randomisée APL0406 (d'après Lo-Coco et al. [108]). Dans le groupe ATRA + ATO, le traitement d'induction consiste en une administration quotidienne d'ATRA et ATO jusqu'à rémission complète (RC). L'induction est suivie de quatre cures de consolidation mensuelles par ATO administré à la même dose pendant 5 jours par semaine, en association avec une administration discontinue d'ATRA. Dans le groupe ATRA + chimiothérapie, la chimiothérapie est administrée comme suit : Idarubicine (IDA) à la dose de 12 mg/m²/jour à J2, J4, J6 et J8 au traitement d'induction ; IDA 5 mg/m²/jour de J1 à J4 au premier cycle de consolidation ; Mitoxantrone (MTZ) 10 mg/m²/jour de J1 à J5 au deuxième cycle de consolidation ; IDA 12 mg/m²/jour à J1 au troisième cycle de consolidation. La maintenance d'une durée de deux ans associe une chimiothérapie orale continue par Méthotrexate (MTX) 15 mg/m²/semaine et 6-mercaptopurine (6-MP) 50 mg/m²/jour, à une administration discontinue trimestrielle d'ATRA à la dose de 45 mg/m²/jour pendant 15 jours.

D'un autre côté, Eghtedar et al. [110] ont récemment examiné l'incidence des cancers secondaires après traitement par ATRA-ATO (n = 106 patients, médiane de suivi = 29 mois) et ATRA-Idarubicine (n = 54 patients, médiane de suivi = 136 mois). Neuf patients dans le groupe chimiothérapie et deux dans le groupe ATRA-ATO ont développé un cancer secondaire (p = 0,29 ajusté au temps d'exposition). Les auteurs concluaient que l'utilisation de l'ATO n'augmentait pas le risque de développer un cancer après traitement d'une LAP. En se basant sur ces études, le traitement ATRA-ATO s'impose de plus en plus comme le nouveau traitement de référence de première ligne des LAP de risque standard (bas risque et risque intermédiaire selon la classification de Sanz). De plus, ce traitement pourrait également constituer le traitement de référence chez les patients très âgés (> 70 ans) et/ou présentant des comorbidités importantes contre-indiquant un traitement par chimiothérapie, notamment l'insuffisance cardiaque. Dans ce qui suit, les bases moléculaires de la réponse thérapeutique à l'ATO sont décrites en s'appuyant sur les résultats obtenus dans les modèles murins.

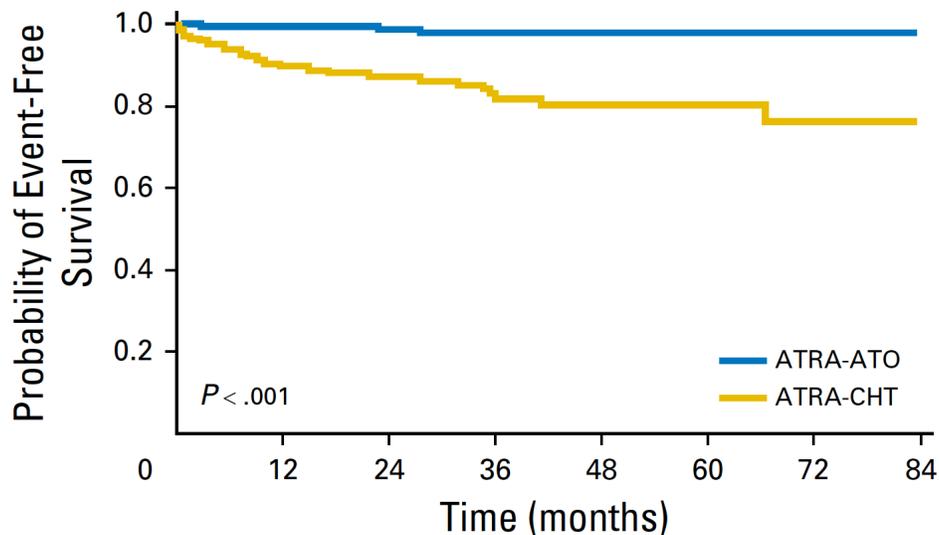


Figure 9 : Comparaison de la survie sans événement (EFS) entre les groupes ATRA-ATO (courbe bleue) et ATRA-chimiothérapie (courbe jaune) dans la mise à jour de l'étude italo-allemande APL0406 (d'après Platzbecker et al. [109]). Un total de 276 patients est analysé. Le suivi médian est 33,4 mois.

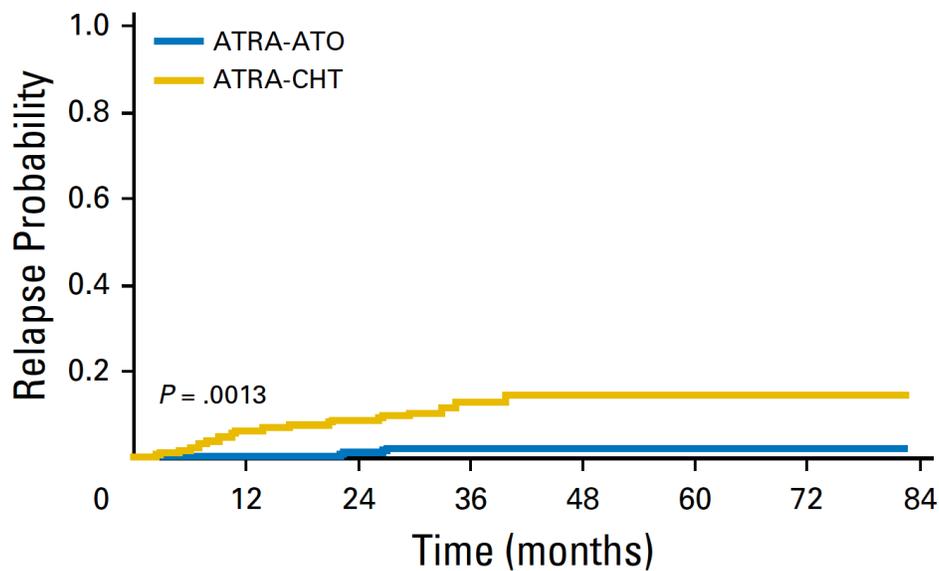


Figure 10 : Comparaison de l'incidence cumulée de rechute (Cumulative incidence of relapse) entre les groupes ATRA-ATO et ATRA-chimiothérapie dans la mise à jour de l'étude italo-allemande APL0406 (d'après Platzbecker et al. [109]). Un total de 276 patients est analysé. Le suivi médian est 33,4 mois.

2.1) Reformation des CN PML et dégradation de PML/RAR α sous ATO

Bien que l'ATRA et l'ATO soient deux agents thérapeutiques appartenant à des classes pharmacologiques différentes, ils partagent une même propriété biochimique : induire la dégradation de la protéine PML/RAR α . Cette dégradation est directement liée à la perte d'auto-renouvellement des cellules leucémiques et à l'éradication de la LAP comme décrit précédemment [83]. De plus, elle pourrait expliquer la différenciation des promyélocytes observée *in vivo* après traitement par ATO par un phénomène de clairance du promoteur de RAR α [111].

Au plan moléculaire, alors que l'ATRA cible la moitié RAR α de la protéine de fusion, l'ATO cible sa moitié PML [91-94,111,112] et induit indirectement son oxydation [113] ; le même effet est observé sur PML (site d'action au niveau de la boîte B2). Cela induit la réorganisation des CN PML par multimérisation des protéines PML et PML/RAR α . Le recrutement au niveau des CN de l'enzyme UBC9, une SUMO-ligase E2, favorise la sumoylation de PML [53,114], et est suivie par le recrutement de RNF4, une ubiquitine-ligase E3 dépendant de la sumoylation des protéines. La polyubiquitination de PML et

PML/RAR α par RNF4 entraîne leur protéolyse par le protéasome [115,116] (**figure 11**). L'importance du phénomène de sumoylation de PML dans l'éradication de la LAP est corroborée par des expériences « add-back » : l'introduction du gène *Pml* muté sur la lysine K160 – un site de sumoylation de PML conservé dans la protéine PML/RAR α – dans des blastes PML/RAR α Pml^{-/-} n'améliorait pas la résistance à l'ATO malgré une reformation normale des CN PML, contrairement à la réintroduction du gène *Pml* normal [85]. En définitive, la réorganisation des CN PML et la dégradation de la protéine PML/RAR α constituent les deux effets principaux de l'ATO dans le promyélocyte tumoral, et sont suivis par une activation de p53 à l'origine de la clairance des cellules initiatrices de la LAP (**figure 12**).

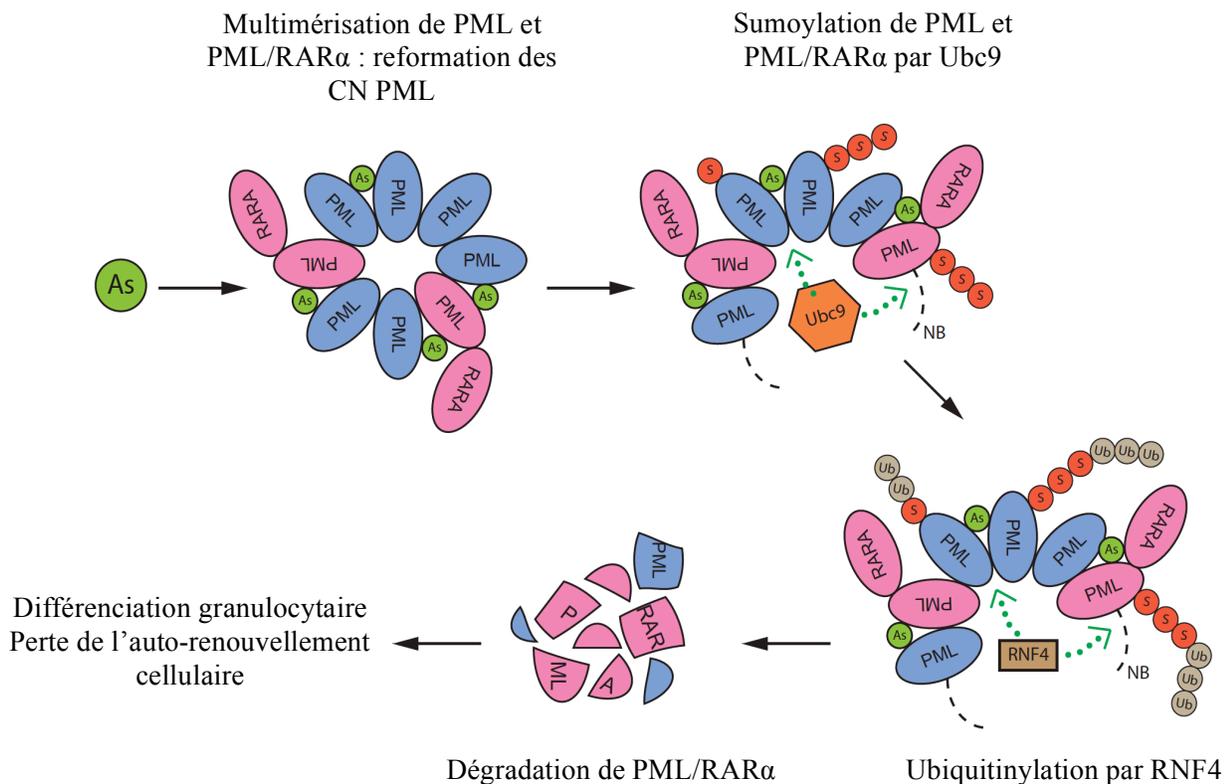


Figure 11 : Dégradation de l'oncoprotéine PML/RAR α sous l'effet du traitement par arsenic [115,116]. L'arsenic est un puissant agent oxydant qui induit la multimérisation des protéines PML entre elles et avec la protéine PML/RAR α à l'origine de la réorganisation des CN PML. Cette étape est suivie par le recrutement de l'enzyme Ubc9, une SUMO-ligase E2, qui sumoyle PML et PML/RAR α sur sa moitié PML. Ensuite, les protéines sumoylées sont polyubiquitinylées par RNF4, une ubiquitine-ligase E3 dont l'activité dépend de la présence de résidus Lysine sumoylés. Finalement, les protéines polyubiquitinylées sont dégradées par le protéasome. As = Arsenic. S = SUMO. Ub = Ubiquitine. NB = Corps nucléaire.

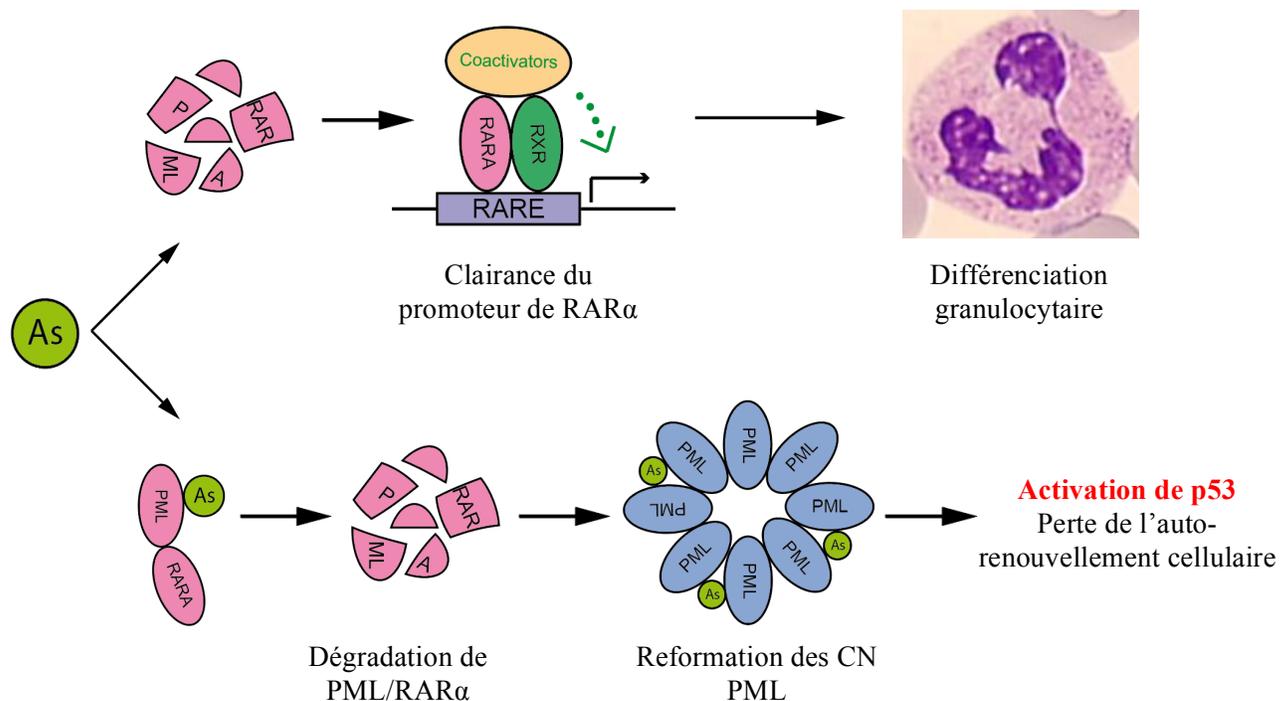


Figure 12 : Modèle d'éradication de la LAP sous traitement par trioxyde d'arsenic (As = Arsenic) (d'après Jeanne et al. [113]). L'As cible la moitié PML de PML/RAR α et entraîne sa dégradation. Les deux conséquences de la protéolyse de PML/RAR α sont : d'une part, la clairance du promoteur de RAR α à l'origine d'une activation de l'expression de ses gènes cibles qui permettent la différenciation granulocytaire ; d'autre part, la reformation des CN PML à l'origine d'une activation de p53 et d'une sénescence du promyélocyte tumoral.

2.2) Synergie entre l'ATRA et l'arsenic dans l'éradication de la LAP

La combinaison d'ATRA et d'ATO a pu guérir la LAP dans plusieurs modèles murins. Alors que ces deux agents thérapeutiques n'ont pas d'action synergique pour induire une différenciation des blastes [117,118], ils coopèrent pour induire la dégradation de PML/RAR α [83,91,112] (figure 13). En réalité, la reformation des CN PML dans les blastes de LAP était plus complète sous traitement par ATRA et ATO que sous ATRA seul ; cet effet est probablement expliqué par la synergie d'action des deux drogues sur la dégradation de PML/RAR α et l'action directe d'ATO sur PML [85]. De plus, en analyse transcriptomique, le traitement combiné entraînait une activation plus importante des gènes cibles de p53 [85]. Par conséquent, l'ATO coopère avec l'ATRA pour induire l'éradication de la LAP en potentialisant la dégradation de PML/RAR α et la réorganisation des CN PML, ce qui mène à une activation des voies de sénescence

dépendant de p53. Ce modèle physiopathologique de guérison est fortement corroboré par la découverte récente d'une mutation dans le gène PML sauvage chez un patient résistant au traitement [119]. De manière notable, cette mutation (A216V), qui est localisée à proximité du site d'action de l'ATO sur PML, a déjà été décrite dans le gène de fusion PML/RAR α chez des patients résistant à l'ATO [120,121]. Finalement, des mutations dans le gène de p53 ont également été observées chez certains patients résistant au traitement [92,93].

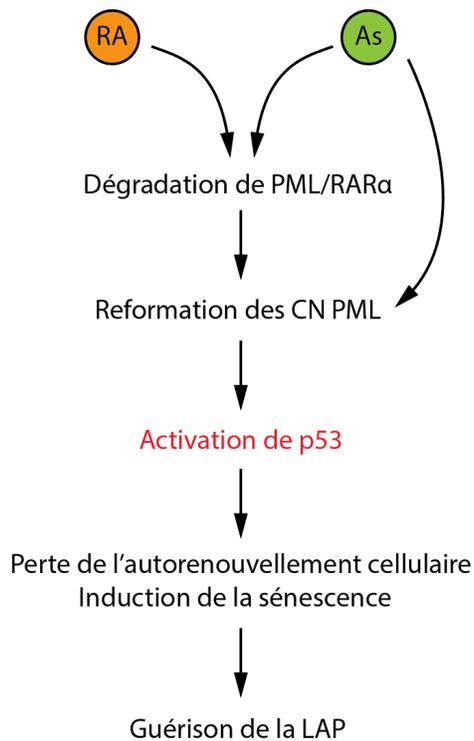


Figure 13 : Effets moléculaires de la combinaison thérapeutique ATRA + ATO à l'origine de la guérison de la LAP. La combinaison des deux molécules induit une plus forte dégradation de la protéine PML/RAR α à l'origine d'une reformation plus importante des CN PML. Cela entraîne une meilleure activation de p53 et de ses gènes cibles en comparaison avec le traitement par ATRA seul. RA = Retinoïc Acid. As = Arsenic.

Deuxième partie : Décès précoces dans la LAP

Décès précoce : principale cause actuelle d'échec du traitement des LAP

Contrairement aux autres sous-types de LAM, la première cause d'échec du traitement des patients atteints de LAP est actuellement la survenue d'un décès précoce dans les trente premiers jours qui suivent le diagnostic de l'hémopathie et l'initiation du traitement spécifique. En effet, les cas de résistance leucémique au traitement par ATRA et chimiothérapie, et plus récemment par ATRA et ATO, sont quasi inexistantes. De surcroît, ces traitements donnent des résultats excellents en termes de survie globale et de survie sans événement à long terme, étant donné les faibles taux de rechute dans les grandes études publiées jusque-là (**tableau 5**).

Alors que les taux de mortalité précoce rapportés dans les essais cliniques paraissaient faibles et rassurants (5 à 10%) après un traitement d'induction classique associant ATRA et chimiothérapie (anthracycline ± Cytarabine) (**tableau 6**), des études épidémiologiques récentes suggéraient que ces taux étaient possiblement biaisés car ils ne tenaient pas compte des patients non protocolaires. De la Serna et al. [130] ont rapporté que la moitié des patients exclus des protocoles du groupe espagnol PETHEMA LPA 96 et LPA 99 l'étaient à cause d'une hémorragie mettant en jeu leur pronostic vital. Ainsi, la mortalité précoce « dans la vraie vie » serait plus importante et atteindrait 20 à 30% quand les patients protocolaires et non protocolaires étaient analysés conjointement (**tableau 7**).

Essai	Nombre de patients	Période d'inclusion	Suivi médian	Incidence cumulée de rechute	Survie sans événement	Survie globale
APL 91 European APL Group ⁷⁴	101	1991 → 1992	4 ans	31%	63%	76%
APL 93 European APL Group ^{76,122}	576	1993 → 1998	10 ans	26,6%	ATRA→CT 64% ATRA+CT 76%	77%
North American Intergroup ¹²³	350	1992 → 1995	6,2 ans	–	69% (52 – 72)	69% (62 – 76)
AIDA 0493 GIMEMA ¹²⁴	807	1993 → 2000	7,8 ans	–	68,9% (66 – 71)	76,5% (74 – 79)
LPA99 PETHEMA ^{125,126}	560	1999 → 2005	5,6 ans	11%	82%	84%
IC-APL ¹²⁷	180	2006 → 2010	2,3 ans	4,5%	–	80%
APML4 ^{101,128}	124	2004 → 2009	4,2 ans	5% (2 – 11)	95% (89 – 98)	94% (89 – 97)
Shanghai Institute of Hematology ^{99,100}	85	2001 → 2005	5,8 ans	5,2 ± 2,5%	89,2 ± 3,4%	91,7 ± 3%
APL 0406 GIMEMA, SAL et AMLSG ^{108,109}	276	2007 → 2013	3 ans	1,1% 9,4%	ATRA+ATO 98% ATRA+CT 84,9%	99,1% 94,4%

Tableau 5 : Survie au long terme dans les principaux essais thérapeutiques des LAP *de novo* à l'ère de l'ATRA et de l'ATO. L'essai APML4 [101,128] a testé un traitement combinant ATRA, ATO et Idarubicine. Les deux essais APL 0406 [108,109] et de la Shanghai Institute of Hematology [99,100] ont testé un traitement sans chimiothérapie basé sur l'association ATRA et ATO. Les autres essais ne comportaient pas l'ATO dans leur schéma de traitement. IC-APL = Essai de l'International Consortium on APL.

Essai	Nombre de patients	Période d'inclusion	Taux de décès précoce
European APL Group APL 93 ⁷⁶	576	1993 → 1998	7,3%
European APL Group APL 2000 ¹²⁹	356	2000 → 2004	3%
PETHEMA LPA 96 et 99 ¹³⁰	732	1996 → 2005	9%
GIMEMA AIDA 0493 ¹²⁴	807	1993 → 2000	5,45%
North American Intergroup Protocol C9710 ¹³¹	518	1999 → 2005	8%
APML4* ^{101,128}	124	2004 → 2009	3%
Shanghai Institute of Hematology* ^{99,100}	85	2001 → 2005	5,9%
GIMEMA, SAL et AMLSG APL 0406* ^{108,109}	276	2007 → 2013	ATRA+ATO 0% ATRA+CT 3%

Tableau 6 : Taux de décès précoce rapportés dans les principaux essais thérapeutiques. L'astérisque désigne les essais utilisant l'ATO dans le traitement d'induction. Dans le protocole C9710, l'ATO était utilisé dans le traitement de consolidation.

	Nombre de patients	Période de recueil des données	Taux de décès précoce
Registre suédois ¹³²	105	1997 → 2006	29%
Registre américain SEER ¹³³	1400	1992 → 2007	17,3%
Université de Stanford ¹³⁴	70	1997 → 2009	26%
Chicago, New York et Haifa ¹³⁵	205	1992 → 2009	12%
Registre canadien ¹³⁶	399	1993 → 2007	21,8%
Brésil (12 centres) ¹³⁷	157	2003 → 2006	32%
International Consortium ¹²⁷	180	2006 → 2010	15%
Centres américains (4 centres) ¹³⁸	120	1996 → 2013	17%

Tableau 7 : Taux de décès précoce récemment rapportés dans des études analysant des cas de LAP *de novo* traités par ATRA-chimiothérapie indépendamment du statut inclus/non inclus dans un essai thérapeutique.

En outre, les taux de décès précoce avec le traitement ATRA-chimiothérapie sont encore plus importants chez les sujets âgés de plus de 60 ans [139-148] (**tableau 8**) – étant par ailleurs moins souvent représentés dans les études (**tableau 9**) – ainsi que chez les patients hyperleucocytaires [149], et ne semblent s’améliorer que très modestement malgré la généralisation du traitement par ATRA selon une étude récente basée sur la population [133]. Les accidents hémorragiques – notamment au niveau du système nerveux central – constituent la cause majeure de mortalité précoce et sont secondaires aux anomalies de la coagulation (CIVD et fibrinolyse) et à la thrombopénie présentes au diagnostic. Parmi les autres causes, on retrouve les états de choc septique et le syndrome de différenciation.

	Nombre de patients	Age médian	Taux de décès précoce
Mandelli et al. (2003)¹³⁹ GIMEMA	134	66 ans (60 – 75)	12%
Sanz et al. (2004)¹⁴⁰ PETHEMA	104	68 ans (60 – 83)	15%
Ades et al. (2005)¹⁴¹ European APL Group	129	66 ans (62 – 70)	14%
Lataglia et al. (2011)¹⁴² GIMEMA	60	66 ans (60 – 73)	10%
Ono et al. (2012)¹⁴³ JALSG	46	63 ans (60 – 70)	11%
Lengfelder et al. (2013)¹⁴⁴ German AMLCG	56	67 ans (60 – 87)	18%
Lehmann et al. (2011)¹³² Registre suédois	40	–	50%
Park et al. (2011)¹³³ Registre SEER	502	–	24,2%

Tableau 8 : Taux de décès précoce des patients âgés ≥ 60 ans traités par l’association ATRA et chimiothérapie dans les principaux essais thérapeutiques publiés jusque-là et dans les registres suédois et américain (SEER).

	Nombre de patients	Age médian	≥ 60 ans	≥ 70 ans
Kanamaru et al. (1995)⁷⁸ JALSG	109	43 (16 – 74)	–	7%
Burnett et al. (1999)¹⁵⁰ MRC trial	239	– (< 14 – 60+)	12%	3%
Tallman et al. (2002)¹²³ North American Intergroup	300	38 (1 – 81)	10%	–
Fenaux et al. (1999)⁷⁶ Ades et al. (2005)¹⁴¹ European APL Group	533	46 (32 – 70)	24%	6%
Sanz et al. (2010)¹²⁶ PETHEMA	963	41 (18 – 70+)	17%	6%
Burnett et al. (2012)¹⁵¹ MRC AML15	285	42 (16 – 69)	6%	0%
Lengfelder et al. (2013)^{152,153} German AMLCG	260	51 (16 – 87)	26%	9%

Tableau 9 : Taux d'inclusion des patients âgés (≥ 60 ans) et très âgés (≥ 70 ans) dans les larges essais cliniques multicentriques à l'ère du traitement par ATRA-chimiothérapie.

Le syndrome de différenciation (DS), anciennement appelé ATRA syndrome, a été décrit pour la première fois par Frankel et al [154]. Il constitue une complication des traitements différenciateurs – ATRA et ATO – dont la sévérité peut mettre en jeu le pronostic vital du patient. La description initiale était basée sur l'observation d'un tableau clinique développé par certains patients traités par ATRA seul durant la phase d'induction : la majorité d'entre eux présentaient une fièvre sans documentation microbiologique, une prise de poids et une insuffisance respiratoire avec un épanchement pleural et une infiltration parenchymateuse diffuse à la radiographie thoracique ; d'autres signes étaient retrouvés avec une fréquence variable chez certains patients, comme l'insuffisance rénale et l'épanchement péricardique. Le groupe espagnol PETHEMA a rapporté l'incidence et les caractéristiques du DS dans deux larges séries de patients [126,155] (tableau 10) recevant une induction par le schéma AIDA (ATRA + Idarubicine) où le diagnostic reposait sur la présence d'au moins deux des signes et symptômes cliniques suivants : dyspnée, fièvre inexplicée, prise de poids > 5 kg, hypotension inexplicée, insuffisance rénale aiguë et, particulièrement, la présence d'infiltrats parenchymateux et/ou un épanchement pleuro-péricardique à la radiographie thoracique. Un DS était considéré comme sévère si le patient présentait quatre signes/symptômes ou plus. En plus, une

augmentation du taux de leucocytes était fréquemment observée à l'installation ou durant le développement du DS, appuyant ainsi la suspicion diagnostique [156-158], sans que sa présence soit indispensable.

Signes/Symptômes	Fréquence des signes/symptômes selon la sévérité du DS		
	DS modéré (n = 88) N (%)	DS sévère (n = 93) N (%)	p
Dyspnée	53 (59%)	88 (95%)	< 0,001
Infiltrats pulmonaires radiographiques	34 (38%)	75 (81%)	< 0,001
Oedèmes	48 (53%)	75 (81%)	0,001
Fièvre inexpliquée	48 (53%)	69 (74%)	0,003
Prise de poids > 5 kg	34 (38%)	63 (68%)	< 0,001
Epanchement pleural	24 (27%)	54 (58%)	< 0,001
Insuffisance rénale	8 (9%)	43 (46%)	< 0,001
Hypotension	11 (12%)	36 (39%)	< 0,001
Péricardite	10 (11%)	21 (23%)	0,04

Tableau 10 : Signes et symptômes des DS modéré et sévère durant le traitement d'induction par le régime AIDA chez les patients inclus dans les protocoles du groupe PETHEMA LPA 96 et LPA 99 (n = 739 patients) (d'après Montesinos et al. [155]).

Typiquement, le DS survient de manière quasi exclusive durant le traitement d'induction à cause de l'infiltration blastique majeure au niveau médullaire, avec une médiane de survenue entre 7 à 12 jours suivant le début du traitement [78,159,160]. Ses caractéristiques cliniques sont donc principalement une fièvre inexpliquée, une prise de poids et, à l'extrême, une évolution vers un tableau de syndrome de détresse respiratoire et/ou un syndrome de fuite capillaire conduisant au décès précoce du patient. Plus précisément, les DS sévères surviennent plus précocement (médiane = 6 jours) que les DS modérés (médiane = 15 jours) [155]. En réalité, parmi les patients ayant présenté un DS dans une étude récente du groupe PETHEMA [155], 47% développaient un DS durant la première semaine qui suivait le début du traitement (« DS précoce ») – ils étaient plus graves avec quelques cas ayant nécessité une ventilation mécanique et/ou une épuration extra-rénale – et 48% durant la troisième semaine et au-delà (« DS tardif ») (figure 14). Ainsi, deux pics d'incidence peuvent être individualisés : un premier pic correspondant aux DS précoces survenant dans les premiers jours qui suivent l'administration du traitement différenciateur et qui sont potentiellement sévères ; un

deuxième pic correspondant aux DS tardifs survenant au-delà de J15 de traitement qui coïncident le plus souvent avec la sortie d'aplasie et sont généralement modérés.

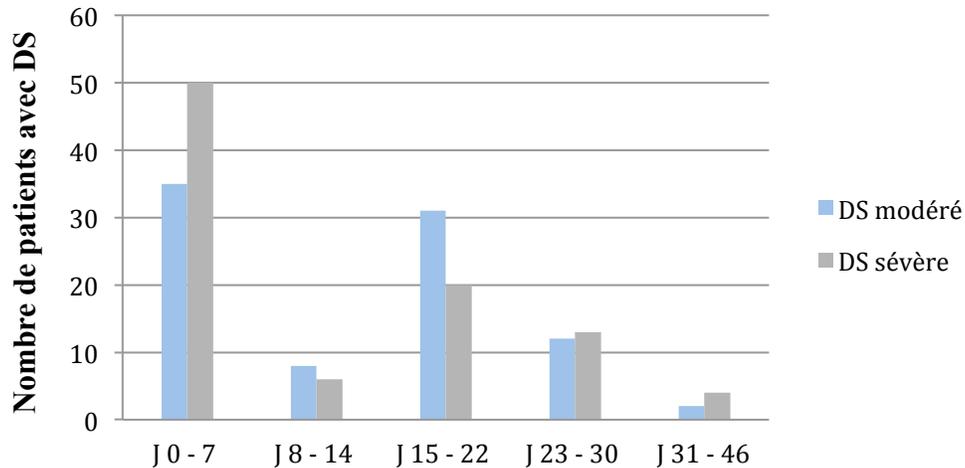


Figure 14 : Temps de survenue d'un DS (d'après Montesinos et al.). L'incidence des DS sévères est nettement plus importante pendant les premiers jours qui suivent le début du traitement par ATRA et chimiothérapie.

Alors qu'un « orage cytokinique » avait été décrit comme coïncidant avec la différenciation des blastes de LAP, la physiopathologie du DS reste partiellement inconnue et peut correspondre à un phénomène de migration cellulaire massive à l'origine d'une activation endothéliale et de la sécrétion d'interleukines et de facteurs vasculaires [161-163]. Le diagnostic repose essentiellement sur la clinique et impose l'exclusion préalable des diagnostics différentiels, notamment l'insuffisance cardiaque aiguë, les pneumonies infectieuses et les états septiques sévères. Un traitement précoce – ou préemptif dans les LAP hyperleucocytaires – par corticoïdes doit être instauré dès la moindre suspicion diagnostique ; l'administration de Dexaméthasone à forte dose a réduit la mortalité précoce liée au DS à < 1% dans la majorité des essais cliniques récents [77,164,165] (tableau 11).

Auteur	Traitement d'induction	Prévention du DS	Nbre de patients n	Incidence du DS n (%)	Décès par DS n (%)
Frankel et al. 1992 ¹⁵⁴	ATRA	Non	35	9 (26%)	3 (9%)
Vahdat et al. 1994 ¹⁵⁶	ATRA	Non	78	21 (27%)	7 (9%)
Cortes et al. 1994 ¹⁵⁹	ATRA	CT si GB > 10 G/L	17	4 (24%)	1 (6%)
Avvisati et al. 1995 ¹⁶⁰	AIDA	Non	20	2 (10%)	1 (5%)
Mandelli et al. 1997 ⁷⁷	AIDA	Non	240	17 (8%)	1 (0,2%)
Wiley et al. 1997 ¹⁶⁶	ATRA	CT si GB > 1 G/L Prednisone si GB < 1 G/L	22	2 (9%)	1 (4%)
De Botton et al. 1998 ¹⁶⁴	ATRA + CT ou ATRA → CT	CT si GB > 5, > 6, > 10 ou > 15 G/L à J0, J5, J10 ou J15	413	64 (15%)	5 (1,2%)
Tallman et al. 2000 ¹⁵⁷	ATRA	Hydréa si GB > 1 G/L à J0 ou > 30 G/L durant l'induction	167	44 (26%)	2 (1,2%)
Montesinos et al. 2008 ¹⁵⁵	AIDA	DXM si GB > 5 G/L (LPA96) ou Prednisone (LPA99)	739	183 (25%)	10 (1,4%)
Sanz et al. 2009 ¹²⁶	AIDA	DXM si GB > 5 G/L	372	106 (28%)	4 (1,1%)
Jeddi et al. 2009 ¹⁶⁷	AIDA ou ATRA + CT	Prednisone 0,5 mg/kg	42	10 (24%)	6 (14%)
Platzbecker et al. 2016 ¹⁰⁹	ATRA + ATO	Prednisone 0,5 mg/kg	129	21 (16%)	0 (0%)

Tableau 11 : Principales publications rapportant l'incidence des DS et le taux de décès secondaires au DS dans les LAP traitées par ATRA ± chimiothérapie ou ATO. CT = chimiothérapie, GB = Globules blancs, DXM = Dexaméthasone.

En outre, Breccia et al. [149] ont analysé, entre 1993 et 2008, les caractéristiques cliniques et biologiques de cinq patients ayant développé une complication hémorragique fatale avant l'initiation du traitement par ATRA dans leur centre. Ils concluaient que les facteurs associés à la survenue de tels décès très précoces avant tout traitement étaient le délai à établir un diagnostic et à initier le traitement du fait d'une admission préalable dans un centre non spécialisé, ainsi qu'un chiffre élevé de leucocytes à l'admission (tableau 12). Finalement, une étude rétrospective publiée par Altman et al. [135] évoquait un possible lien entre les décès précoces d'origine hémorragique et le délai à

l'administration de l'ATRA après l'admission des patients. Nous discutons dans cette partie les différentes publications qui se sont intéressées à analyser la mortalité précoce dans la LAP en tenant compte des patients non inclus dans les essais thérapeutiques.

Caractéristiques	Patients avec décès précoce avant ATRA (n = 5)	Le reste de la cohorte (n = 100)	P
Sexe M/F	4/1	49/51	NS
Age (ans)	49,9	37	NS
FAB M3/M3v	3/5 (60%)	23/100 (23%)	0,03
Leucocytes (x 10 ⁹ /L)	18	2,8	0,001
Hémoglobine (g/dL)	10	9,1	NS
Plaquettes (x 10 ⁹ /L)	33	28	NS
LAP haut risque	3/5 (60%)	28/100 (28%)	0,05
Type de PML/RARα			
bcr1	0	49	NS
bcr3	5	48	
Expression du CD34	2/5 (40%)	38/100 (38%)	NS
Expression du CD2	2/5 (40%)	19/100 (19%)	0,04
% blastes circulants	84	70	0,04
Fièvre (oui/non)	3/5 (60%)	10/100 (10%)	0,03
Créatinine (μmol/L)	114	70	NS
LDH (UI/L)	722	250	0,04
Altération des paramètres de la coagulation (oui/non)	5/5 (100%)	35/100 (35%)	0,04
Temps médian jusqu'à l'admission dans un centre spécialisé (jours)	7	1,5	0,001

Tableau 12 : Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques au diagnostic entre les patients ayant présenté un décès précoce avant l'initiation du traitement par ATRA et chimiothérapie et le reste de la cohorte (d'après Breccia et al. [149]).

1) Physiopathologie de la coagulopathie initiale dans la LAP

Les patients atteints de LAP présentent au diagnostic des anomalies constantes du bilan d'hémostase réalisé en routine : diminution du taux de prothrombine (TP) correspondant à un allongement du temps de Quick (TQ), hypofibrinogénémie, élévation du taux de D-dimères et des produits de dégradation de la fibrine (PDF) [168]. Ces anomalies témoignent de la présence d'une coagulopathie caractéristique de la LAP et responsable d'un risque élevé de mortalité initiale par accident hémorragique, même avant le début de la prise en charge thérapeutique [169-173]. En outre, la présence de ces anomalies doit

faire suspecter le diagnostic de LAP et faire débiter en urgence un traitement par ATRA dès l'admission du patient.

La pathogenèse de ces troubles de coagulation semble complexe. Selon l'état actuel des connaissances, elle serait « la résultante » de trois processus physiopathologiques distincts [174,175] : une coagulopathie de consommation secondaire à un état d'hypercoagulabilité ayant causé une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), un phénomène de fibrinolyse primitive surajoutée et finalement un processus de protéolyse non spécifique.

L'existence d'une coagulopathie de consommation est suspectée devant l'élévation des marqueurs de coagulation suivants : le fibrinopeptide A (FPA), le complexe thrombine-antithrombine (TAT) et le fragment 1+2 de la prothrombine (F1+2) [176-178]. Au moins deux médiateurs procoagulants ont été décrits chez les patients. Le premier est le « cancer procoagulant » (CP) : il s'agit d'une cystéine protéase identifiée dans les cellules leucémiques de patients présentant différents sous-types de LAM et dont l'activité est la plus forte dans les cellules de LAP [179]. Les taux de CP sont élevés au diagnostic et bas au moment de la rémission complète [180]. L'activité du CP est liée à celle du facteur tissulaire (FT), le second médiateur procoagulant rapporté [181]. L'expression du FT, un puissant activateur de la coagulation, est élevée chez les patients [182] : il existe une hyperexpression du FT dans les blastes [183]. Par ailleurs, elle peut être induite par les cellules endothéliales sous l'effet de cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les promyélocytes leucémiques : l'interleukine 1b (IL-1b) et le facteur de nécrose tissulaire alpha (TNF- α) [184,185]. De plus, ces cytokines réduisent l'expression de la thrombomoduline (TM) à la surface de l'endothélium [186,187] : la TM est un récepteur membranaire exprimé à la surface des cellules endothéliales et possédant une activité anticoagulante puissante – la TM forme un complexe avec la thrombine à l'origine de l'activation de la protéine C. La **figure 15** résume la structure et les fonctions de la TM [188]. Ainsi, l'endothélium vasculaire perd ses propriétés anticoagulantes et devient procoagulant. Finalement, l'activation de l'endothélium par l'IL-1b et le TNF- α induit une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion comme ICAM-1 et VCAM-1

qui interagissent avec les intégrines présentes à la surface des blastes comme LFA-1 et Mac-1 [189]. L'attachement des blastes aux cellules endothéliales favorise le phénomène de coagulation dans les microvaisseaux [190].

De manière anecdotique, trois équipes japonaises [188,192,193] ont rapporté l'efficacité d'un traitement par thrombomoduline recombinante humaine (rTM) chez des patients présentant une LAP. D'un point de vue structurel, la rTM possède les domaines extracellulaires de la TM. En 2008, la rTM a été approuvée au Japon dans le traitement de la CIVD : une étude de phase 3 avait montré que la rTM améliorait significativement la CIVD associée aux hémopathies malignes et aux sepsis [191] ; cette étude excluait les LAP. Depuis, l'utilisation de la rTM a prouvé son efficacité et son innocuité dans le contexte de la LAP. Ikezoe et al. [188] ont utilisé la rTM en combinaison avec ATRA et chimiothérapie chez 9 LAP nouvellement diagnostiquées : en comparaison avec les 8 cas n'ayant pas reçu de rTM, la correction de la CIVD était plus rapide. De manière notable, la rTM a permis de réduire rapidement la sévérité d'une hémorragie ayant nécessité un support transfusionnel en culots globulaires au moment du diagnostic de LAP. Shindo et al. [192] ont également rapporté l'efficacité de la rTM en combinaison avec l'ATO dans un cas de rechute de LAP. Par ailleurs, des études *in vitro* ont mis en évidence une synergie d'action entre l'ATRA et la rTM sur la diminution de génération de plasmine *via* une diminution de l'expression de l'annexine II à la surface des blastes (voir plus bas). Ces observations suggèrent que la rTM pourrait constituer une arme thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de la coagulopathie de la LAP. En outre, cette molécule semble également intéressante dans la prise en charge du DS : son efficacité dans le traitement du syndrome de fuite capillaire associé au syndrome de prise de greffe [194] et au syndrome d'obstruction sinusoidale compliquant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [195] a été décrite dans des cas rapportés.

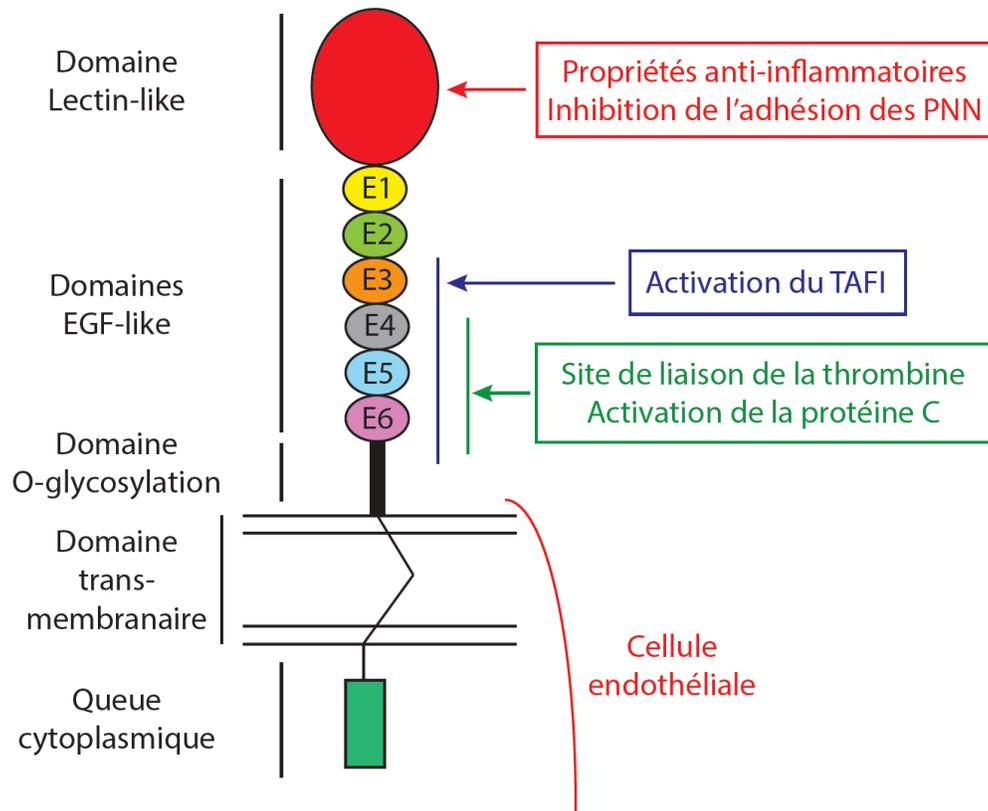


Figure 15 : Structure et fonctions de la thrombomoduline (TM) (d'après Ikezoe et al. [188]). La TM est une protéine glycosylée transmembranaire de 557 acides aminés exprimée de manière ubiquitaire à la surface des cellules endothéliales. Elle possède plusieurs domaines ayant des propriétés distinctes : la partie N-terminale extracellulaire est un domaine lectin-like suivi de six domaines EGF-like organisés en tandem (EGF : Epidermal Growth Factor), puis d'un domaine de O-glycosylation (« O-glycosylation site-rich domain ») et finalement d'un domaine transmembranaire et d'une queue cytoplasmique en C-terminal. Les domaines EGF-like 4 à 6 constituent un site de liaison de la thrombine : en fixant la thrombine avec un coefficient stoechiométrique 1:1, la TM joue son rôle de molécule anticoagulante puissante. De plus, le complexe thrombine-TM entraîne l'activation de la protéine C (PC) qui inactive, en présence de la protéine S (PS), les cofacteurs de coagulation FV et FVIII. Les domaines EGF-like 3 à 6 sont responsables de l'activation du TAFI (Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor), un inhibiteur de la fibrinolyse. Le domaine lectin-like possède des propriétés anti-inflammatoires (inactivation de la cytokine pro-inflammatoire HMGB1) et inhibe l'adhésion des neutrophiles (PNN) à l'endothélium.

In vitro, l'ATRA réduit la transcription du gène codant pour le FT et déstabilise son ARN messager dans les cellules NB4 (lignée de LAP) [196]. De même, l'ATRA prévient la diminution de l'expression de TM induite par ces cellules. Par contre, les traitements cytotoxiques sont à l'origine d'un état procoagulant qui aggrave la coagulopathie initiale :

en effet, le phénomène d'apoptose cellulaire induit par la chimiothérapie s'accompagne d'une exposition de facteurs procoagulants – le FT et la phosphatidylsérine – à la surface des blastes [197-201]. De plus, plusieurs études ont démontré l'existence d'une angiogenèse importante chez des patients non encore traités : le VEGF, médiateur principal de l'angiogenèse, stimule également la production de FT [202,203]. Le traitement par ATRA ou ATO réduit la densité des microvaisseaux, diminuant ainsi la production de FT [202,203].

Récemment, une attention particulière a été portée aux « microparticules plasmatiques procoagulantes » : il s'agit de vésicules circulantes (taille 0,1 à 1 mm) issues de la membrane plasmique de cellules normales ou tumorales transportant le FT à leur surface [204]. Des taux élevés de ces particules ont été rapportés dans les leucémies aiguës [205]. Chez les patients atteints de LAP, la grande majorité des microparticules proviennent des promyélocytes tumoraux. Leur nombre baisse sous ATRA [205,206]. Des protéines impliquées dans la fibrinolyse ont été retrouvées à la surface de ces microparticules circulantes comme l'activateur du plasminogène de type tissulaire (t-PA) et l'annexine II.

Un grand nombre de patients présente des taux élevés d'activateur du plasminogène de type urokinase (u-PA), et des taux abaissés de plasminogène et d' α 2-antiplasmine (l' α 2-antiplasmine est un puissant inhibiteur de la plasmine) : ces observations sont en faveur d'une activation du processus de fibrinolyse primitive [207-209]. Il existe actuellement un débat sur l'origine de la fibrinolyse : est-elle primitive ou secondaire à l'activation de la coagulation ? L'élévation des D-dimères – les D-dimères sont le produit de lyse de la fibrine générée par la thrombine – suggère que la fibrinolyse est plutôt secondaire à la coagulation. Cependant, il a été observé par certains auteurs que les blastes de LAP exprimaient fortement l'annexine II à leur surface [210] : l'expression de cette protéine pourrait entraîner une activation directe de la fibrinolyse [211]. L'annexine II est un membre de la famille des protéines membranaires liant les phospholipides (« phospholipid-binding membrane proteins ») qui sont des récepteurs de haute affinité à la fois pour le plasminogène et pour le t-PA, et qui accélèrent d'un facteur 60 la conversion du plasminogène en plasmine. De surcroît, l'expression de l'annexine II paraît plus

importante sur les cellules endothéliales cérébrales en comparaison avec les cellules endothéliales des autres tissus [212], ce qui pourrait expliquer l'incidence plus élevée d'hémorragie intracérébrale dans le contexte de la LAP.

Sur un plan plus fondamental, Jácomo et al. [213] ont testé dans un modèle murin de LAP l'efficacité de l'inhibition de l'annexine II sur la réversibilité des troubles de la coagulation. L'activité de l'annexine II était inhibée soit par l'induction d'une hyperhomocystéinémie (secondaire à l'administration de méthionine : l'homocystéine est un acide aminé intermédiaire de la conversion de la méthionine en cystéine) – l'homocystéine rentre en compétition avec le t-PA au niveau de son site d'interaction avec l'annexine II, soit par l'administration d'un hexapeptide LCKLSL – le t-PA interagit avec le motif peptidique LCKLSL de l'annexine II situé dans sa région N-terminale (**figure 16**). Ces deux stratégies paraissent efficaces pour prévenir la survenue d'une fibrinolyse. D'un point de vue clinique, l'utilisation de la L-méthionine peut être étudiée pour bloquer la fibrinolyse observée chez les patients durant les premiers jours de la prise en charge tout en gardant à l'esprit l'existence d'un risque théorique d'événements thrombotiques associé à l'hyperhomocystéinémie.

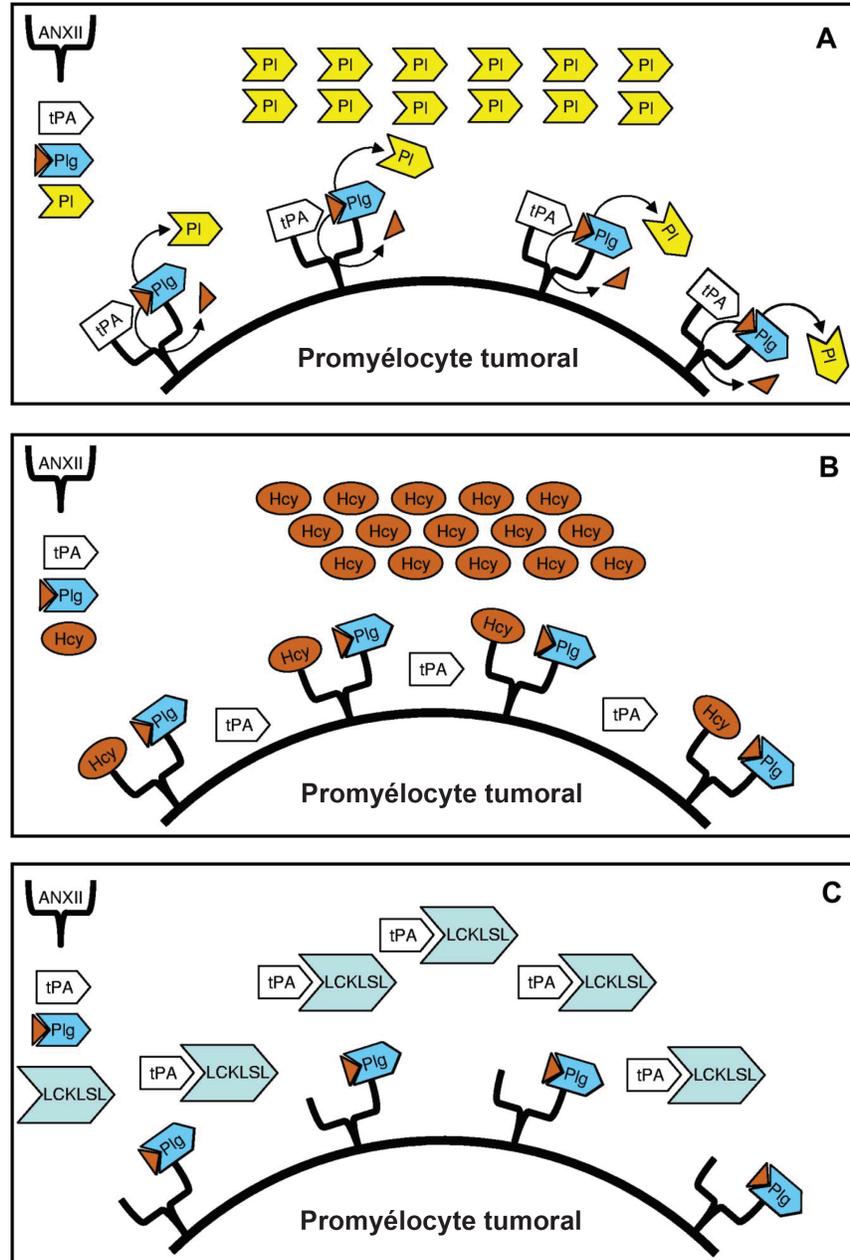


Figure 16 : Rôle de l'annexine II dans l'activation de la fibrinolyse dans la LAP (d'après Jacomo et al [213]). (A) A la surface des promyélocytes de LAP, l'annexine II (ANXII) est exprimée à des taux anormalement élevés. Cette protéine est un récepteur à la fois pour le plasminogène (Plg) et pour l'activateur du plasminogène de type tissulaire (tPA). Le rapprochement entre le t-PA et le Plg favorise l'activation du Plg en plasmine (PI) qui constitue l'enzyme principale de la fibrinolyse. (B) La supplémentation en méthionine entraîne une augmentation des taux d'homocystéine (Hcy) : cette hyperhomocystéinémie inhibe la liaison du tPA à l'ANXII et induit ainsi une réversion du phénomène d'hyperfibrinolyse. (C) Une inhibition de l'activation du Plg par le tPA dans les souris leucémiques peut également être obtenue après injection de l'hexapeptide LCKLSL : ce peptide empêche le tPA de se fixer à l'ANXII.

Un troisième processus semble jouer un rôle dans les anomalies de la coagulation observées : il s'agit du phénomène de protéolyse d'un grand nombre de protéines par des protéases comme l'élastase et la chymotrypsine présentes dans les granulations des blastes de LAP. Ces enzymes peuvent dégrader directement le fibrinogène et d'autres protéines procoagulantes [214]. L'élévation des PDF spécifiques de l'action de l'élastase reflète l'activation de ce phénomène. Finalement, une augmentation de la protéolyse du facteur von Willebrand est présente chez un grand nombre de patients [215,216].

Le **tableau 13** et la **figure 17** résument les différents acteurs biologiques impliqués dans la pathogenèse de la coagulopathie observée dans la LAP.

Processus physiopathologique	Marqueurs biologiques en faveur
Activation de la coagulation	↑ TAT, FPA, F1+2 et D-dimères
Activation de la fibrinolyse primitive	↑ u-PA et Annexine II ↓ Plasminogène et α2-antiplasmine
Activation de la protéolyse	↑ Elastase ↓ Multimères Willebrand

Tableau 13 : Marqueurs biologiques des différents processus impliqués dans la pathogenèse de la coagulopathie observée chez les patients atteints de LAP. TAT : complexe thrombine-antithrombine ; FPA : fibrinopeptide A ; F1+2 : fragment 1+2 de la prothrombine ; u-PA : activateur du plasminogène type urokinase.

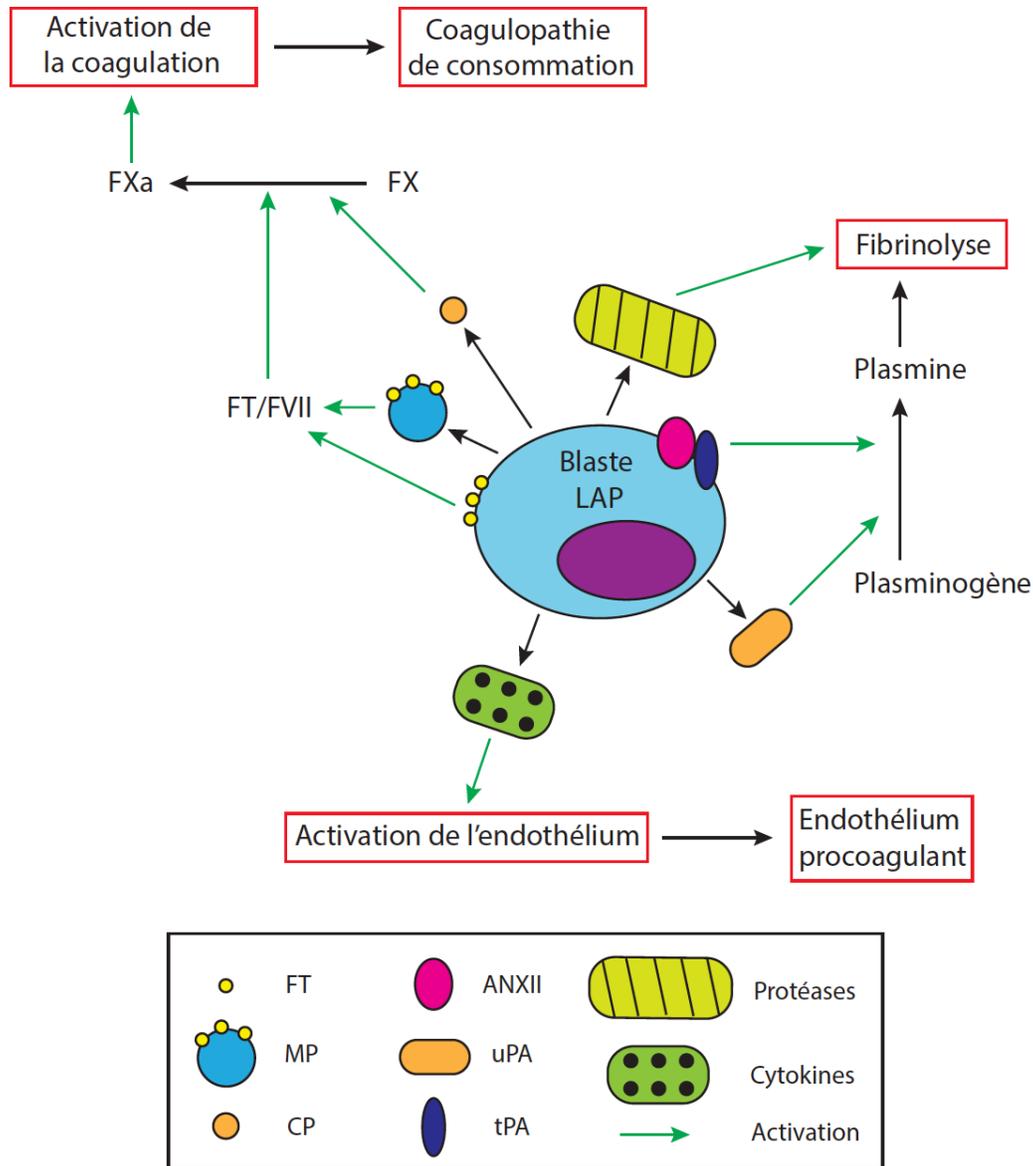


Figure 17 : Pathogenèse des troubles de la coagulation dans la LAP. (1) Les blastes de LAP expriment abondamment à leur surface le facteur tissulaire (FT), un puissant activateur de la coagulation, et produisent des microparticules plasmatiques procoagulantes (MP) portant le FT. Ils expriment également le cancer procoagulant (CP), un autre médiateur procoagulant. En activant la coagulation, ces médiateurs induisent un état d'hypercoagulabilité à l'origine d'une coagulopathie de consommation. **(2)** Les cytokines produites par le blaste, comme l'IL-1b et le TNF α , modifient les propriétés des cellules endothéliales vasculaires qui deviennent procoagulantes. L'endothélium participe ainsi à l'hyperactivation de la coagulation, entraînant une majoration de la coagulopathie de consommation. **(3)** L'annexine II (ANXII) est exprimée à des taux anormalement élevés à la surface des blastes de LAP : elle interagit avec l'activateur du plasminogène de type tissulaire (tPA), activant ainsi la transformation du plasminogène en plasmine à l'origine d'une hyperfibrinolyse. L'activateur du plasminogène du type urokinase (uPA) active également la fibrinolyse. **(4)** Les protéases sécrétées par le blaste, comme l'élastase et la chymotrypsine, dégradent directement le fibrinogène, aggravant ainsi le phénomène de fibrinolyse.

1.1) Impact de l'ATRA et de l'arsenic sur la coagulopathie

L'ATRA et l'ATO améliorent rapidement la coagulopathie présente au diagnostic. La médiane de résolution complète de la coagulopathie avec l'ATRA est de 4 jours. Plusieurs groupes coopérateurs ont rapporté une baisse de l'expression des marqueurs d'activation de la coagulation et de la fibrinolyse sous ATRA [176-178]. De plus, l'ATRA induit une baisse plus rapide de ces marqueurs en comparaison avec la chimiothérapie, notamment l'expression du FT à la surface des promyélocytes [178]. Dans une étude *in vitro* réalisée sur des cellules NB4 (lignée de LAP), l'ATRA induisait paradoxalement une augmentation de l'activité de l'u-PA à la surface des cellules ; toutefois, ce phénomène était compensé par une augmentation de l'expression de PAI-1 et PAI-2 (Plasminogen Activator Inhibitor 1 et 2) [217]. Dans des cas de rechute de LAP, l'ATO en monothérapie est à l'origine d'une correction complète des tests biologiques de coagulation après une médiane de traitement de 11 jours. *In vitro*, l'ATRA et l'ATO réduisent de manière significative l'expression de l'annexine II à la surface des promyélocytes ; cet effet n'est pas observé avec la cytarabine [217,218].

Dans une analyse rétrospective du groupe PETHEMA [130], les auteurs notaient une faible amélioration du taux de décès précoce d'origine hémorragique après traitement par ATRA et idarubicine en comparaison avec l'idarubicine seule. Cependant, une réduction des cas d'hémorragie sévère et de la consommation des produits transfusionnels, ainsi qu'une diminution significative du taux de mortalité précoce toutes causes confondues (7,6 v/s 16,2, $p < 0,003$) avaient été observées. Dans l'étude APL 91 [74], le pourcentage de patients ayant reçu un support transfusionnel plaquettaire prophylactique était inférieur dans le groupe ATRA en comparaison avec le groupe chimiothérapie (79% v/s 100%). Ceci était également vrai pour l'administration de fibrinogène (17% v/s 27%). Quand présente au diagnostic, la coagulopathie s'était totalement résolue après une médiane de 4 jours dans le groupe ATRA (1 – 11 jours) et de 7 jours dans le groupe chimiothérapie (1 – 12 jours) ($p = 0,001$). Chez les patients sans coagulopathie au diagnostic, l'initiation de traitement par ATRA ne déclenchait jamais de trouble de la coagulation alors que dans le groupe chimiothérapie, quatre patients avaient présenté des troubles de la coagulation après le début du traitement dont un cas d'hémorragie mortelle. D'un autre côté, une

coagulopathie significative avait été observée chez six patients traités par ATRA ayant développé une hyperleucocytose nécessitant l'administration d'une chimiothérapie ; aucun accident hémorragique n'avait été rapporté. En définitive, dans l'étude APL 91, la durée médiane avec coagulopathie significative dans le groupe ATRA était de 3 jours (0 – 11 jours) et de 6 jours dans le groupe chimiothérapie (0 – 12 jours). La différence était également significative ($p = 0,0005$).

1.2) Recommandations actuelles de prise en charge de la coagulopathie

La prise en charge actuelle de la coagulopathie repose sur trois piliers : (1) l'administration urgente de l'ATRA dès que le diagnostic de LAP est suspecté ; (2) l'initiation d'un support transfusionnel prophylactique en concentrés plaquettaires (CP) et de plasma frais congelé (PFC) ; (3) la confirmation diagnostique rapide par l'étude cytogénétique [149,219,220]. La mesure la plus importante est l'initiation de l'ATRA car ce traitement induit une normalisation rapide des troubles de la coagulation à l'origine d'une diminution de la fréquence des accidents hémorragiques. Souvent, la chimiothérapie aggrave la CIVD et la thrombopénie entraînant ainsi une augmentation importante du risque hémorragique, raison pour laquelle la mise en route d'un support transfusionnel intensif reste primordiale : l'objectif le plus important est le maintien d'un taux de plaquettes > 50 G/L et d'un taux de fibrinogène $> 1,5$ g/L jusqu'à résolution de la coagulopathie. En outre, la combinaison ATRA + ATO constitue à l'heure actuelle le traitement de référence dans les formes non hyperleucocytaires : elle a l'avantage de limiter les effets délétères de la chimiothérapie sur la coagulation.

L'utilisation d'un traitement anticoagulant (héparine à dose préventive) n'est actuellement pas recommandée à cause du manque de preuve d'efficacité dans une étude prospective. Une analyse rétrospective de 268 patients n'a pas montré de bénéfice à l'utilisation de l'héparine dans la prévention des accidents hémorragiques mortels ; aucun bénéfice n'était par ailleurs noté en terme de rémission complète et de survie globale [221]. D'un autre point de vue, il existe une incertitude quant à une majoration du risque hémorragique. Par ailleurs, l'utilisation d'une héparine de bas poids moléculaire pourrait réduire les manifestations du syndrome de différenciation grâce à ses propriétés « anti-

adhésives » démontrées *in vitro* dans un système d'interaction entre des cellules tumorales solides et l'endothélium vasculaire [222].

L'utilisation d'agents antifibrinolytiques comme l'acide epsilon-aminocaproïque (EACA) et l'acide tranexamique, et/ou d'inhibiteurs de protéase comme l'aprotinine chez des patients présentant des signes hémorragiques a été étudiée dans quelques petites études [223,224]. Dans l'étude du groupe PETHEMA LPA 99, l'utilisation de l'acide tranexamique en perfusion continue à la dose de 100 mg/kg/jour n'a eu aucun impact sur la mortalité de cause hémorragique [225]. Par ailleurs, il existait un sur-risque d'accident thrombotique dans deux études non randomisées [226]. En définitive, l'utilisation de ces produits n'est actuellement pas recommandée.

Alors que l'utilisation de l'ATRA a drastiquement modifié l'histoire naturelle de la LAP (disparition des cas de résistance leucémique, diminution des taux de mortalité précoce et de rechute), les taux de décès précoce, en particulier de cause hémorragique, restent élevés – jusqu'à 10% dans certains essais thérapeutiques. L'addition de l'ATO dans les formes non hyperleucocytaires a quasiment fait disparaître les cas de décès précoce. Cependant, les formes hyperleucocytaires restent associées à un risque plus important de mortalité avec le traitement de référence actuel – ATRA et chimiothérapie – particulièrement à cause des effets délétères de la chimiothérapie. Des efforts restent à réaliser chez ces patients pour améliorer plus rapidement les troubles de la coagulation et mettre le patient à l'abri des complications hémorragiques potentiellement mortelles. L'utilisation de l'ATO dans les formes hyperleucocytaires paraît être l'option la plus prometteuse.

2) Facteurs de risque associés à la mortalité précoce dans les essais cliniques

Comme mentionné précédemment, les patients atteints de LAP se présentent initialement avec une coagulopathie qui parfois est aggravée par l'initiation de la chimiothérapie, ce qui est à l'origine d'un sur-risque de décès précoce d'origine hémorragique. En effet, contrairement aux autres sous-types de LAM où la première cause de décès durant le traitement d'induction est la survenue d'une complication infectieuse bactérienne ou fongique, les accidents hémorragiques – notamment au niveau du système nerveux central – constituent la principale cause de mortalité initiale dans le contexte de la LAP ; viennent en deuxième et troisième positions le sepsis et le DS.

Dans l'ère pré-ATRA, les taux de mortalité précoce en lien avec des accidents hémorragiques atteignaient 20% [221,227]. De multiples données biologiques et cliniques ont pu montrer que l'addition de l'ATRA à la chimiothérapie entraînait une amélioration rapide et significative de la coagulopathie [177,178] et réduisait ainsi l'incidence des accidents hémorragiques mortels durant le traitement d'induction [74,76,77,130,225,228,229,230-235] (tableau 14). Cependant, ces taux restent non négligeables malgré l'application de mesures préventives bien établies et largement diffusées de nos jours. Etant donné que la majorité des patients qui obtiennent une RC ont une probabilité importante de guérison après l'achèvement du traitement de post-rémission, éviter la survenue d'un accident hémorragique fatal précoce reste actuellement une question cruciale.

Dans une publication de 1999, Di Bona et al. du groupe italien GIMEMA ont rapporté l'incidence des décès d'origine hémorragique survenant dans les dix premiers jours après le début du traitement ATRA et Idarubicine (« mortalité très précoce ») dans une cohorte prospective de 499 patients (étude LAP0493 [160], période d'inclusion entre le 1er octobre 1993 et le 31 octobre 1997). Une comparaison a été réalisée avec les résultats d'une étude prospective antérieure menée par le même groupe où 123 patients recevaient l'Idarubicine sans ATRA (étude LAP0389 [236,237], période d'inclusion entre le 1er mars 1989 et le 30 septembre 1993). Dans les deux études, des recommandations pour la prise en charge de la coagulopathie avaient été bien définies : transfusion de concentrés

plaquettaires (CP) pour maintenir le taux de plaquettes > 30 G/L, transfusion d'unités de plasma frais congelé pour maintenir le taux de fibrinogène > 1 g/L, transfusion de culots globulaires pour maintenir un taux d'hémoglobine > 8 g/dL.

Auteur	Traitement d'induction	Nombre de patients inclus	Nombre de patients en RC (%)	Décès précoces d'origine hémorragique (%)
Fenaux et al. ⁷⁴	ATRA ± DNR/AraC	54	49 (91%)	3 (5,6%)
Estey et al. ²²⁸	ATRA + IDR	43	33 (77%)	5 (11,6%)
Tallman et al. ²²⁹	ATRA	172	124 (72%)	10 (5,8%)
Mandelli et al. ⁷⁷	ATRA + IDR	240	229 (95%)	8 (3,3%)
Fenaux et al. ⁷⁶	ATRA + DNR/AraC	413	392 (95%)	10 (2,4%)
Sanz et al. ²³⁰	ATRA + IDR	123	113 (92%)	8 (6,5%)
Di Bona et al. ²³¹	ATRA + IDR	499	459 (92%)	20 (4,1%)
Lengfelder et al. ²³²	ATRA + TAD/HAM	51	47 (92%)	3 (5,9%)
Asou et al. ²³³	ATRA ± DNR/BHAC	369	333 (90%)	12 (3,3%)
Sanz et al. ²²⁵	ATRA + IDR	426	384 (90%)	25 (5,9%)
Schlenk et al. ²³⁴	ATRA + (IDR ou ICE)	82	72 (88%)	6 (7,3%)
Yanada et al. ²³⁵	ATRA ± IDR/AraC	279	264 (95%)	11 (3,9%)
de la Serna et al. ¹³⁰	ATRA + IDR	732	666 (91%)	37 (5%)

Tableau 14 : Incidence des décès précoces d'origine hémorragique dans les principales études cliniques évaluant un traitement d'induction par ATRA et chimiothérapie contenant au moins une anthracycline. DNR = Daunorubicine ; AraC = Cytarabine ; IDR = Idarubicine ; TAD = 6-thioguanine + AraC + DNR ; HAM = high-dose AraC + mitoxantrone ; BHAC = Behenoyl AraC ; ICE = IDR + AraC + Etoposide.

A la fin de la phase d'induction, le taux de RC était de 92% dans la première étude et 76% dans la deuxième ($p < 0,0001$). Un seul cas de résistance leucémique (0,2%) avait été observé dans la première étude contre 8% des patients de la deuxième étude ($p < 0,0001$). Les taux de décès pendant la phase d'induction étaient respectivement 8% et 16% ($p = 0,003$). Alors que l'incidence des décès très précoces était inférieur avec l'ATRA (3,8% v/s 7,3%), la différence n'atteignait pas le seuil de significativité statistique ($p = 0,09$) malgré une baisse significative du score hémorragique avec l'ATRA ($p < 10^{-5}$) et des besoins transfusionnels. En effet, dans les cinq premiers jours du début

de la prise en charge, le maintien d'un taux de plaquettes supérieur à 30 G/L avait nécessité une consommation médiane moindre de CP dans l'étude avec ATRA (médiane de CP : 12 v/s 22, $p < 0,0005$). De plus, les taux de décès très précoces d'origine hémorragique étaient similaires dans les deux études (3% v/s 4,1%). Le **tableau 15** résume les causes de mortalité précoce dans les deux études précédentes : seule une réduction significative de l'incidence des décès d'origine infectieuse était obtenue avec le traitement ATRA + Idarubicine ($p < 0,02$).

Causes de décès	Etude LAP0493 (Ida + ATRA) (499 patients)		Etude LAP0389 (Ida) (123 patients)	
	J1 – J10	J11 – J40	J1 – J10	J11 – J40
Hémorragie cérébrale	12 (2,4%)	2 (0,4%)	5 (4,1%)	1 (0,8%)
Autre hémorragie	3 (0,6%)	2 (0,4%)	–	1 (0,8%)
Infection	2 (0,4%)	7 (1,4%)*	1 (0,8%)	6 (4,9%)*
Cardiovasculaire	1 (0,2%)	2 (0,4%)	–	1 (0,8%)
Cause toxique	–	2 (0,4%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)
Autre cause	1 (0,2%)	2 (0,4%)	2 (1,6%)	–
Cause incertaine	–	2 (0,4%)	–	1 (0,8%)
Total	19 (3,8%)	19 (3,8%)	9 (7,3%)	11 (8,9%)

Tableau 15 : Causes de décès durant le traitement d'induction [160,236]. Les décès d'origine hémorragique constituent la première cause de mortalité précoce dans les deux études. *Test de Fischer : $p = 0,02$.

Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'avait été retrouvée entre les patients décédés précocement dans les deux études pour l'âge, le sexe, le pourcentage de blastes circulants, le taux de plaquettes et de fibrinogène, et le score hémorragique à l'admission. En outre, le taux de leucocytes était significativement plus élevé chez les patients ayant présenté un décès précoce : 51,6 G/L v/s 10,1 G/L dans la première étude ($p < 0,0001$), 20,5 G/L v/s 8,5 G/L dans la deuxième étude ($p = 0,05$). Enfin, un chiffre de blastes circulants supérieur à 30 G/L et un score hémorragique élevé à l'admission étaient significativement associés à un sur-risque de décès précoce en analyse multivariée ($p < 0,001$ pour les deux variables).

En conclusion de cette publication, la combinaison ATRA-Idarubicine n'avait pas été à l'origine d'une réduction du taux de mortalité très précoce (J1 – J10) en comparaison avec Idarubicine seule malgré une amélioration plus rapide du score hémorragique et une diminution significative des besoins transfusionnels. Par contre, une réduction significative du taux de mortalité précoce durant la phase d'induction – notamment par diminution de la mortalité d'origine infectieuse – et du nombre de cas de résistance leucémique, quasi inexistant avec l'ATRA, avait pu être observée.

Le groupe japonais JALSG a rapporté les complications du traitement d'induction observées dans l'étude APL97 [235] incluant 279 patients âgés entre 15 et 70 ans. Le **tableau 16** résume les différents schémas thérapeutiques utilisés dans cette étude. Dix-huit patients (6,5%) ont présenté un accident hémorragique sévère (12 cas d'hémorragie cérébrale, 4 cas d'hémorragie pulmonaire et 2 cas d'hémorragie mixte) avec un taux de décès précoce d'origine hémorragique de 3,9% (11 patients). Aucun de ces patients n'appartenait au groupe A. La durée médiane entre le début de la chimiothérapie et la survenue de l'hémorragie était de 5 jours (0 – 17 jours). Alors que les patients ayant présenté une hémorragie grave recevaient des transfusions fréquentes, le seuil cible de plaquettes et de fibrinogène n'était atteint le jour de survenue de l'hémorragie que dans 71% et 40% des cas, respectivement. Cette donnée suggère qu'une politique transfusionnelle « intensive » doit être envisagée chez les patients à très haut risque hémorragique. Par ailleurs, les auteurs ont rapporté les facteurs de risque associés à la survenue d'une hémorragie grave précoce dans leur étude (**tableau 17**) : taux de fibrinogène < 1 g/L, taux de leucocytes > 20 G/L et PS à 2 ou 3. Parmi les sept patients ayant survécu à l'accident hémorragique durant l'induction, six étaient en vie et en RC après une médiane de suivi de 4,6 ans (2 – 6,1 ans).

Groupe	Conditions	Schéma thérapeutique	Nb de patients (total = 279)
A	GB < 3 G/L et Blastes circulants < 1 G/L	ATRA 45 mg/m ² → RC	76
B	GB 3 – 10 G/L et/ou Blastes circulants > 1 G/L	ATRA 45 mg/m ² → RC IDR 12 mg/m ² J1-2 AraC 80 mg/m ² J1-5	67
C	GB ≥ 10 G/L	ATRA 45 mg/m ² → RC IDR 12 mg/m ² J1-3 AraC 100 mg/m ² J1-5	52
D	Augmentation du chiffre de blastes circulants > 1 G/L sous ATRA dans le groupe A	ATRA 45 mg/m ² → RC IDR 12 mg/m ² J1-2 AraC 80 mg/m ² J1-5	84

Tableau 16 : Différents schémas thérapeutiques de l'étude APL97 [235]. GB = chiffre de leucocytes.

Facteur de risque	Analyse univariée	Analyse multivariée	
	p	p	OR (IC _{95%})
Fibrinogène < 1 g/L	0,022	0,024	3,28 (1,17 – 9,19)
GB > 20 G/L	0,033	0,029	3,61 (1,14 – 11,4)
PS 2 – 3	0,026	0,045	3,04 (1,02 – 9,02)

Tableau 17 : Facteurs associés à un sur-risque de développement d'un accident hémorragique grave dans l'étude APL97 [235].

Le groupe espagnol PETHEMA a analysé dans une publication datant de 2008 les facteurs pronostiques associés à un échec du traitement d'induction dans une large série multicentrique (82 centres situés en Espagne, aux Pays-Bas, en Argentine, en Uruguay et en République tchèque) de 732 patients traités dans deux études consécutives, LPA96 et LPA99, par le schéma AIDA : ATRA 45 mg/m² jusqu'à RC + Idarubicine 12 mg/m² J2, J4, J6 et J8 [130]. Dans l'étude LPA99, les patients âgés de plus de 70 ans ne recevaient pas la dose de J8. Le traitement par ATRA était commencé dès la suspicion diagnostique basée sur des critères morphologiques. A noter que 42 patients étaient exclus de ces deux études – 8 (4%) dans LPA96 et 34 (6%) dans LPA99 – en raison de leur état clinique critique contre-indiquant l'administration de la chimiothérapie (**tableau 18**).

Causes de non inclusion	Nombre de patients
Etat critique	28
Hémorragie intracrânienne	15
Hémorragie pulmonaire	4
Choc septique	3
Pneumonie infectieuse	1
Encéphalopathie	1
Accident thrombotique sévère	3
Hémiplégie secondaire à un accident vasculaire cérébral	1
Non éligible à la chimiothérapie intensive	14
Patients « très âgés » (75, 78, 78, 82, 88, 90 ans)	6
Score ECOG à 4	1
Contre-indication cardiaque	3
Fonction rénale ou hépatique anormale	2
Pathologie psychiatrique	2

Tableau 18 : Causes de non inclusion dans les études LPA96 et 99 [130].

Des recommandations de prise en charge de la coagulopathie initiale associée à la LAP étaient formulées dans les deux études : transfusion de CP pour maintenir un taux de plaquettes supérieur à 30 G/L, transfusion de PFC et/ou de fibrinogène pour maintenir un taux de fibrinogène supérieur à 1,5 g/L, transfusion de culots globulaires pour maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 9 g/dL ; dans l'étude LPA99, les patients recevaient également une perfusion continue d'acide tranexamique à la dose de 100 mg/kg/jour. De même, des recommandations de prise en charge du DS avaient été énoncées : devant les premiers signes faisant suspecter un DS, le patient devait recevoir un traitement par dexaméthasone à 10 mg x 2/jour ; l'ATRA était arrêté uniquement en cas d'évolution vers un DS sévère. Par ailleurs, dans l'étude LPA96, les patients se présentant avec un taux de leucocytes supérieur à 5 G/L recevaient une prophylaxie du DS par dexaméthasone pendant 7 jours. En outre, tous les patients de l'étude LPA99 recevaient une prophylaxie par prednisone (0,5 mg/kg/jour per os) de J1 à J15.

Le taux de RC était de 91% (IC_{95%} 89,9 – 92,1%) et tous les échecs d'induction étaient attribués aux décès durant le traitement d'induction. Comme attendu, cette étude montrait que l'hémorragie constituait la cause la plus fréquente de décès pendant la phase d'induction (5%) (5% dans LPA96 et 5,1% dans LPA99), suivie des causes infectieuses (2,3%) et du DS (1,4%). Typiquement, les accidents hémorragiques survenaient tôt

durant cette phase (**figure 18**) – 57% des décès hémorragiques survenaient durant la première semaine de la prise en charge – alors que le sepsis et le DS se manifestaient plus tardivement (**figure 19**) : la médiane de survenue d'un décès d'origine infectieuse ou par DS était de 21 (3 – 39 j) et 17 jours (1 – 21 j).

Il est important de noter que le taux de mortalité d'origine hémorragique restait élevé malgré une prise en charge transfusionnelle précoce et « intensive ». Une comparaison historique entre les deux études n'avait pas montré de bénéfice à l'utilisation de l'acide tranexamique dans la réduction des décès précoces hémorragiques ; il existait même une tendance à une incidence plus élevée d'événements thrombotiques avec l'acide tranexamique (6% dans LPA99 v/s 3% dans LPA96, $p = 0,08$). Par ailleurs, l'incidence des décès de cause infectieuse était faible : elle pouvait s'expliquer par la non utilisation de la Cytarabine et par l'âge médian plus bas en comparaison avec les LAM en général. Finalement, l'utilisation systématique d'une prophylaxie par prednisone dans l'étude LPA99 n'avait pas montré de bénéfice dans la réduction de la mortalité due au DS en comparaison avec l'utilisation sélective de la Dexaméthasone dans le cas où le chiffre de leucocytes était supérieur à 5 G/L dans l'étude LPA96.

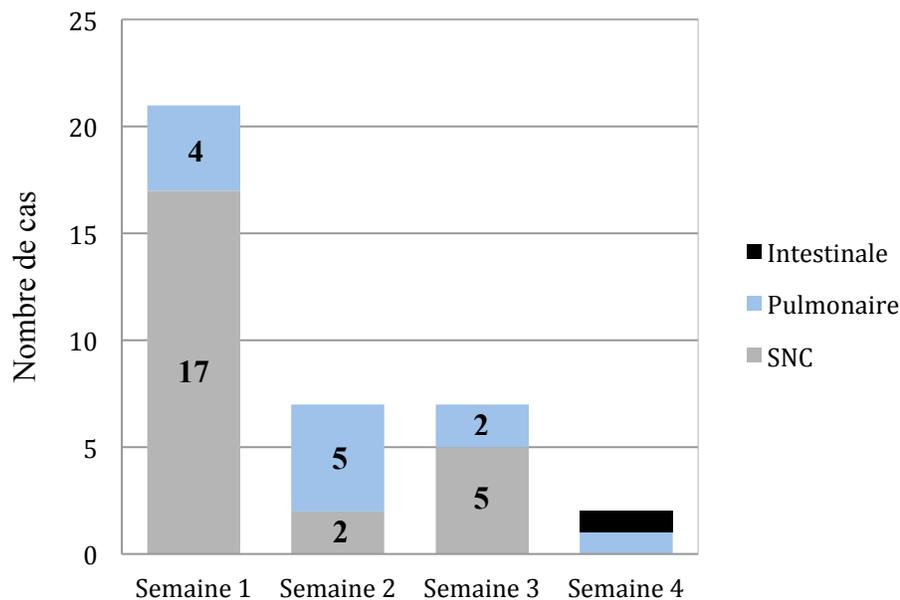


Figure 18 : Chronologie et site de décès précoce d'origine hémorragique durant le traitement d'induction selon le régime AIDA [130].

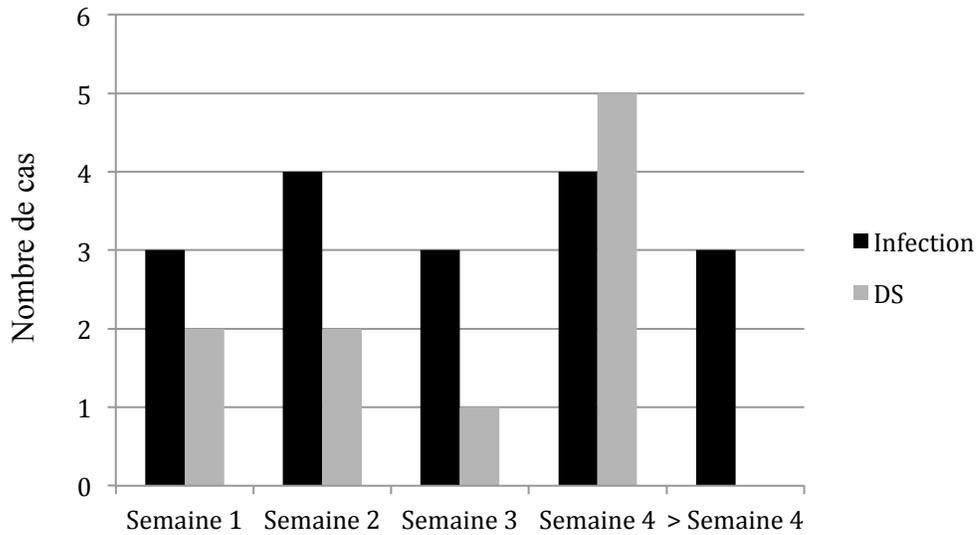


Figure 19 : Chronologie des décès précoces par infection ou DS durant le traitement d'induction selon le régime AIDA [130].

L'analyse univariée a identifié les facteurs pronostiques suivants comme associés à un échec du traitement d'induction : âge > 60 ans, sexe masculin, score ECOG 2 ou 3, présence d'une fièvre à la présentation initiale, chiffre de leucocytes initial > 10 G/L, chiffre de blastes circulants > 30 G/L, taux de créatinine anormal, taux d'albumine bas, sous-type microgranulaire et présence d'une coagulopathie. Après analyse multivariée, les facteurs suivants restaient statistiquement indépendants : taux de créatinine anormal ($p = 0,001$), chiffre de blastes circulants au diagnostic > 30 G/L ($p = 0,001$), âge > 60 ans ($p = 0,001$), sexe masculin ($p = 0,001$) et chiffre de leucocytes initial ($p = 0,04$). Le **tableau 19** résume ces données.

Covariable	Catégorie non favorable	Décès précoces		Décès hémorragiques		Décès infectieux		Décès par DS	
		OR (IC _{95%})	P	OR (IC _{95%})	P	OR (IC _{95%})	P	OR (IC _{95%})	P
Taux de créatinine	Anormal	23.8 (6.3 – 89.2)	< .001	24.3 (7.5 – 78.1)	< .001	–	.29	–	.22
Chiffre de leucocytes	≥ 10 G/L	2.2 (1.1 – 4.6)	.04	–	.12	–	.21	–	.49
Chiffre de blastes circulants	≥ 30 G/L	3.3 (1.4 – 7.9)	< .001	4.4 (1.9 – 10.2)	< .001	–	.13	–	.85
Age (années)	≥ 60	4.4 (2.4 – 8.1)	< .001	–	.14	11.0 (3.9 – 31.4)	< .001	–	.56
Sexe	Masculin	2.8 (1.5 – 5.2)	< .001	–	.16	5.1 (1.4 – 18.3)	.003	–	.61
Coagulopathie	Oui	–	.21	3.3 (0.97 – 11.6)	.03	–	.78	–	.88
Fièvre	Oui	–	.49	–	.85	3.9 (1.3 – 11.7)	.009	–	.47
ECOG	≥ 2	–	.45	–	.86	–	.98	4.5 (1.2 – 17.2)	.009
Taux d'albumine	Anormal	–	.11	–	.62	–	.52	4.1 (1.1 – 16.1)	.045

Tableau 19 : Analyse multivariée selon le type de décès précoce [130].

3) Données du registre suédois

En 2011, Lehmann et al. [132] ont publié un article dans *Leukemia* qui a relancé le débat sur la mortalité précoce dans la LAP. Dans cette étude, les auteurs analysaient le taux de décès précoce des LAP nouvellement diagnostiquées entre 1997 et 2006, et rapportées dans le Registre national suédois des leucémies aiguës (Swedish Acute Leukemia Registry) qui couvrait 98% des cas de leucémie aiguë diagnostiqués en Suède durant la période de l'étude [238]. Pour chaque cas de LAP identifié, un formulaire était adressé au centre hospitalier où le patient avait été pris en charge ; il recueillait des informations sur la prise en charge initiale de la maladie : lieu de prise en charge, procédures de confirmation du diagnostic, délai entre les différents événements, type de traitement anti-leucémique et soins de support reçus, cause de décès. Les cas identifiés étaient retenus en cas de confirmation diagnostique cytogénétique (présence de la translocation t(15;17) au caryotype standard et/ou en technique FISH) et/ou moléculaire (identification du transcrit

PML/RAR α en PCR). La mortalité précoce était définie comme tout décès survenant dans les trente jours suivant le diagnostic de LAP quelle qu'en soit la cause.

Sur un nombre total de 3897 cas de leucémie aiguë diagnostiqués chez des patients âgés ≥ 16 ans et classés selon la classification FAB, 105 cas de LAP ont été identifiés (2,7%). La proportion des patients atteints de LAP parmi l'ensemble des LAM décroissait avec l'âge, de 17% chez les sujets âgés < 30 ans à 0,9% dans la population âgée ≥ 80 ans. L'âge médian de diagnostic des LAP était 54 ans (18 – 86 ans, contre 71 ans pour les autres LAM), plus élevé que celui des études multicentriques publiées jusque-là (38 à 51 ans), suggérant que les patients plus âgés n'étaient pas inclus dans ces études. Soixante-cinq patients (62%) étaient de sexe féminin, et 89% des LAP âgées < 40 ans étaient des femmes. Un diagnostic cytogénétique et/ou moléculaire n'était pas réalisé chez six patients (6%) ; ces cas ont été spécifiquement revus et tous présentaient un aspect cytologique et un immunophénotypage typiques d'une LAP. Le **tableau 20** résume les traitements d'induction reçus par les patients selon les recommandations nationales.

	1997 – 1999	1999 – 2006
Traitement d'induction	Risque standard :	< 70 ans :
	ATRA 45 mg/m ² /j jusqu'à RC	ATRA 45 mg/m ² /j jusqu'à RC
		Idarubicine 12 mg/m ² J1 – 3
		Cytarabine 200 mg/m ² J1 – 7
	Haut risque :	> 70 ans :
	ATRA 45 mg/m ² /j jusqu'à RC	ATRA 45 mg/m ² /j jusqu'à RC
	DNR 60 mg/m ² J1 – 3	Idarubicine 12 mg/m ² J2, 4, 6
	Cytarabine 200 mg/m ² J1 – 7	

Tableau 20 : Protocoles de traitement entre 1997 et 2006 [132].

Parmi les 105 patients, trente (29%) ont présenté un décès précoce dont neuf décès (30%) survenant le jour ou le lendemain de la réalisation du myélogramme et 23 (77%) dans la première semaine suivant le diagnostic morphologique à l'examen médullaire. Seulement deux patients sont décédés 14 jours après le diagnostic (**figure 20**). Le délai médian entre la réalisation du myélogramme et la survenue du décès était de quatre jours (0 – 26 jours). L'âge médian des patients ayant présenté un décès précoce était 65 ans (v/s 45 ans

dans la population vivante à l'issue du traitement d'induction, $p < 0,001$). Le **tableau 21** résume les taux de mortalité précoce selon l'âge et le Performans Status (PS) dans les LAP et les autres LAM : dans toutes les tranches d'âge, ces taux étaient significativement plus élevés dans les LAP ($p = 0,01$).

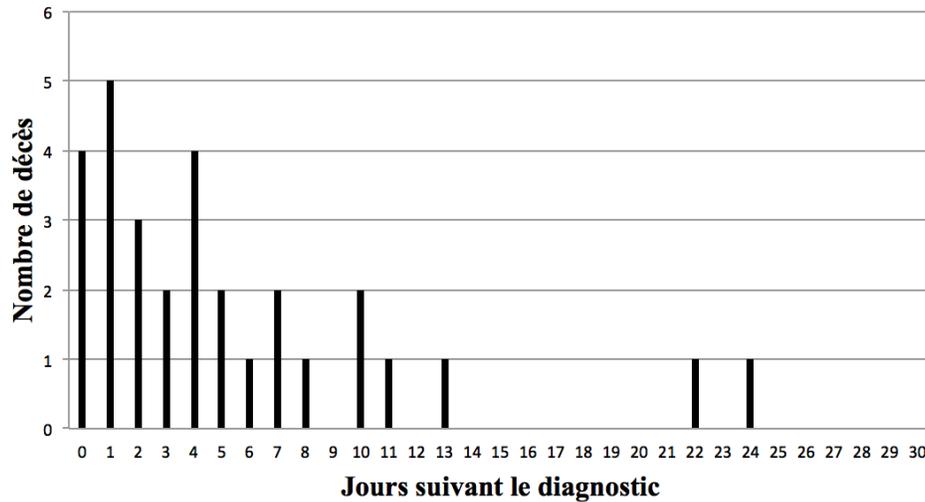


Figure 20 : Nombre de décès précoces en fonction du nombre de jours suivant le diagnostic morphologique de LAP [132].

	LAP			LAM (non LAP)		
	Nombre de patients	Décès précoces (n)	Décès précoces (%)	Nombre de patients	Décès précoces (n)	Décès précoces (%)
16 – 29 ans	16	3	18,8%	76	2	2,6%
30 – 39 ans	12	1	8,3%	117	4	3,4%
40 – 49 ans	21	3	14,3%	201	11	5,5%
50 – 59 ans	16	3	18,8%	406	46	11,4%
60 – 69 ans	17	10	58,8%	644	82	12,8%
70 – 79 ans	18	7	38,9%	999	203	20,3%
≥ 80 ans	5	3	60%	770	261	33,9%
PS 0	28	2	7,1%	492	29	5,9%
PS 1	28	3	11%	1232	93	7,5%
PS 2	20	6	30%	703	140	20%
PS 3 ou 4	23	18	78%	685	324	47%

Tableau 21 : Taux de mortalité précoce des cas de LAP et de LAM non-LAP par tranche d'âge et PS [132]. Sur 105 cas de LAP identifiés dans le Registre national suédois, le taux de mortalité précoce est 29%. L'âge des cas de LAP ayant présenté un décès précoce est significativement plus élevé que les cas de LAP sans décès précoce ($p < 0,001$). Les taux de mortalité précoce des LAP sont significativement plus élevés que les taux dans les autres LAM quelle que soit la tranche d'âge considérée ($p = 0,01$).

L'hémorragie a été l'étiologie la plus fréquente de décès précoce (40%) avec une médiane de survenue de 4 jours après le diagnostic. L'âge moyen des patients ayant présenté un décès d'origine hémorragique était significativement plus bas que celui des patients décédés d'une autre cause (52 v/s 61 ans, $p < 0,05$). Les autres causes sont résumées dans le **tableau 22**. Six décès (21%) sont survenus avant l'administration de tout traitement, causés par une hémorragie du système nerveux central. La majorité des patients décédés précocement ont été admis initialement dans des services d'urgence hospitaliers. En outre, le taux de mortalité précoce était significativement plus élevé quand la prise en charge avait eu lieu dans un hôpital non universitaire (50% v/s 22%, $p < 0,01$). Aucune différence statistiquement significative de mortalité précoce n'avait pu être identifiée entre les différentes régions du pays où la distance entre le domicile du patient et les centres hospitaliers pouvait être variable. Finalement, le délai médian entre le premier contact avec un centre de soins et/ou un hématologue et l'administration de l'ATRA n'était pas différent entre les deux groupes. D'autres données analysées sont exposées dans le **tableau 23**.

Cause de décès précoce	Nombre de patients (%)
Hémorragie (nombre total)	12 (40%)
Hémorragie du système nerveux central	11 (36,6%)
Hémorragie pulmonaire	1 (3,4%)
Insuffisance cardiaque ou respiratoire	5 (17%)
Sepsis	3 (10%)
Défaillance multiviscérale	2 (6,7%)
Syndrome de différenciation	1 (3,4%)
Accident ischémique cérébral	1 (3,4%)
Leucostase cérébrale	1 (3,4%)
Inconnue	3 (10%)

Tableau 22 : Causes de décès précoce [132].

	Décès précoce	Absence de décès précoce
Age médian (années)	65	45
Score de risque		
Faible risque	3 (13%)	21 (87%)
Haut risque	18 (42%)	25 (58%)
Traitement reçu		
ATRA + chimiothérapie	13 (44%)	65 (87%)
ATRA seul	6 (21%)	7 (9%)
Chimiothérapie seule	4 (14%)	2 (3%)
Absence de traitement	6 (21%)	0 (0%)
Lieu d'admission initiale		
Centre de soins primaires	6 (21%)	36 (48%)
Service d'urgences hospitalier	17 (61%)	25 (33%)
Lieu de prise en charge		
Centre universitaire	19 (22%)	66 (78%)
Hôpital non universitaire	10 (52%)	9 (48%)
Délais (jours)		
Admission → Diagnostic	1 (-1 à 8)	1 (-4 à 71)
Diagnostic → Début ATRA	0 (-2 à 5)	0 (-7 à 83)
Soins de support		
Seuil de transfusion de CP (moyenne en G/L)	35 (10 – 50)	33 (10 – 50)
Patients ayant reçu des PFC	12 (41%)	37 (49%)

Tableau 23 : Données sur l'âge, le score de risque, le type de traitement reçu, le lieu de prise en charge, les délais entre le diagnostic et le début de l'ATRA et les soins de support chez les patients ayant présenté ou non un décès précoce [132].

En définitive, la donnée la plus frappante du registre suédois est le taux de mortalité précoce très élevé (29%) en comparaison avec les taux rapportés dans les études cliniques européennes et nord-américaines (**tableau 6**). Les raisons principales pouvant expliquer ces différences sont l'inclusion dans ce registre des cas de décès très précoces survenant avant tout traitement anti-leucémique, des sujets âgés ou présentant des comorbidités importantes, et finalement des patients présentant un état général altéré au diagnostic. En effet, Sanz rapportait que 50% des patients exclus des études du groupe PETHEMA LPA 96 et 99 l'étaient pour cause d'hémorragie menaçante au diagnostic [239].

Ainsi, cette incidence élevée de mortalité précoce refléterait les taux attendus chez des patients non sélectionnés traités dans les pays occidentaux et soulèverait une question cruciale dans la prise en charge des LAP : combien de décès survenant à la phase initiale

seraient-ils évitables et par quels moyens ? Cette étude n'a pas mis en évidence d'association statistique entre le taux de fibrinogène et la survenue d'un décès précoce comme discuté auparavant, même en analysant les décès d'origine hémorragique. En outre, alors que 13% de ces décès sont survenus avant l'initiation de l'ATRA, 30% ont été observés le jour même du diagnostic ou le lendemain, ce qui rend possiblement très court le temps disponible pour mettre en place des mesures préventives pouvant avoir un réel impact sur le pronostic. Cependant, quelques cas de décès survenant dans la première semaine suivant le diagnostic ont pu être rattachés à un non respect strict des recommandations concernant le support transfusionnel en concentré plaquettaire (CP) et en plasma frais congelé (PFC). Globalement, les délais entre la première consultation et l'initiation de l'ATRA étaient très courts et identiques entre les deux groupes. En revanche, le délai entre l'apparition des premiers symptômes chez le patient et la première consultation médicale n'a pas été analysé dans cette étude. Finalement, on notera que la mortalité précoce était inférieure dans la cohorte de patients traités dans des hôpitaux universitaires ; la question du nombre de patients, chez qui un décès précoce aurait pu être évité si un transfert dans un centre universitaire avait été réalisé, restera sans réponse.

4) Données du registre américain (SEER)

Park et al. [133] ont rapporté en 2011 le taux de décès précoce dans la population américaine en se basant sur le programme national SEER (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results program) qui regroupe des données de 13 registres de cancer basés sur la population : San Francisco-Oakland, Connecticut, Détroit (Metropolitan), Hawaï, Iowa, Nouveau-Mexique, Seattle (Puget Sound), Utah, Atlanta (Metropolitan), San José-Monterey, Los Angeles, Alaska (Alaska Natives) et Géorgie (rural Georgia). Des données démographiques, sur le diagnostic du cancer (entre 1992 et 2007) et son traitement, ainsi que des données de suivi (jusqu'au 31 décembre 2007) ont été régulièrement recueillies dans ces différents registres. Dans cette étude épidémiologique, tous les cas de LAP diagnostiqués entre 1992 et 2007 ont été identifiés en utilisant le codage de l'International Classification of Disease for Oncology, Third Edition (code = 9866) [240]. Les cas suivants ont été exclus de l'analyse de survie (n =

177) : (1) les patients dont le diagnostic a été porté sur le certificat de décès ou l'autopsie (« mortalité très précoce ») (n = 9) ; (2) les patients atteints d'un autre cancer solide actif (n = 149) ; (3) les patients dont la cause de décès est inconnue ou non rapportée (n = 5) ; (4) les patients sans donnée de survie (n = 14). En se basant sur l'année de diagnostic, trois périodes de temps ont été prédéfinies pour étudier la survie : 1992 – 1995, 1996 – 2001 et 2002 – 2007. Le choix de la première période était justifié par la date d'approbation de l'ATRA par la FDA (Food and Drug Administration) dans le traitement de la LAP en novembre 1995. Les deux autres avaient été choisies pour avoir un nombre égal d'années entre les trois périodes. La mortalité précoce concernait tout décès survenu dans le premier mois suivant le diagnostic de LAP quelle qu'ait pu être sa cause.

Un total de 1400 patients avait été identifié. L'âge médian au diagnostic était 44 ans. L'incidence annuelle était de 0,23 pour 100 000 habitants : une augmentation modérée de cette incidence a été observée entre 1992 – 1995 (0,16) et 2002 – 2007 (0,28) ; une incidence plus élevée a été notée chez les patients les plus âgés > 54 ans (0,42) en comparaison avec les plus jeunes < 35 ans (0,13). Aucune différence d'incidence significative n'avait été identifiée en fonction du sexe, de l'ethnie ou du lieu de domicile (urbain v/s rural).

Le taux de mortalité précoce globale était de 17,3% sur toute la période de l'étude. Les patients diagnostiqués dans la période 1996 – 2001 présentaient un taux significativement inférieur à ceux diagnostiqués entre 1992 et 1995 (p = 0,012). Le seuil de significativité n'était pas atteint quand les deux périodes 1992 – 1995 et 2002 – 2007 étaient comparées (p = 0,077). Le taux de mortalité précoce augmentait avec l'âge : il était deux fois supérieur chez les patients âgés > 54 ans (24,2%) en comparaison avec les sujets âgés < 35 ans (12,3% ; p < 0,0001). La mortalité était plus importante chez les patients de sexe masculin (19,4% v/s 15,3%, p = 0,044) (**tableau 24**). Aucune différence significative n'avait été identifiée en fonction du sexe, de l'ethnie ou du lieu de domicile (urbain v/s rural).

Variable indépendante	Odds ratio ajusté (IC 95%)	Valeur de p
Sexe		
Masculin (référence)	1	
Féminin	0,753 (0,572 – 0,993)	0,044
Ethnie		
Caucasienne (référence)	1	
Afro-américaine	0,999 (0,553 – 1,802)	0,997
Autre	1,184 (0,715 – 1,960)	0,511
Age		
< 35 ans (référence)	1	
35 – 54 ans	1,315 (0,918 – 1,885)	0,136
> 54 ans	2,287 (1,619 – 3,232)	< 0,0001
Période de diagnostic		
1992 – 1995 (référence)	1	
1996 – 2001	0,603 (0,406 – 0,897)	0,012
2002 – 2007	0,717 (0,497 – 1,036)	0,077
Lieu de résidence		
Rural (référence)	1	
Urbain	1,067 (0,576 – 1,975)	0,837
Région		
Est (référence)	1	
Grandes Plaines	1,080 (0,620 – 1,882)	0,786
Côte pacifique	0,918 (0,581 – 1,450)	0,715
Sud-Ouest	1,122 (0,571 – 2,206)	0,739

Tableau 24 : Résultats du modèle de régression logistique évaluant l'impact de multiples facteurs sur la mortalité précoce [133].

Une amélioration de la survie globale a été observée sur toute la période de l'étude : la survie à 3 ans était de 55%, 66% et 70% sur les périodes 1992 – 1995, 1996 – 2001 et 2002 – 2007, respectivement. La survie baissait abruptement dans les deux premiers mois suivant le diagnostic de LAP et était significativement inférieure chez les patients > 54 ans. Le test log-rank montrait que la survie était significativement différente selon la période d'étude considérée ($p = 0,0002$) (**figure 21**) et la tranche d'âge ($p < 0,0001$) (**figure 22**). L'analyse multivariée a identifié la période de diagnostic de la LAP et l'âge du patient au diagnostic comme facteurs indépendants associés à la mortalité (**tableau 25**).

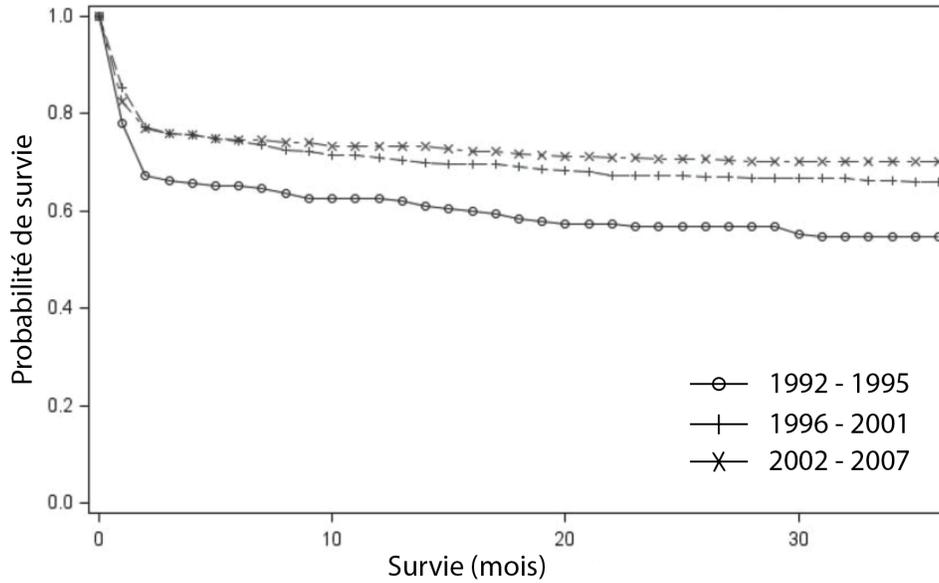


Figure 21 : Probabilité de survie en fonction de la période de diagnostic de la LAP [133]. Log-rank : $p = 0,0002$.

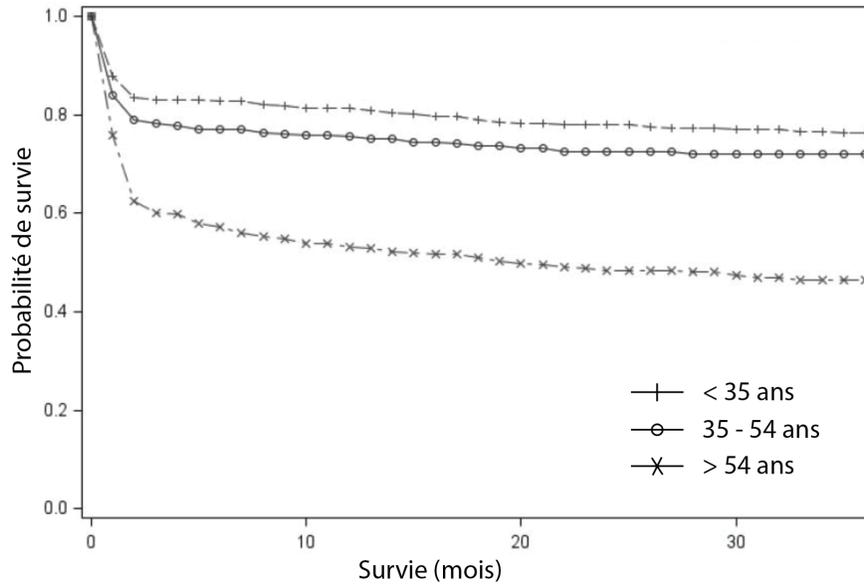


Figure 22 : Probabilité de survie en fonction l'âge au diagnostic [133]. Log-rank : $p < 0,0001$.

Variable indépendante	Odds ratio ajusté (IC 95%)	Valeur de p
Sexe		
Masculin (référence)	1	
Féminin	1,030 (0,851 – 1,247)	0,761
Ethnie		
Caucasienne (référence)	1	
Afro-américaine	0,997 (0,693 – 1,433)	0,987
Autre	0,875 (0,638 – 1,199)	0,405
Age		
< 35 ans (référence)	1	
35 – 54 ans	1,258 (0,969 – 1,633)	0,084
> 54 ans	2,646 (2,066 – 3,356)	< 0,0001
Période de diagnostic		
1992 – 1995 (référence)	1	
1996 – 2001	0,694 (0,540 – 0,892)	0,004
2002 – 2007	0,609 (0,475 – 0,781)	0,0001
Lieu de résidence		
Rural (référence)	1	
Urbain	0,927 (0,650 – 1,322)	0,677
Région		
Est (référence)	1	
Grandes Plaines	1,169 (0,823 – 1,659)	0,384
Côte pacifique	1,223 (0,914 – 1,636)	0,176
Sud-Ouest	1,355 (0,893 – 2,057)	0,154

Tableau 25 : Résultats du modèle de régression logistique évaluant l'impact de multiples facteurs sur le risque de mortalité au long terme [133].

Les résultats de cette étude ayant analysé une large cohorte de patients atteints de LAP bénéficiant d'un suivi prolongé confirment l'amélioration de la survie globale à long terme dans la population américaine depuis l'approbation de l'ATRA par la FDA en 1995. Cependant, aucun progrès supplémentaire n'a été observé depuis 2001. De manière décevante, le taux de mortalité précoce n'a que faiblement baissé avec le temps et apparaît largement plus élevé (17,3%) que les taux rapportés dans les études multicentriques contemporaines, et ceci malgré la vaste disponibilité de l'ATRA sur le territoire américain depuis novembre 1995 [134] (**figure 23**). De plus, autour de 40% des patients âgés > 54 ans décèdent dans les deux mois suivant le diagnostic. En effet, prendre conscience du sur-risque de mortalité dans cette tranche d'âge devrait accroître la vigilance de tout praticien amené à prendre en charge un cas de LAP chez un sujet âgé.

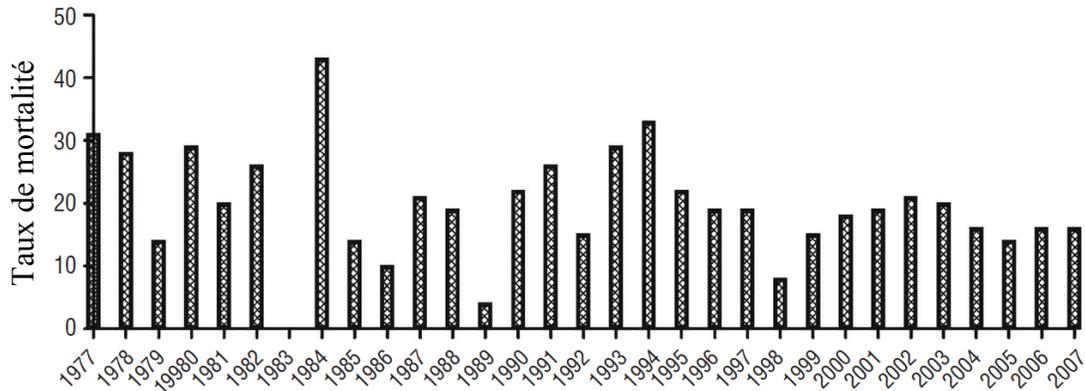


Figure 23 : Mortalité précoce des LAP dans la base de données du SEER entre 1977 et 2007 (d'après McClellan et al.) [134].

Ainsi, la disponibilité de l'ATRA en soi n'a pas suffi à éliminer la principale cause d'échec de traitement dans la LAP. Selon les auteurs, il est indispensable d'éduquer les acteurs impliqués dans la médecine de premier recours – médecine générale et de famille, médecine d'urgence – à suspecter le diagnostic de LAP et mettre en place des mesures urgentes – début de l'ATRA, support transfusionnel et transfert dans un centre spécialisé – qui permettraient alors de réduire le nombre de cas de décès précoce. L'addition de l'ATO devrait également contribuer à améliorer les taux de mortalité précoce.

5) Expérience monocentrique de l'Université de Stanford [134]

Entre 1997 et 2009, soixante-dix cas consécutifs de LAP (dont 10 cas protocolaires) ont été traités à l'Hôpital universitaire de Stanford, principalement par ATRA et chimiothérapie dans 90% des cas. L'âge médian au diagnostic était 50 ans (19 – 93 ans). La répartition selon la classification de Sanz était la suivante : 13 cas de bas risque (19%), 33 cas de risque intermédiaire (47%) et 24 cas de haut risque (35%). La mortalité à 7 et 30 jours de la prise en charge était respectivement de 19% et 26%. Deux patients (3%) sont décédés avant le début du traitement. Le **tableau 26** résume les taux de mortalité précoce dans les différents groupes de risque. L'âge médian des patients qui sont décédés précocement était supérieur à celui des patients survivant au traitement d'induction (57 v/s 47 ans, $p = 0,06$). De manière similaire, le taux médian de leucocytes au diagnostic était supérieur dans le groupe des décès précoces (26,5 v/s 2,7 G/L, $p = 0,01$), ainsi que le taux d'INR (*International Normalized Ratio*) (1,6 v/s 1,3, $p < 0,01$). La

fonction rénale, le taux de plaquettes et la concentration de fibrinogène n'étaient pas prédictifs de la survenue d'un décès en induction.

Groupe de risque	Mortalité à 7 jours	Mortalité à 30 jours
Bas risque	0%	15%
Risque intermédiaire	15%	24%
Haut risque	33%	38%

Tableau 26 : Mortalité précoce dans les différents groupes de risque de la classification de Sanz [134]. Bas risque : GB < 10 G/L et Plaquettes > 40 G/L ; Risque intermédiaire : GB < 10 G/L et Plaquettes < 40 G/L ; Haut risque : GB > 10 G/L.

En outre, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes pour le nombre de jours où le taux de plaquettes était inférieur au seuil de 30 G/L pendant la première semaine de la prise en charge. Cependant, la proportion de jours avec une concentration de fibrinogène < 1 g/L était significativement supérieure dans le groupe des décès précoces (33 v/s 6%, $p < 0,05$). Il en était de même pour le taux d'INR > 1,5 (54 v/s 11%, $p < 0,01$).

Le délai entre l'admission hospitalière et l'initiation de l'ATRA n'était pas différent entre les décès précoces (moyenne = 1 jour) et les patients en RC (moyenne = 1,25 jours, $p > 0,1$). Par ailleurs, le délai entre l'apparition des premiers symptômes et l'initiation de l'ATRA n'était pas prédictif de mortalité précoce : ce délai médian était de 7 jours dans le groupe des décès précoces et 14 jours dans le groupe des patients en RC. Ce résultat suggère que les patients ayant présenté un décès précoce n'étaient pas tout simplement des patients qui consultaient plus tardivement ; cette constatation reste à vérifier dans de plus grandes cohortes. Finalement, les patients admis initialement en dehors du CHU n'avaient pas plus de risque de décéder précocement que ceux admis directement.

En conclusion, alors que le traitement de la LAP s'est rigoureusement amélioré sur les deux dernières décennies, la mortalité précoce reste un problème majeur dans la prise en charge des patients traités en dehors des essais cliniques. Bien que l'administration rapide de l'ATRA soit importante pour améliorer le pronostic à la phase précoce, cette étude n'a

pas trouvé que le délai à l'initiation de l'ATRA contribuait à la survenue de décès précoces.

6) Données du registre canadien [136]

Le Canada possède un registre de cancer dans chacune de ses dix provinces et chacun de ses trois territoires fédéraux. Les données de ces différents registres sont centralisées auprès de Statistique Canada (*Statistics Canada*), également désignée StatCan. Créée en 1971, il s'agit de l'agence du gouvernement fédéral canadien qui a pour mandat de faire la collecte et la compilation de statistiques sur le Canada et ses habitants. Au Canada, les statistiques sont de juridiction fédérale ; ainsi, même les statistiques concernant les provinces sont prises en charge par cette agence. Par ailleurs, le Canada possède un système national d'assurance maladie qui garantit l'accès aux soins à tous les citoyens canadiens et les résidents permanents du Canada (nouveaux immigrants), limitant ainsi les biais intervenant dans le recueil de données sur les cas incidents de LAP. De surcroît, les pathologies rares comme la LAP sont prises en charge dans des centres de soins tertiaires spécialisés, hospitaliers et hospitalo-universitaires, dans chaque province et territoire.

Les auteurs ont recueilli des données sur les cas de LAP en utilisant deux sources. La première est le Registre Canadien du Cancer (*Canadian Cancer Registry CCR*) : les cas de LAP ont été identifiés entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2007 à partir du code d'identification de l'*International Classification of Diseases (ICD)* (ICD-0 M9866/3). Des données complémentaires, notamment sur le détail des traitements reçus par les patients, provenaient d'un réseau de surveillance sentinelle établi dans cinq centres hospitalo-universitaires (CHU) canadiens prenant en charge régulièrement des cas de LAP entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2010 : (1) CancerCare Manitoba, Winnipeg, Manitoba ; (2) The Ottawa Hospital, Ottawa, Ontario ; (3) Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Québec ; (4) McGill University Hospital, Montréal, Québec ; et (5) QEII Health Sciences Centre, Halifax, Nouvelle-Écosse. La confirmation des cas par l'étude cytogénétique et/ou moléculaire a été vérifiée auprès des services de biologie. Les deux objectifs principaux de l'étude étaient l'étude de l'incidence des LAP

et son évolution dans le temps, et la détermination des taux de mortalité précoce et de mortalité globale dans la population canadienne.

Sur une période de 15 ans, 399 cas de LAP ont été identifiés dans le CCR dont 214 (53,6%) âgés < 50 ans. L'incidence standardisée à l'âge était de 0,083 cas pour 100 000 habitants (IC_{95%} 0,075 – 0,091) : cette incidence était plus élevée dans la population de sujets âgés ≥ 50 ans (2,19 ; IC_{95%} 1,80 – 2,67 ; p < 0,001). En utilisant des intervalles de temps de trois ans, les auteurs n'ont pas mis en évidence de variation de l'incidence de la LAP au cours du temps sur toute la période de l'étude. Le taux de mortalité précoce était de 21,8% sans tendance à la diminution avec le temps (p = 0,81). Par ailleurs, il était significativement plus élevé dans la population âgée ≥ 50 ans (35,5% v/s 10,6% ; p < 0,001). Le taux de mortalité globale à 1 an était de 69,9% : 84% dans la population âgée < 50 ans et 52,3% dans la population âgée ≥ 50 ans (p < 0,001). A 5 ans, le taux de mortalité globale était de 54,6% : il existait également une différence significative entre les deux populations précitées (73,3% v/s 29% ; p = 0,005) (**tableau 27**). Finalement, l'analyse multivariée n'a pas mis en évidence de tendance à l'amélioration des taux de mortalité précoce et globale avec le temps.

Population de l'étude	Mortalité précoce (%)	Survie globale à 1 an (%)	Survie globale à 5 ans (%)
Population totale	22	70	55
Age < 50 ans	11	84	73
Age ≥ 50 ans	36	52	29

Tableau 27 : Taux de mortalité précoce et globale à 1 an et 5 ans dans la cohorte de 399 cas de LAP identifiés entre 1993 et 2006 dans le CCR [136].

En parallèle, sur une période de 12 ans, 131 cas de LAP ont été identifiés dans la cohorte des cinq CHU canadiens. Le taux de mortalité précoce était de 14,6% (**tableau 28**). En contraste avec les données du CCR, les auteurs notaient une amélioration de la mortalité précoce pour la période 2005 – 2010 en comparaison avec 1999 – 2004 (10,8% v/s 18,5%). Dans un modèle d'analyse multivariée, seulement l'âge ≥ 60 ans et la période de diagnostic de la LAP (1999 – 2004 v/s 2005 – 2010) étaient significativement associés à la mortalité globale (**tableau 29**).

Temps après le diagnostic de la LAP	1999 – 2010		1999 – 2004		2005 – 2010	
	Survie (%)	IC _{95%}	Survie (%)	IC _{95%}	Survie (%)	IC _{95%}
30 jours	85	78 – 90	82	70 – 89	89	79 – 95
1 an	80	72 – 86	74	61 – 83	86	75 – 93
2 ans	77	68 – 83	69	56 – 79	84	73 – 91

Tableau 28 : Taux de mortalité précoce et globale à 1 an et 2 ans dans la cohorte de 131 cas de LAP identifiés entre 1999 et 2010 dans le réseau de surveillance sentinelle [136].

	Hazard Ratio	IC _{95%}	Valeur de p
Période diagnostique			
2005 – 2010	0,496	0,25 – 0,97	0,0402
1999 – 2004	1		
Age (années)			
≥ 60 ans	4,051	1,17 – 7,57	< 0,0001
< 60 ans	1		

Tableau 29 : Analyse multivariée de la mortalité globale dans le réseau de surveillance sentinelle [136].

L'analyse du registre canadien montre une incidence de LAP inférieure à celle rapportée dans les registres suédois (0,145/100 000) [132] et SEER (0,23/100 000) [133]. Ces différences peuvent être liées aux méthodes de recueil des données sur les LAP et les autres types de LAM dans les différents registres. Elles peuvent également être expliquées par des différences ethniques (plus grande communauté Hispanique aux Etats-Unis) ou populationnelles (obésité plus répandue aux Etats-Unis).

En outre, cette étude met en évidence un taux de mortalité précoce élevé (21%), tout particulièrement chez les sujets les plus âgés ≥ 50 ans (35,5%). Ce taux est clairement supérieur à ceux rapportés dans les essais cliniques mais reste comparable à ceux des registres suédois (29%) et SEER (17%). Par ailleurs, la mortalité précoce est plus basse dans le réseau des cinq CHU canadiens (14,6%) suggérant l'existence d'une prise en charge plus rigoureuse et/ou plus vigoureuse dans le milieu médical académique, en accord avec les résultats du registre suédois. Nous pouvons cependant formuler l'hypothèse selon laquelle les patients les plus comorbides – donc les moins en forme pour recevoir un traitement intensif par ATRA et chimiothérapie – soient référés moins

souvent aux CHU. De plus, certains patients décèdent avant d'être transférés dans un CHU (« mortalité très précoce »). Ces deux constatations introduiraient un biais de sélection évident. Finalement, les périodes de recueil des données sont plus récentes dans le réseau sentinelle (1999 – 2010, v/s 1993 – 2007 pour le CCR) : il est probable que le pronostic se soit encore plus amélioré durant les années les plus récentes.

Nous sommes également frappés par les résultats de survie globale dans le CCR chez les sujets âgés ≥ 50 ans : la survie globale à 5 ans est de 29% pour une pathologie à très faible risque de rechute ! Malheureusement, les causes de décès n'étaient pas disponibles dans le CCR. Les raisons pouvant expliquer ce taux de survie extrêmement faible sont ainsi incertaines : toxicité tardive du traitement, décès par d'autres causes ou bien rechutes plus fréquentes dans cette tranche d'âge. Que l'association ATRA + ATO sans chimiothérapie puisse améliorer la survie globale à long terme des patients âgés en dehors du contexte des essais cliniques, cela reste à démontrer.

7) Données de l'International Consortium on APL

En 2007, Jácomo et al. [137] ont rapporté les résultats d'une étude rétrospective portant sur 157 cas de LAP nouvellement diagnostiqués et traités par ATRA et chimiothérapie dans 12 centres brésiliens entre janvier 2003 et mars 2006. Le traitement spécifique était rapidement disponible dans tous les centres participant à l'étude. Des données de survie étaient disponibles pour 134 patients. La mortalité était définie comme tout décès survenant dans les 14 jours suivant le diagnostic.

Pour rappel, la LAP constitue 20% de l'ensemble des LAM au Brésil, ce qui constitue une proportion supérieure à celle rapportée dans les pays développés. Un support transfusionnel était disponible dans tous les centres ; cependant, tous n'ont pas adopté de stratégie transfusionnelle prophylactique basée sur le taux de fibrinogène. Le **tableau 30** résume les caractéristiques des patients : nous notons d'emblée que la fréquence des formes de haut risque est largement supérieure à celle publiée par les groupes PETHEMA et GIMEMA (36,9% v/s 22,6% ; $p = 0,009$). Les formes de haut risque présentaient plus fréquemment au diagnostic un tableau de CIVD ($p = 0,015$) et/ou d'hémorragie sévère (p

= 0,001) que les autres formes. Parmi les 134 patients analysables, 13,4% sont décédés dans les cinq premiers jours suivant le diagnostic et 26,4% dans les quatorze premiers jours. La cause principale de décès était l'hémorragie (67%). La mortalité en induction et en consolidation était de 32% et 10,5%, respectivement (**tableau 30**). Tous les patients en vie après le traitement d'induction étaient en rémission complète, et seulement trois patients ont rechuté après le traitement de consolidation. Ainsi, la prise en charge initiale – disponibilité rapide de l'ATRA et des soins de support – reste d'une importance capitale dans les pays en développement.

C'est dans ce contexte que l'*International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia* (IC-APL) a été fondé en 2005 à l'initiative de l'*International Members Committee* de la Société Américaine d'Hématologie. Il réunissait quatre pays : le Brésil, le Mexique, le Chili et l'Uruguay. L'IC-APL a mis en place un protocole de prise en charge unifié et simplifié – adapté aux conditions et ressources locales – pour le diagnostic et le traitement de la LAP dans les pays en développement, ainsi qu'un réseau offrant des conférences en ligne bi-hebdomadaires destinées à la formation et centralisant le suivi moléculaire de la maladie résiduelle. Plusieurs comités ont été créés par pays pour optimiser la prise en charge des patients : le *Treatment Guidelines Subcommittee* était responsable de l'élaboration des protocoles de prise en charge et du cahier d'observation (*Case Report Form*) ; le *Drug Availability Subcommittee* gérait la disponibilité des traitements, même dans les régions les plus reculées, en créant par exemple un petit stock d'ATRA dans les services d'urgence ; le *Laboratory and Diagnostic Guidelines Subcommittee* avait pour mission de standardiser les méthodes diagnostiques et de suivi de la maladie résiduelle ; le *Web Registration and Auditing Subcommittee* entretenait la base de données Web ; et finalement, un comité indépendant mandaté pour obtenir des financements de fonds privés et publics. Par ailleurs, l'IC-APL organisait des présentations pédagogiques de sensibilisation à la LAP dans la communauté médicale.

Caractéristiques	Valeur	Valeur de p
Age médian (années)	36 (5 – 79)	
Sexe – n (%)		
Masculin	72 (45,8%)	
Féminin	85 (54,2%)	
Catégorie de risque – n (%)		
Faible risque	29 (18,5%)	
Risque Intermédiaire	70 (44,6%)	
Haut risque	58 (36,9%)	
Hémorragie sévère au diagnostic – n (%)	27 (17,2%)	
Faible risque	1	
Risque Intermédiaire	7	
Haut risque	19	p < 0,001
CIVD au diagnostic – n (%)	71 (45,2%)	
Faible risque	12	
Risque Intermédiaire	24	
Haut risque	35	p = 0,012
Mortalité précoce – n (%)	33 (26,4%)	
Faible risque	2	
Risque Intermédiaire	6	
Haut risque	25	p < 0,001
Mortalité en induction – n (%)	43 (32,1%)	
Causes de décès :		
Hémorragie	26 (60,5%)	
DS	4 (9,3%)	
Hémorragie et DS	4 (9,3%)	
Hémorragie et Infection	2 (4,7%)	
Hémorragie, DS et Infection	3 (7%)	
Infection et DS	1 (2,3%)	
Inconnue	3 (7%)	

Tableau 30 : Caractéristiques des patients et causes de mortalité dans l'étude multicentrique brésilienne [137].

Rego et al. [127] ont rapporté en 2013 les résultats de l'expérience de l'IC-APL dans une cohorte de 183 patients âgés de 15 à 75 ans. Le traitement d'induction a été adopté de l'étude PETHEMA/HOVON/LPA 2005 à une exception près : l'idarubicine a été remplacée par la daunorubicine qui est plus facilement disponible et coûte moins cher dans les quatre pays participant à l'étude. Le schéma thérapeutique était le suivant : ATRA 45 mg/m²/jour jusqu'à la RC + Daunorubicine 60 mg/m²/jour à J2, J4, J6 et J8. Les patients âgés < 20 ans ont reçu de l'ATRA à 25 mg/m²/jour ; ceux âgés > 70 ans n'ont reçu que trois injections de daunorubicine. L'ATRA était immédiatement

commencé dès la suspicion diagnostique à l'examen cytologique. Les recommandations de l'*European LeukemiaNet* (ELN) pour la prise en charge de la coagulopathie initiale et du DS ont été suivies par les différents centres.

Le diagnostic provisoire était établi par une technique d'immunofluorescence utilisant un anticorps monoclonal anti-PML (PG-M3) comme décrite par Falini et al. [241] (**figure 24**). Aucun faux-négatif n'a été rapporté dans l'étude avec cette technique (sensibilité 98,9%, spécificité 98,7%) dont les résultats étaient par ailleurs disponibles en 4 heures. La confirmation diagnostique par analyse cytogénétique et/ou moléculaire était réalisée dans des laboratoires centralisés situés à Ribeirão Preto au Brésil, Puebla au Mexique, Santiago au Chili et Montévidéo en Uruguay ; elle était indispensable à l'inclusion du patient dans l'étude. Parmi les 183 patients de l'étude, 122 étaient inclus au Brésil, 30 au Mexique, 23 au Chili et 8 en Uruguay. Plus de patients ont été inclus au Brésil à cause d'un nombre plus important de centres participants.

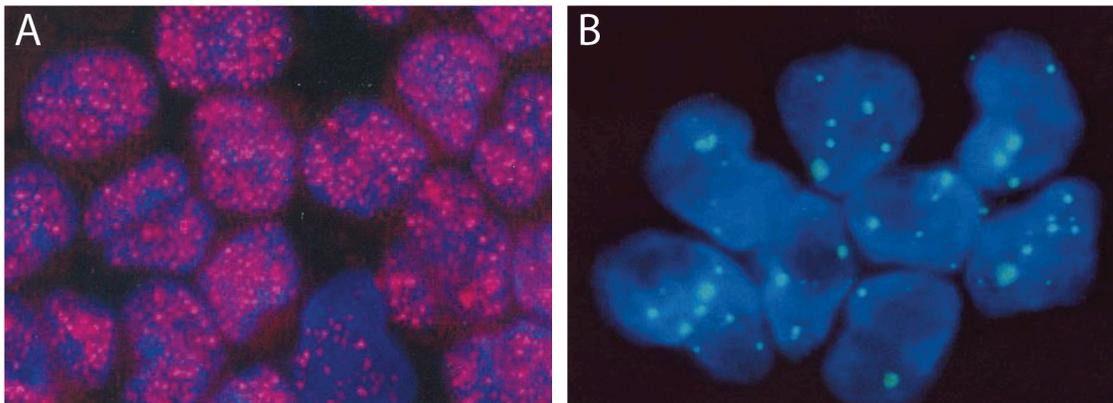


Figure 24 : Diagnostic de LAP par technique d'immunofluorescence indirecte utilisant un anticorps anti-PML PG-M3 (selon Falini et al [241]). (A) représente un cas de LAP : le marquage par l'anticorps anti-PML donne un aspect granulaire et diffus correspondant à la désorganisation des CN PML caractéristique de la LAP (« microspeckles »). (B) représente un cas de LAM4 : le marquage montre un nombre beaucoup plus limité de « dots » dans le noyau témoignant de l'absence de désorganisation des CN PML dans ce sous-type de LAM.

Au diagnostic, 30 patients (16%) présentaient une forme de bas risque, 95 (52%) une forme de risque intermédiaire et 58 (32%) avaient une LAP de haut risque. Cette distribution n'était pas différente entre les quatre pays. Une coagulopathie était rapportée chez 62% des patients ; la concentration médiane de fibrinogène était de 1,5 g/L (0,1 – 6

g/L). Le taux de mortalité précoce était de 15% (27 patients) ; neuf patients (5%) sont décédés dans la première semaine suivant le début de la prise en charge. La mortalité précoce était de 20,7%, 11,6% et 6,7% dans le groupe haut risque, risque intermédiaire et faible risque, respectivement ($p = 0,01$). Les causes de décès sont les complications hémorragiques (13 cas dont 4 décès la première semaine, 48%) et infectieuses (7 cas, 26%), et le DS (5 cas, 18,5%). En analyse multivariée, un chiffre de leucocytes > 10 G/L, la présence d'une coagulopathie et un taux d'albumine anormal (analysé comme variable continue) étaient négativement associés à l'obtention d'une RC (**tableau 31**).

Variable	Odds-ratio	IC _{95%}	Valeur de p
Leucocytes > 10 G/L	0,98	0,96 – 0,99	0,01
Coagulopathie (oui/non)	0,27	0,08 – 0,89	0,03
Créatinine > 120 μ M	0,28	0,06 – 1,32	0,11
Albumine	4,60	1,74 – 12,15	0,002

Tableau 31 : Modèle de régression logistique pour la RC après traitement d'induction [127].

Dans cette étude non protocolaire réalisée dans 4 pays en développement, les auteurs ont noté une amélioration franche du taux de mortalité précoce en comparaison avec les résultats de l'étude multicentrique brésilienne (15% v/s 32%). Ce taux se rapprochait de ceux rapportés dans les registres SEER et canadien. Il est judicieux de noter que la proportion de patients diagnostiqués avec une forme de haut risque était plus élevée dans cette étude : cette différence peut refléter soit un retard au diagnostic, soit une distribution spécifique dans cette région du monde. L'utilisation de l'immunofluorescence, une technique de diagnostic fiable et rapide, a probablement contribué à la diminution de la mortalité précoce. Autrement, la mortalité en induction secondaire au DS avait diminué en comparaison avec une analyse rétrospective antérieure [137,242] ; elle restait cependant supérieure à des données plus récentes avec le traitement ATRA et chimiothérapie [124,126,130,243]. Ainsi, des efforts restent à réaliser pour optimiser le diagnostic et le traitement du DS.

Par ailleurs, les taux de survie au long terme sont excellents : après un suivi médian de 28 mois (7 – 62 mois), le taux de survie globale et de survie sans maladie à 2 ans étaient de 80% (IC_{95%} 73 – 85%) et 91% (IC_{95%} 86 – 95%) respectivement (**figure 25**). Avant la

création de l'IC-APL, la probabilité de survie à 2 ans était de 50% au Brésil [137]. Des résultats non favorables avaient également été rapportés dans une population pédiatrique issue de sept pays d'Amérique latine [244]. En outre, l'incidence cumulée de rechute à 2 ans était très faible (4,5% ; IC_{95%} 1,8% - 9,2%), ce qui permet de souligner encore une fois l'importance d'éviter les décès précoces dans la LAP.

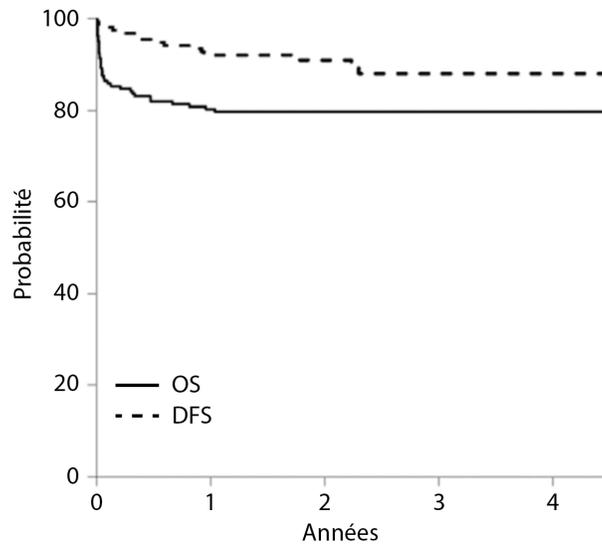


Figure 25 : Probabilité de survie globale (OS) et de survie sans maladie (DFS) dans l'étude de l'IC-APL [127].

D'un point de vue plus général, la LAP constitue la pathologie idéale pour tester l'efficacité d'un programme éducationnel et évaluer l'impact de la création de réseaux coopératifs dans les pays en développement. L'expérience de l'IC-APL a démontré que rendre disponible le traitement – qui est basé sur des produits relativement peu coûteux – et adopter des soins de support « standard » sont deux mesures qui permettent de réduire de manière significative la mortalité précoce et améliorer le pronostic à long terme. Le **tableau 32** résume les différentes solutions apportées par l'IC-APL face aux difficultés de prise en charge rencontrées.

Problèmes	Solutions
Délai dans l'initiation de l'ATRA et des soins de support.	<ul style="list-style-type: none"> - Mise en place d'un diagnostic rapide utilisant la technique d'immunofluorescence. - Création d'un stock d'ATRA dans les services d'urgence et de réanimation. - Education des hématologues et des médecins non hématologues portant sur les recommandations thérapeutiques.
Difficulté pour confirmer le diagnostic de LAP, notamment les formes variantes.	Centralisation des tests cytogénétiques et moléculaires.
Morbi-mortalité élevée du DS	Programme d'éducation portant sur le diagnostic et le traitement précoces du DS.

Tableau 32 : Principaux problèmes rencontrés durant la mise en place du réseau IC-APL avec les solutions qui y ont remédié [127].

8) Lien entre le délai à l'initiation de l'ATRA et la survenue de décès précoces

En 2013, Altman et al. [135] ont publié une étude rétrospective incluant 204 cas consécutifs diagnostiqués et traités par ATRA plus chimiothérapie entre 1992 et 2009 dans quatre centres expérimentés dans la prise en charge de la LAP : le *Rambam Medical Center* à Haïfa, le plus grand hôpital du nord d'Israël ; le CHU de l'Université de Northwestern à Chicago ; le *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* à New York ; et l'hôpital *John J. Stroger Hospital of Cook County* à Chicago. Le **tableau 33** résume les caractéristiques des patients : l'âge médian était à 47,5 ans (1,6 – 85 ans) et le BMI médian était à 28,6 kg/m² (16,4 – 47 kg/m²). La singularité de cette étude résidait dans le fait que les auteurs aient analysé les délais séparant l'admission du patient et la suspicion diagnostique de l'initiation du traitement (**figure 26**), ainsi que leur impact sur la mortalité précoce.

Caractéristiques des patients	Nombre de patients (%)
Centre	Total = 204 (100%)
Rambam Medical Center	63 (31%)
Northwestern University	62 (30%)
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	59 (29%)
John J. Stroger Hospital of Cook County	20 (10%)
Sexe	
Masculin	94 (46%)
Féminin	110 (54%)
Taux de leucocytes	
≤ 10 G/L	152 (75%)
> 10 G/L	51 (25%)
Signes hémorragiques à l'admission	
Non	119 (63%)
Oui	71 (37%)
Donnée manquante	14
Mortalité précoce	23 (11%)
Mortalité précoce d'origine hémorragique	
Non	9 (39%)
Oui	14 (61%)

Tableau 33 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients [135].

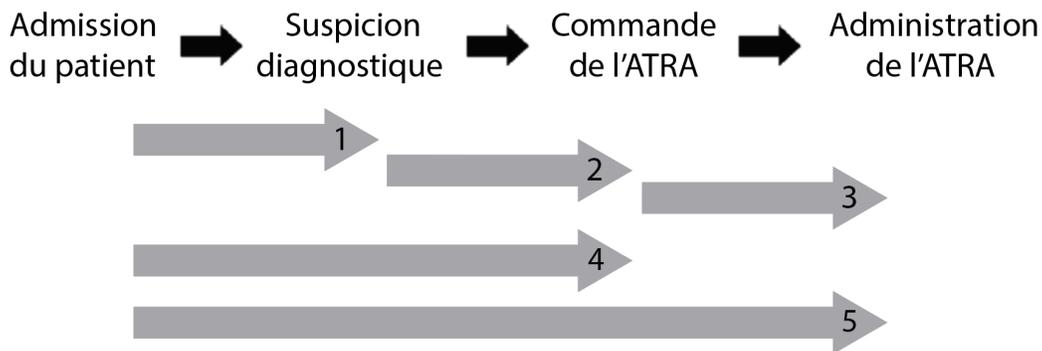


Figure 26 : Représentation graphique des différents intervalles de temps évalués dans cette étude [135]. (1) Délai entre la première admission du patient et la suspicion diagnostique de LAP. (2) Délai entre la suspicion du diagnostic et la commande de l'ATRA. (3) Délai entre la commande de l'ATRA et son administration. (4) Délai entre la première admission et la commande de l'ATRA. (5) Délai entre la première admission et l'administration de l'ATRA.

La mortalité précoce était de 11%. Cinq patients sont décédés avant l'administration de l'ATRA (2,5%) : quatre d'entre eux sont décédés le jour ou le lendemain de l'admission

d'une complication hémorragique ; ils présentaient tous une forme de haut risque. La distribution temporelle des décès précoces est représentée dans la **figure 27** : près de la moitié de ces décès (44%) est survenue dans la première semaine suivant le début de la prise en charge. L'hémorragie constituait la première cause de décès (61%) (**figure 28**). Le délai médian entre l'admission hospitalière et l'administration de l'ATRA était 2 jours ; les autres délais figurent dans le **tableau 34**. L'ATRA avait été commandé le jour de la suspicion diagnostique chez 31% des patients, et deux jours ou plus après que le diagnostic ne soit évoqué chez 36% des cas. Dans la majorité des cas (87%), l'ATRA avait été reçu et administré le jour de la commande. Ainsi, le traitement avait été initié le jour de la suspicion diagnostique chez seulement 29% des patients et chez 40% des patients deux jours après ou plus. De manière tout à fait étonnante, l'ATRA n'avait été administré qu'après confirmation diagnostique dans 39% des cas, soit par examen du myélogramme, soit par étude cytogénétique ou même moléculaire.

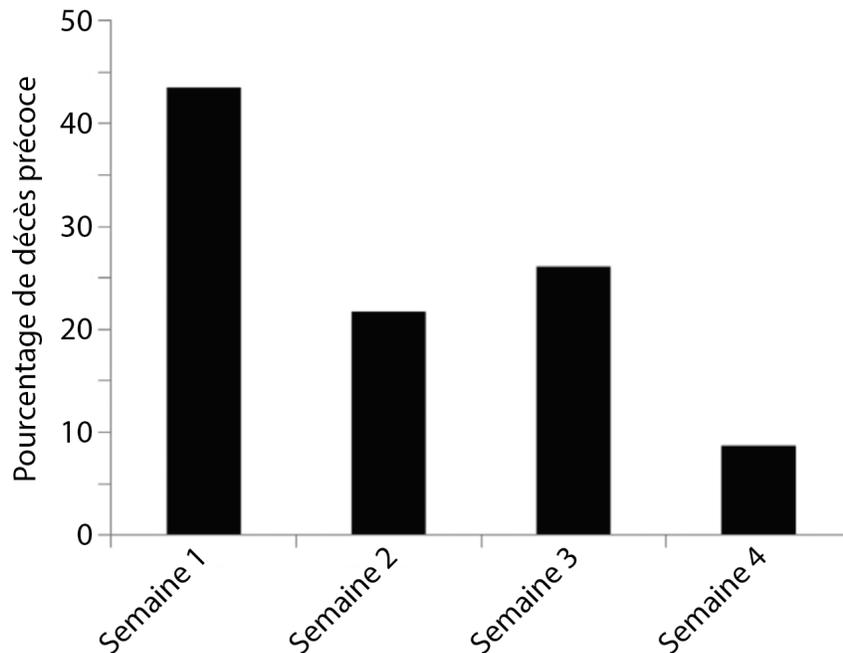


Figure 27 : Distribution temporelle des décès précoces [135].

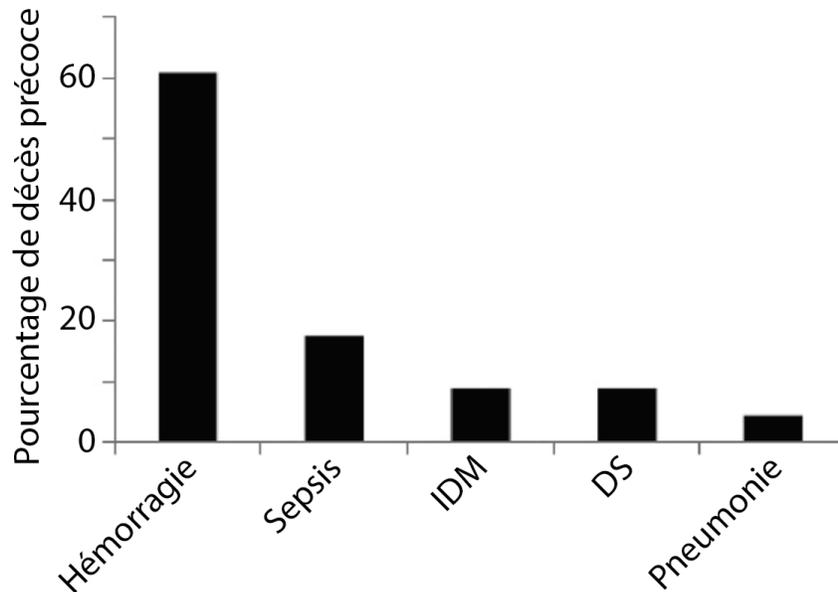


Figure 28 : Etiologies des décès précoces [135]. IDM : Infarctus du myocarde ; DS : Syndrome de différenciation.

Intervalles	Nombre de patients	Médiane (jours)	5 ^e – 95 ^e percentiles (jours)	Distribution globale (jours)
Admission → Suspicion du diagnostic	204	1,0	0 – 9	0 – 37
Suspicion → Commande de l'ATRA	200	1,0	0 – 6,5	0 – 99
Commande → Administration de l'ATRA	199	0,0	0 – 1	0 – 3
Admission → Commande de l'ATRA	200	2,0	0 – 16	0 – 100
Admission → Administration de l'ATRA	199	2,0	0 – 16	0 – 100

Tableau 34 : Médiane et distribution des différents délais analysés [135].

Enfin, les auteurs ont évalué si le délai à l'administration de l'ATRA était corrélé avec la mortalité précoce (**tableau 35**). Aucune association significative n'avait été trouvée entre les délais à la commande ou l'administration de l'ATRA et la survenue d'un décès précoce ; par contre, une telle association existait pour la mortalité précoce de cause hémorragique. Quand l'ATRA était administré le jour de la suspicion diagnostique,

33% des décès précoces étaient causés par une hémorragie. Cependant, quand l'ATRA était administré deux jours ou plus après que le diagnostic ne soit évoqué, la mortalité d'origine hémorragique atteignait 70%. De manière équivalente, le taux de mortalité précoce de cause hémorragique était de 0% si l'ATRA était administré le jour de l'admission hospitalière, de 43% si l'ATRA était administré un jour après l'admission et jusqu'à 70% en cas d'initiation du traitement deux jours ou plus après l'entrée. Par ailleurs, 79% des patients ont attendu deux jours ou plus après l'apparition des premiers symptômes avant de consulter ; le délai médian entre l'apparition des symptômes et l'admission hospitalière était de 8 jours. Bien que le nombre de patients soit faible, le taux de mortalité précoce de cause hémorragique était plus élevé chez les patients ayant consulté deux jours ou plus après les premières manifestations cliniques en comparaison avec ceux ayant été admis le jour ou le lendemain des premiers symptômes (**tableau 35**).

Quant aux patients hyperleucocytaires (51 patients), la mortalité précoce était de 80% (4/5 patients) lorsqu'il existait de longs délais entre la suspicion diagnostique et l'administration de l'ATRA (3 ou 4 jours) ; 75% des décès étaient d'origine hémorragique (3/4 patients). Les patients ayant reçu l'ATRA dans un délai ≤ 2 jours après suspicion diagnostique avaient une mortalité précoce plus faible de 20% (8/40 patients) ($p = 0,01$) ; 37,5% étaient causés par une hémorragie.

En conclusion de cette étude, l'administration de l'ATRA était retardée dans ces centres expérimentés dans la prise en charge de la LAP malgré le consensus admis sur l'urgence de l'initiation de l'ATRA dès la suspicion diagnostique. De manière très surprenante, l'ATRA n'était pas commencé le jour de cette suspicion dans la majorité des cas alors qu'il n'existait pas de délai entre la commande et la réception du produit (l'ATRA était reçu le jour de la commande dans 87% des cas). Or, cette étude n'a pas trouvé que les délais à l'administration de l'ATRA entraînaient une augmentation du taux de mortalité précoce toutes causes confondues hormis dans les LAP hyperleucocytaires où le risque de mortalité est réputé être le plus important. Par contre, ces délais influenceraient la mortalité précoce de cause hémorragique dans l'ensemble de la cohorte : le faible nombre de cas rendait néanmoins l'interprétation statistique délicate.

	Nombre de patients (%)	Nombre de décès précoces (%)	Nombre de décès précoces de cause hémorragie (%)
Jour de commande de l'ATRA :			
A J0 de la suspicion diagnostique	64 (31%)	10/64 (16%)	4/10 (40%)
A J1 de la suspicion diagnostique	64 (31%)	4/64 (6%)	3/4 (75%)
A J2 de la suspicion diagnostique	36 (18%)	2/36 (6%)	1/2 (50%)
≥ J3 de la suspicion diagnostique	36 (18%)	4/36 (11%)	3/4 (75%)
Absence de commande	4 (2%)	3/4 (75%)	3/3 (100%)
Jour de réception de l'ATRA :			
A J0 de la commande	178 (87%)	17/178 (10%)	9/17 (53%)
≥ J1 de la commande	21 (10%)	2/21 (10%)	1/2 (50%)
Absence de réception	5 (2%)	4/5 (80%)	4/4 (100%)
Jour de l'administration de l'ATRA :			
A J0 de la suspicion diagnostique	59 (29%)	9/59 (15%)	3/9 (33%)
A J1 de la suspicion diagnostique	59 (29%)	4/59 (7%)	3/4 (75%)
≥ J2 de la suspicion diagnostique	81 (40%)	6/81 (7%)	4/6 (67%)
Absence d'administration	5 (2%)	4/5 (80%)	4/4 (100%)
Jour de la réception de l'ATRA :			
Avant confirmation diagnostique	119 (58%)	13/119 (11%)	6/13 (46%)
Après confirmation diagnostique	80 (39%)	6/80 (8%)	4/6 (67%)
Absence de réception	5 (2%)	4/5 (80%)	4/4 (100%)
Jour de l'administration de l'ATRA :			
A J0 de l'admission	11 (5%)	2/11 (18%)	0/2 (0%)
A J1 de l'admission	45 (22%)	7/45 (16%)	3/7 (43%)
≥ J2 de l'admission	143 (70%)	10/143 (7%)	7/10 (70%)
Absence d'administration	5 (2%)	4/5 (80%)	4/4 (100%)
Jour de l'admission hospitalière :			
A J0 des premiers symptômes	22 (11%)	3/22 (14%)	1/3 (33%)
A J1 des premiers symptômes	9 (4%)	2/9 (22%)	0/2 (0%)
≥ J2 de l'apparition des symptômes	162 (79%)	17/162 (10%)	13/17 (76%)
Données manquantes	11 (5%)	1/11 (9%)	0/1 (0%)
Jour de l'administration de l'ATRA :			
A J0 des premiers symptômes	1 (0.5%)	0/1 (0%)	
A J1 des premiers symptômes	2 (1%)	1/2 (50%)	0/1 (0%)
≥ J2 de l'apparition des symptômes	185 (91%)	17/185 (9%)	10/17 (59%)
Données manquantes	16 (8%)	5/16 (31%)	4/5 (80%)

Tableau 35 : Nombre de décès précoces et de décès précoces de cause hémorragique en fonction des différents délais à l'administration de l'ATRA analysés [135]. Les données qui apparaissent en gras sont celles qui figurent dans le texte.

Etant donné que l'administration de l'ATRA semble être retardée dans les hôpitaux américains, Rashidi et al. [138] ont publié en 2014 les résultats d'une étude rétrospective multicentrique incluant 120 patients traités dans 4 centres aux Etats-Unis (Sentara

Hospitals, Norfolk ; Univeristy of Virginia, Charlottesville ; West Virginia University, Morgantown ; Penn State MiltonS. Hershey Medical Center, Hershey) entre 1996 et 2013 par l'association ATRA plus chimiothérapie. Les auteurs se sont proposés de répondre aux questions suivantes : (1) Est-ce que les onco-hématologues américains « adhèrent » à la stratégie d'initiation rapide de l'ATRA ? (2) L'initiation rapide de l'ATRA, réduit-elle réellement la mortalité précoce ?

Le **tableau 36** résume les caractéristiques de la population de l'étude à l'admission. Les signes initiaux présentés par les patients étaient l'hémorragie (48%), les symptômes de l'anémie (25%) et la fièvre (20%) (n = 93). En se basant sur la stratification de risque selon Sanz, 74 (64%) et 41 (36%) patients présentaient une LAP de bas et de haut risque, respectivement (n = 115). Un total de 105 patients (88%) s'est présenté et a été admis initialement dans un CHU, et 39 patients (35%) ont été admis ou transférés durant la phase d'induction en Réanimation. La date et l'heure exactes du début de l'ATRA étaient disponibles dans 85% des cas (n = 102) : l'ATRA a été administré dans les 24 heures suivant la suspicion diagnostique sur un examen morphologique dans 44% des cas, dans les 24 à 48 heures dans 29% des cas et dans un délai plus long dans 27% des cas. Le délai médian entre la première suspicion de LAP et l'initiation de l'ATRA était de 1 jour. Il existait une association significative entre un délai > 24h et les formes de bas risque (p = 0,036), ainsi qu'avec l'absence de CIVD à la présentation initiale (p = 0,005) et l'admission dans un centre non universitaire (p = 0,024 ; 13/15 = 87% v/s 58/105 = 55%).

Le taux de mortalité précoce était de 17% (20/120 patients) dont 55% (11 patients) de cause hémorragique. La CIVD était significativement plus fréquente dans le groupe des décès précoces (p = 0,003) qui étaient par ailleurs plus souvent admis en Réanimation (p < 0,001) et plus souvent hyperleucocytaires (p = 0,001) (**tableau 36**). Dans un modèle de régression logistique binaire multivarié, seul le facteur « admission/transfert en Réanimation » était prédictif de la survenue d'un décès précoce (OR = 10, p = 0,002). Les patients admis/transférés en Réanimation présentaient plus souvent une forme hyperleucocytaire (p < 0,001) et un tableau de CIVD (p < 0,001).

	Population globale	Décès précoces (A)	Survivants à l'induction (B)	Valeur de p (A v/s B)
N	120	20	100	–
Age (ans)	49 ± 16	53 ± 16	48 ± 15	0,19
Sexe masculin	54/120 (45%)	11/20 (55%)	43/100 (43%)	0,34
Admission dans un CHU	105/120 (88%)	17/20 (85%)	88/100 (88%)	0,71
Délai de début de l'ATRA > 24h	71/120 (59%)	8/20 (40%)	63/100 (63%)	0,08
DS	28/115 (24%)	3/19 (16%)	25/96 (26%)	0,57
CIVD	63/115 (55%)	17/20 (85%)	46/95 (48%)	0,003
Admission/transfert en Réanimation	39/112 (35%)	17/20 (85%)	22/92 (24%)	< 0,001
LAP de haut risque	41/115 (36%)	14/20 (70%)	27/95 (28%)	0,001

Tableau 36 : Caractéristiques de la population de l'étude et comparaison entre les groupes A (décès précoces) et B (survivants au traitement d'induction) [138].

En conclusion de cette deuxième étude analysant les délais à l'initiation de l'ATRA, il apparaît que l'adhésion aux recommandations internationales reste suboptimale puisque 59% des patients ont reçu l'ATRA plus de 24 heures après la suspicion diagnostique. Ces données sont ainsi troublantes. Les deux facteurs qui ont un impact sur la décision du praticien de ne pas commencer rapidement l'ATRA sont l'absence de CIVD et d'hyperleucocytose. De plus, les médecins travaillant dans un centre non universitaire ont tendance à ne pas commencer rapidement l'ATRA en l'absence de CIVD alors que l'examen morphologique permet déjà de suspecter le diagnostic de LAP. Plusieurs raisons ont pu être à la base de cette attitude : (1) la crainte de prescrire l'ATRA chez un patient n'ayant pas de LAP ; (2) la crainte que l'ATRA ne soit pas remboursé par les compagnies d'assurance si le diagnostic de LAP est infirmé dans un second temps ; (3) l'intention de transférer le patient dans un CHU ; et (4) la réticence à donner l'ATRA à un patient qui ne paraît pas « très malade ».

Or, l'administration rapide de l'ATRA pourrait-elle réduire le taux de mortalité précoce ? Les résultats de cette publication ne permettent pas de répondre de manière positive à cette question. De façon similaire, trois autres études antérieures avaient également conclu à cette observation assez surprenante [132,134,135]. Cependant, l'interprétation de ce résultat doit être faite avec grande prudence : en effet, le groupe de patients ayant

reçu promptement l'ATRA différait du groupe où l'administration de l'ATRA était retardée. La CIVD était significativement moins fréquente dans le dernier groupe, ainsi que le nombre de cas hyperleucocytaires. En conséquence, est-ce que la mortalité précoce n'était pas affectée chez les patients recevant l'ATRA avec retard parce qu'ils étaient simplement « moins graves » ? Cette publication ne permet pas de répondre à cette question. La seule étude qui pourrait clairement y répondre serait prospective, randomisant deux attitudes thérapeutiques : une administration rapide contre une administration retardée de l'ATRA. Elle ne paraît pas faisable en pratique courante et serait « inéthique ». Finalement, dans une étude récente [134], la mortalité précoce n'était pas associée à des délais longs entre l'apparition des symptômes et la première consultation médicale suggérant que les patients ne sont pas décédés précocement parce qu'ils consultaient tard. Malgré tout, il existe évidemment un bénéfice à administrer l'ATRA sans délai au moins chez tous les patients hyperleucocytaires et/ou se présentant avec une CIVD patente.

Troisième partie : Mortalité précoce dans la LAP en France

Etude rétrospective multicentrique

Nous avons analysé de manière rétrospective l'incidence et les causes de mortalité précoce dans la LAP dans 17 centres français (**tableau 37**) ayant participé au protocole APL 2006 évaluant la place du trioxyde d'arsenic (ATO) dans le traitement de consolidation des LAP nouvellement diagnostiquées. Sur ces dix-sept centres, trois étaient des Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) ; le reste correspondait à des Centres Hospitalo-Universitaires (CHU). Le recueil de données a porté sur une période de cinq ans s'étendant de décembre 2006 à décembre 2011.

1) Matériels et Méthodes :

1.1) Objectifs de l'étude : Nous nous sommes fixés trois objectifs principaux : a) La détermination du taux de mortalité précoce des LAP tout risque confondu en France chez les patients protocolaires (inclus dans le protocole APL 2006) et non protocolaires sur une période de 5 ans ; b) La détermination des causes de mortalité précoce ; c) La recherche de facteurs de risque associés à la mortalité précoce, notamment l'impact du délai à l'administration de l'ATRA.

1.2) Critères d'évaluation : La mortalité précoce dans la LAP est définie comme tout décès survenant avant le début de la prise en charge et jusqu'à trente jours du début du traitement anti-leucémique quelle que soit sa cause. La rémission complète hématologique est définie par un nombre de polynucléaires neutrophiles $> 1,5$ G/L, un nombre de plaquettes > 100 G/L, l'absence de transfusions et un myélogramme de cellularité normale sans excès de promyélocytes anormaux.

1.3) Critères d'inclusion : Tout patient présentant une LAP de diagnostic certain porté sur des critères cytologiques et secondairement confirmé par la présence de la translocation (15;17) sur caryotype ou en FISH et/ou par la présence du réarrangement PML/RAR α (avec détermination éventuelle du sous-type bcr), était inclus dans l'étude. Il n'y avait pas de limite d'âge. Ainsi, le patient pouvait être inclus ou non dans le protocole

APL 2006. Aucun critère d'exclusion n'a été défini. Afin de limiter le biais de recrutement en rapport avec les cas de LAP non protocolaires non pris en charge initialement dans un service d'Hématologie, les cas de LAP ont été vérifiés auprès des laboratoires d'Hématologie biologique, de Cytogénétique et de Biologie moléculaire. Cette stratégie de recueil de données nous a permis d'inclure des patients admis initialement en unité de Réanimation médicale ou dans des services hospitaliers autres que l'Hématologie, voire les quelques patients décédant à l'admission avant tout traitement et bénéficiant d'un diagnostic rétrospectif de LAP.

1.4) Recueil des données : Nous avons transmis aux centres une fiche de recueil répertoriant les données suivantes :

- Numéro d'inclusion dans le protocole APL 2006 pour les patients protocolaires.
- Date de naissance et sexe du patient.
- Date de survenue des premiers signes cliniques précédant la première consultation et précision desdits signes : altération de l'état général, hémorragie, fièvre, autres.
- Date du premier hémogramme montrant des anomalies compatibles avec le diagnostic d'hémopathie maligne.
- Date de première hospitalisation et précision du service dans lequel le patient a été initialement admis : Hématologie, Médecine, Réanimation.
- Date de réalisation du myélogramme.
- Date d'initiation du traitement par ATRA.

Pour les patients non protocolaires, des données supplémentaires devaient être précisées :

- Précision de la nature des signes hémorragiques éventuellement présents au diagnostic : hémorragies cutané-muqueuses, hémorragie au niveau du système nerveux central ou au fond d'oeil, autres sites hémorragiques.
- Données biologiques de l'hémogramme (chiffre de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles, numération plaquettaire, pourcentage de blastes circulants) et du bilan d'hémostase (TP, rapport TCA patient/témoin, fibrinogène, D-dimères) à l'admission.
- Précision du caryotype et de la nature du réarrangement PML/RAR α si disponible.

- Précision du traitement d'induction reçu : dose et nombre de jours de traitement par ATRA, traitement par anthracycline (nature, dose et nombre de jours) et cytarabine (dose et nombre de jours), traitement éventuel par le trioxyde d'arsenic (dose et nombre de jours), traitement éventuel par Gemtuzumab-Ozogamycin (dose et nombre de jours), autres traitements reçus.
- Précision des complications survenant au cours du traitement d'induction ; en cas de survenue d'un syndrome de différenciation, la gravité devait en être précisée (modéré/grave).
- Résultats du traitement d'induction : obtention d'une rémission complète (oui/non).
- En l'absence de rémission complète, précision des causes d'échec du traitement d'induction : résistance leucémique confirmée (oui/non), décès précoce pendant le traitement d'induction (oui/non) en précisant son étiologie (hémorragie, sepsis, syndrome de différenciation).
- Date de dernière nouvelle.
- Statut à la date de dernière nouvelle : rémission, rechute en précisant le traitement de rattrapage (chimiothérapie, ATO, autogreffe ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques), décès en lien avec le traitement de la LAP ou d'une autre origine.

Pour chaque patient, nous avons calculé les intervalles de temps séparant le premier hémogramme présentant des anomalies, la date d'admission hospitalière et la date de réalisation du myélogramme de la date d'initiation du traitement par l'ATRA.

1.5) Protocole APL 2006 : Dans notre étude, les patients protocolaires proviennent tous de l'étude APL 2006, seul protocole thérapeutique sur les LAP actif en France durant la période de recueil des données. Le protocole APL 2006 est une étude nationale contrôlée randomisée incluant tous les cas de LAP nouvellement diagnostiqués, *de novo* ou secondaires à un traitement anti-cancéreux (*therapy-related APL* ou *tAPL*), sans aucune limite d'âge. Les critères d'exclusion étaient les cas de rechute, la contre-indication à la chimiothérapie intensive notamment pour une raison cardiaque, la grossesse ou l'absence de méthode contraceptive adéquate pour les femmes en âge de procréer, l'allergie connue aux dérivés arsenicaux et un allongement connu du QT contre-indiquant l'ATO.

Tous les patients âgés de moins de 70 ans recevaient le même traitement d'induction basé sur l'association ATRA et chimiothérapie : ATRA 45 mg/m²/jour per os jusqu'à obtention de la rémission complète hématologique, Idarubicine 12 mg/m²/jour par voie intraveineuse pendant 3 jours (J1, J3 et J5) et Cytarabine 200 mg/m²/jour par voie intraveineuse continue sur 24 heures pendant 7 jours. La chimiothérapie devrait être débutée à J1 du début de l'ATRA si le chiffre de leucocytes était supérieur à 5 G/L, et à J3 de l'ATRA si ce chiffre était inférieur à 5 G/L. Chez les patients âgés de plus de 70 ans, le traitement d'induction dépendait du chiffre de leucocytes au diagnostic : il associait Idarubicine 9 mg/m²/jour pendant 3 jours et ATRA 45 mg/m²/jour jusqu'à rémission hématologique dans les LAP de risque standard ; et Idarubicine 9 mg/m²/jour pendant 3 jours, Cytarabine 120 mg/m²/jour pendant 5 jours et ATRA 45 mg/m²/jour jusqu'à rémission hématologique dans les LAP de haut risque.

Ensuite, les patients recevaient un traitement de consolidation selon une stratification initiale réalisée sur l'âge et sur le chiffre de leucocytes au diagnostic, et un traitement d'entretien d'une durée de deux ans. Ainsi, les patients âgés de moins de 70 ans avec une leucocytose au diagnostic < 10 G/L (LAP de risque standard, groupe A) étaient randomisés pour recevoir un traitement de consolidation associant soit Idarubicine et Cytarabine (groupe A1), soit Idarubicine et ATO (groupe A2), soit Idarubicine et ATRA (groupe A3). Les patients âgés de moins de 70 ans mais avec une leucocytose au diagnostic > 10 G/L (LAP de haut risque, groupe C) étaient randomisés pour recevoir un traitement de consolidation associant soit Idarubicine et Cytarabine (groupe C1), soit Idarubicine, Cytarabine et ATO (groupe C2) ; une prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central était prévu par la réalisation d'un total de 5 ponctions intrathécales durant la phase initiale du traitement. Dans ces deux groupes, le traitement d'entretien associait une chimiothérapie orale continue à faible dose (6-Mercaptopurine et Méthotrexate) avec de l'ATRA administré de manière intermittente.

Les patients âgés de plus de 70 ans avec une leucocytose au diagnostic < 10 G/L (LAP de risque standard, groupe B) recevaient tous une première cure de consolidation associant Idarubicine et ATO, et une seconde cure de consolidation associant ATRA et ATO. Les

patients âgés de plus de 70 ans avec une leucocytose au diagnostic > 10 G/L (LAP de haut risque, groupe D) recevaient tous une première cure de consolidation associant Idarubicine, ATO et des doses modérées de Cytarabine, et une seconde cure de consolidation associant ATRA et ATO. Dans ces deux groupes, le traitement d'entretien décrit ci-dessus était associé la première année à des cures trimestrielles d'ATO.

Tous les patients recevaient un support transfusionnel en CP et/ou PFC pour maintenir un taux de plaquettes supérieur à 50 G/L et un taux de fibrinogène supérieur à 1,5 g/L jusqu'à résolution de la coagulopathie. Une prophylaxie systématique du syndrome de différenciation (DS) par Dexaméthasone à la dose de 10 mg/12h était administrée chez les patients hyperleucocytaires (chiffre de leucocytes > 10 G/L) pendant au moins trois jours. Au moindre signe évocateur de DS, un traitement par Dexaméthasone était mis en route ; en l'absence d'amélioration clinique et biologique rapide, le traitement par ATRA était suspendu jusqu'à l'obtention d'un contrôle du DS.

Les objectifs principaux du protocole APL 2006 étaient la survie sans événement à 2 ans de l'obtention de la rémission complète dans le groupe A et le taux de rechute hématologique ou moléculaire à 2 ans dans le groupe C. Pour rappel, les groupes B et D (âge > 70 ans) n'étaient pas randomisés.

1.6) Analyse statistique :

Les critères d'évaluation sont censurés et estimés par la méthode non paramétrique de Kaplan-Meier, puis comparés par le test Log-rank. L'erreur de type 1 est fixée à 5%. Tous les tests sont bilatéraux. Les analyses statistiques sont réalisées avec le logiciel Stata 10.5 (StataCorp, College Station, USA).

Centre	Nombre de patients protocolaires	Nombre de patients non protocolaires	Total
CHU de Montpellier	8	3	11
CHU d'Angers	6	6	12
CHU d'Avicenne, Bobigny	11	2	13
CHU d'Amiens	12	4	16
CHU de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre	12	5	17
CHU Saint-Antoine, Paris	11	7	18
CHU Henri Mondor, Créteil	14	5	19
CHU de Grenoble	16	4	20
Centre Henri Becquerel, Rouen*	14	7	21
Institut Gustave Roussy, Villejuif*	16	5	21
CHU de Limoges	21	1	22
CHU de Besançon	17	9	26
CHU de Nantes	13	16	29
Institut Paoli Calmettes, Marseille*	24	13	37
CHU de Toulouse, Hôpital Purpan	18	19	37
CHU Saint-Louis, Paris	30	9	39
CHU Lyon-Sud, Lyon	31	10	41
Total	274	125	399

Tableau 37 : Liste des centres participant à l'étude avec le nombre de patients protocolaires et non protocolaires par centre. L'astérisque désigne les Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC).

2) Résultats :

2.1) Caractéristiques des patients analysés :

Comme indiqué dans le **tableau 38**, nous avons inclus 399 cas de LAP nouvellement diagnostiqués entre décembre 2006 et décembre 2011 dans les dix-sept centres participant à l'étude. 48% des patients étaient de sexe féminin (193 femmes/206 hommes) et l'âge médian de la cohorte était de 51 ans (16 – 87 ans). Trente-six patients (9%) présentaient un âge > 75 ans et 105 patients (26%) étaient âgés > 65 ans. Sur l'ensemble de la cohorte, 73% présentaient une LAP de risque standard (leucocytes < 10 G/L) et 27% une LAP de haut risque (leucocytes > 10 G/L). En outre, 274 patients (68,7%) étaient protocolaires et 125 (31,3%) ne l'étaient pas. Majoritairement, l'admission avait lieu initialement dans un service d'Hématologie (77% des cas).

Caractéristiques des patients	N = 399 patients
Age (médiane)	51 [16 – 87]
Nombre de patients > 65 ans (%)	105 (26%)
Nombre de patients > 75 ans (%)	36 (9%)
Sexe masculin (%)	206 (51,6%)
GB > 10 G/L (%)	107 (27%)
Inclusion dans APL 2006	
Oui (%)	274 (68,7%)
Non (%)	125 (31,3%)
Lieu de l'admission initiale (%)	
Hématologie	77%
Médecine	13%
Réanimation	8%
Chirurgie	2%

Tableau 38 : Caractéristiques des patients analysés.

2.2) Caractéristiques des patients non protocolaires (tableau 39) :

Les patients non protocolaires ont un âge médian significativement plus élevé que celui des patients protocolaires (âge médian 62 v/s 47 ans, $p = 0,0001$). Vingt des trente-six patients très âgés ≥ 75 ans (55,5%) n'ont pas été inclus dans le protocole APL 2006. La

proportion des cas de LAP de haut risque est identique dans les deux groupes (31% v/s 24%, $p = 0,16$). En outre, vingt des trente-deux patients admis initialement en Réanimation (62,5%) n'ont pas été inclus dans APL 2006 ($p < 0,001$). Concernant le traitement d'induction reçu, les cas non protocolaires de LAP de risque standard (total = 87 patients) ont majoritairement été traités par l'association ATRA + Cytarabine + Anthracycline (Idarubicine principalement ou Daunorubicine) (53%) ; 20% ont reçu l'association ATRA + Idarubicine, 15% ont été traités par ATRA seul et seulement 4 patients (4,6%) par l'association ATRA + ATO. Les LAP de haut risque (total = 38 patients) ont reçu une induction associant ATRA + Cytarabine + Anthracycline dans 63% des cas. Ainsi, globalement, 72% des patients non protocolaires (total = 90 patients) ont reçu un traitement associant ATRA et chimiothérapie basée sur les anthracyclines.

Finalement, 9 patients non protocolaires – correspondant à 7% de l'ensemble des patients non protocolaires et 2,3% de l'ensemble de la cohorte – sont décédés avant de recevoir un traitement : l'âge médian de ces 9 patients était de 72 ans ; cinq d'entre eux présentaient une LAP de haut risque. Chez deux patients âgés de 71 et 84 ans, l'équipe médicale avait décidé de ne pas commencer de traitement pour cause de comorbidités importantes ; un patient âgé de 87 ans avait refusé tout traitement. Parmi les six patients restants, trois étaient admis initialement dans un service de Réanimation ; tous les six sont décédés dans les vingt-quatre heures suivant l'admission d'une hémorragie du système nerveux central.

Caractéristiques	Patients inclus	Patients non inclus	p
Age (médiane)	48	62	< 0,0001
Nombre de patients ≥ 75 ans (n = 36)	16 (44,5%)	20 (55,5%)	0,001
Sexe masculin (%)	51%	55%	0,233
GB > 10 G/L (%)	24%	31%	0,16
Admission initiale dans un service d'Hématologie	89%	56%	< 0,0001
Admission initiale en Réanimation (n = 32)	12 (37,5%)	20 (62,5%)	< 0,001

Tableau 39 : Caractéristiques des patients selon le statut inclus/non inclus dans le protocole APL 2006.

2.3) Raisons de non-inclusion dans le protocole APL 2006 :

Les raisons de non-inclusion dans le protocole APL 2006 sont listées dans le **tableau 40** pour les 125 patients non protocolaires : 29 (7,3%) refus ou consentement impossible à recueillir, 20 (5%) admissions initiales dans un service de Réanimation, 20 (5%) patients non inclus à cause de leur âge avancé (âge médian 82,5 ans, 71 – 87 ans) et/ou du fait de comorbidités importantes, 9 (2,3%) présentaient un antécédent de cancer, 11 (2,7%) pour cause de contre-indication au traitement par anthracycline, 5 (1,4%) pour d'autres raisons (grossesse, séropositivité, précarité sociale) et 25 cas (6,3%) pour de raisons inconnues. Finalement, 6 patients (1%) n'ont pas été inclus pour cause de décès très précoce à l'admission (dont deux hémorragies cérébrales) avant que le diagnostic ne puisse être établi et le traitement par ATRA administré. Pour rappel, l'âge et/ou les comorbidités importantes, l'admission initiale en Réanimation, l'antécédent de cancer et l'hémorragie cérébrale au diagnostic ne constituaient pas des critères d'exclusion du protocole APL 2006.

Causes de non-inclusion dans APL 2006	N = 125 patients (31,3%)
Refus du patient ou consentement impossible à recueillir	29 (7,3%)
Admission initiale en Réanimation*	20 (5%)
Sujet âgé et/ou comorbidités importantes*	20 (5%)
Antécédent de cancer*	9 (2,3%)
Contre-indication aux anthracyclines	11 (2,7%)
Décès précoce avant le début de l'ATRA	4 (1%)
Hémorragie cérébrale*	2 (0,5%)
Autres causes	5 (1,2%)
Cause non connue	25 (6,3%)

Tableau 40 : Causes de non inclusion dans le protocole APL 2006. Les items désignés par un astérisque ne constituaient pas de contre-indication à l'inclusion dans le protocole APL 2006.

2.4) Délais entre le diagnostic de LAP et l'initiation de l'ATRA (tableau 41) :

L'intervalle médian entre le premier hémogramme anormal et l'administration d'ATRA était de 1 jour (Q1-Q3 : 0 – 3 jours) ; le délai était < 1 jour, 1 jour ou > 1 jour chez 28%,

26% et 46% des patients, respectivement. En outre, l'intervalle médian entre l'hospitalisation et le début de l'ATRA était inférieur à 1 jour (Q1-Q3 : 0 – 1 jour) ; le délai était < 1 jour, 1 jour ou > 1 jour chez 51%, 24% et 25% des patients, respectivement. Finalement, l'intervalle médian entre la réalisation du myélogramme et l'initiation de l'ATRA était également inférieur à 1 jour (Q1-Q3 : 0 – 1 jour) ; le délai était < 1 jour, 1 jour ou > 1 jour chez 68%, 17% et 15% des patients, respectivement.

Intervalle	Durée médiane (jour)	Pourcentage de patients avec un délai > 1 jour
Premier hémogramme anormal → Hospitalisation	1 jour	45%
Hospitalisation → ATRA	< 1 jour	25,6%
Myélogramme → ATRA	< 1 jour	15%

Tableau 41 : Délais entre le diagnostic de LAP et le début du traitement par ATRA.

2.5) Mortalité précoce :

Sur l'ensemble de la cohorte, 362 patients (90,4%) ont atteint une rémission complète (RC), 9 patients (2,3%) sont décédés avant l'initiation de tout traitement, 1 seul patient a présenté une résistance leucémique et 27 patients (6,7%) sont décédés précocement dans les trente jours du début du traitement d'induction. Ainsi, le taux de mortalité précoce était de 9% pour l'ensemble de la cohorte : 2,5% chez les patients protocolaires et 23% chez les patients non protocolaires, $p < 0,0001$ (**figure 29**). En excluant les neuf cas non protocolaires de décès très précoce survenant avant le début de tout traitement, le taux de mortalité précoce passe de 23% à 17% dans ce groupe. Les causes de mortalité précoce chez les patients ayant reçu au moins un traitement par ATRA sont listées dans le **Tableau 42** : syndrome de différenciation (n = 4), hémorragie cérébrale (n = 6), choc septique (n = 6), infarctus du myocarde (n = 2) et défaillance multiviscérale (n = 5) ; l'étiologie précise du décès restait incertaine chez 4 patients.

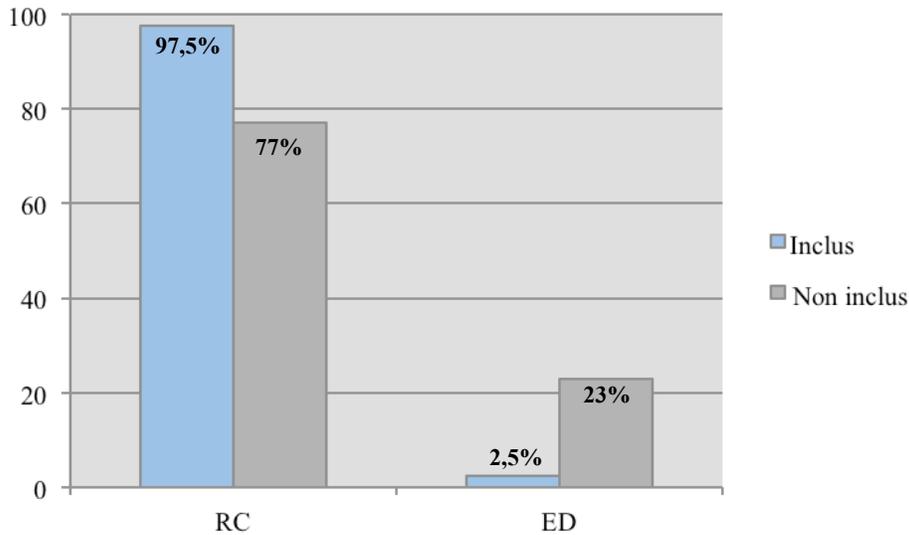


Figure 29 : Taux de rémission complète (RC) et de mortalité précoce (ED) selon le statut inclus/non inclus dans le protocole APL 2006. Le taux global de mortalité précoce est de 9% : 2,5% chez les patients protocolaires et 23% chez les patients non protocolaires ($p < 0,0001$).

Etiologies de décès précoce	N = 27 patients
Syndrome de différenciation	4
Hémorragie cérébrale	6
Sepsis	6
Infarctus du myocarde	2
Défaillance multiviscérale	5
Incertaine	4

Tableau 42 : Etiologies de décès précoce chez les patients ayant reçu un traitement par ATRA (N = 27) sur un total de 36 décès précoces. Dix patients ($10/36 = 28\%$) sont décédés avant de recevoir un traitement par ATRA.

2.6) Facteurs de risque de mortalité précoce (tableau 43) :

Le taux de mortalité précoce était significativement plus élevé chez les patients non protocolaires (23% v/s 2,5%, $p < 0,0001$). Deux autres facteurs étaient significativement associés à un taux de mortalité précoce plus élevé : un âge > 75 ans ($p = 0,005$) et l'admission initiale dans un service de Réanimation ($p < 0,0001$). Comme le montre la **figure 30**, 20 des 31 patients admis initialement en Réanimation (64,5%) et 30 des 36 patients âgés > 75 ans (83%) atteignaient une RC. En outre, pour le sous-groupe de

patients âgés > 75 ans, la différence entre patients protocolaires et non protocolaires n'a pas atteint le seuil de significativité (0% v/s 30%, p = 0,06). Enfin, le taux de leucocytes > 10 G/L à l'admission n'avait pas d'impact significatif (p = 0,155) sur la mortalité précoce : 93 des 108 cas de LAP haut risque atteignaient la RC (86%).

Aucun des intervalles étudiés – délai séparant le premier hémogramme avec anomalies, l'admission hospitalière et la réalisation du myélogramme de l'administration de l'ATRA – n'avait d'impact significatif sur la mortalité précoce (**tableau 44**). Des délais longs entre l'admission hospitalière et l'initiation de l'ATRA ont été observés chez 29 patients se présentant majoritairement avec une LAP de risque standard ; en effet, seulement trois patients avaient une LAP de haut risque. Sur ces 29 patients, trois cas de décès précoce (3/29 = 10,3%) ont été répertoriés ; ces trois cas avaient une LAP de risque standard.

Facteurs prédictifs	Pourcentage de patients	Taux de mortalité précoce	p
Inclusion dans APL 2006			
Oui	68,7%	3%	< 0,001
Non	31,3%	23%	
Age > 75 ans (n = 33)*			
Protocolaires	44,5%	0%	0,06
Non protocolaires	55,5%	30%	
Admission initiale en Réanimation			
Oui (n = 26)*	8%	38%	< 0,001
Non	92%	7%	
Taux de leucocytes			
< 10 G/L	73%	8%	0,09
> 10 G/L	27%	14%	

Tableau 43 : Impact d'autres facteurs prédictifs classiques sur les taux de mortalité précoce. L'analyse statistique pour les items désignés par un astérisque a inclus les patients ayant reçu un traitement par ATRA.

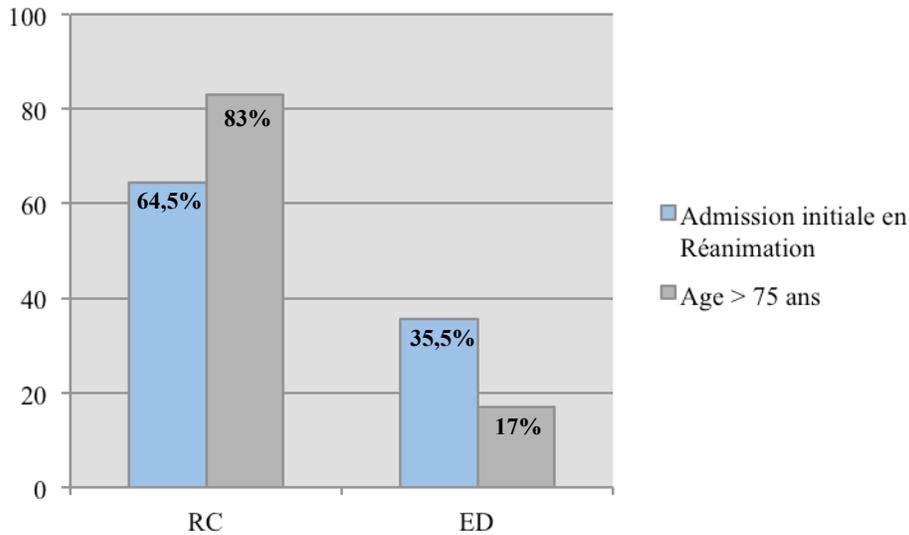


Figure 30 : Taux de rémission complète (RC) et de mortalité précoce (ED) chez les patients admis initialement en Réanimation (histogramme bleu) et âgés > 75 ans (histogramme gris).

Intervalle	Pourcentage de patients	Taux de mortalité précoce	p
Hospitalisation → ATRA			
< 1 jour	50%	9,4%	0,961
1 jour	24%	7%	
> 1 jour	26%	8%	
Myélogramme → ATRA			
< 1 jour	68%	7,2%	0,561
≥ 1 jour	32%	4%	

Tableau 44 : Impact du délai à l'administration de l'ATRA sur la mortalité précoce.

Discussion

Dans notre étude, le taux de mortalité précoce est de 9% et apparaît ainsi inférieur à des taux rapportés dans des études récentes (17 à 29%) ayant inclus des patients protocolaires et non protocolaires (**tableau 7**). En outre, ce taux est proche de celui rapporté par Altman et al. dans une étude récente similaire (11%). Les raisons pouvant expliquer ces différences sont incertaines. En effet, nous pouvons attribuer notre taux de mortalité bas au fait que la grande majorité des patients en France soient admis très rapidement en milieu hospitalier et que le traitement par ATRA soit initié rapidement dès que le diagnostic de LAP est suspecté sur des données cytologiques (blastés d'aspect très caractéristique visualisés sur le frottis sanguin ou médullaire) : 51% des patients ont reçu l'ATRA le jour de l'admission et 68% le jour de la réalisation du myélogramme ; uniquement, 25% des patients ont reçu l'ATRA plus d'un jour suivant l'admission.

Altman et al. ont rapporté que l'incidence de mortalité précoce en lien avec des accidents hémorragiques augmentait de manière significative quand l'ATRA était initié au-delà du jour de suspicion diagnostique de LAP. Au contraire, nous n'avons pas trouvé de sur-risque de décès précoce en analysant les intervalles particulièrement longs entre l'admission hospitalière et le début de l'ATRA ; cependant, le nombre de patients avec ces délais d'initiation du traitement était faible. Par ailleurs, tous les patients dans notre étude sont diagnostiqués après 2006 alors que les études épidémiologiques citées auparavant ont majoritairement inclus des patients diagnostiqués dans les années 1990 où le message sur l'importance d'une initiation rapide de l'ATRA n'était possiblement pas largement « répandu ». Les résultats du registre canadien iraient dans ce sens puisqu'une amélioration récente du taux de mortalité précoce a été mise en évidence [136].

Les données de notre étude ont montré que 31,3% des patients n'étaient pas inclus dans le protocole APL 2006, en particulier du fait de leur âge plus élevé, des comorbidités plus importantes qu'ils présentaient ou de leur état critique motivant une admission initiale en soins intensifs ; également les cas de décès très précoces survenant avant même

l'administration de l'ATRA. Alors que la proportion de patients protocolaires est probablement plus basse dans les études épidémiologiques discutées auparavant, cette donnée n'est disponible que dans la publication de l'Université de Stanford où uniquement 10 des 70 patients de l'étude étaient inclus dans un essai clinique [134]. Comme on pouvait s'y attendre, leur taux de RC était significativement inférieur à celui des patients protocolaires (77% v/s 97,5%, $p < 0,0001$). Ces différences sont attribuables à un taux de décès précoce plus élevé observé chez les patients âgés > 75 ans et chez ceux admis initialement en Réanimation. Un âge avancé a été retrouvé comme facteur pronostique de décès précoce dans toutes les séries de LAP précédemment publiées. Néanmoins, le taux de RC restait haut (83%) chez les patients > 75 ans dans notre série. Comme la LAP n'est pas associée à un taux de rechute plus élevé chez les sujets âgés, éviter la survenue de décès précoces reste une priorité dans ce groupe de patients. De manière similaire, le taux de RC restait relativement élevé (64,5%) chez les patients admis initialement en soins intensifs.

Bien que nous ayons probablement colligé tous les cas de LAP admis dans les 17 centres analysés dans notre étude – qui constituent les plus grands centres français prenant en charge les patients atteints de LAP, nous ne pouvons pas être certains que la proportion de patients inclus dans le protocole APL 2006 soit similaire dans les plus petits centres. Un pourcentage plus élevé potentiel de patients non protocolaires pourrait contribuer à une mortalité précoce plus importante dans le contexte des petits centres. De plus, d'aucuns peuvent discuter l'existence d'un biais d'inclusion des décès très précoces survenant avant tout traitement et admis dans des centres non spécialisés : l'évaluation du nombre de ces cas éventuels est en réalité difficile étant donné qu'ils n'atteignent pas un centre spécialisé où une confirmation diagnostique peut être établie.

Conclusion

En définitive, nous avons démontré que les patients atteints de LAP étaient rapidement admis dans les grands centres français et recevaient un traitement par ATRA sans délai dans la grande majorité des cas, et cela dès la suspicion diagnostique sur des données cytologiques sans attendre la confirmation cytogénétique. Ceci explique le taux de mortalité précoce relativement bas (9%) mis en évidence dans notre série. Eviter les décès précoces dans la LAP est crucial étant donné l'incidence de rechute faible observée actuellement, y compris chez les patients atteints de LAP à haut risque. Que la nouvelle approche thérapeutique ATRA-ATO se substituant à l'approche classique ATRA-chimiothérapie – au moins actuellement dans les cas de LAP de risque standard – puisse encore diminuer le taux de mortalité précoce, ceci reste à confirmer.

Bibliographie

1. Douer D. The epidemiology of acute promyelocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003;16:357-367.
2. Otero JC, Santillana S, Fereyros G. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood.* 1996;88:377.
3. Tomas JF, Fernandez-Ranada JM. About the increased frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos: the experience from a center in Spain. *Blood.* 1996;88:2357-2358.
4. Ruiz-Arguelles GJ. Promyelocytic leukemia in Mexican Mestizos. *Blood.* 1997;89:348-349.
5. Estey E, Thall P, Kantarjian H, et al. Association between increased body mass index and a diagnosis of acute promyelocytic leukemia in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 1997;11:1661-1664.
6. Hernandez P, Milanes MT, Svarch E, Martinez G, Ballester JM. High relative proportion of acute promyelocytic leukemia in children: experience of a multicenter study in Cuba. *Leuk Res.* 2000;24:739-740.
7. Roosevelt AC, Douglas J, Brown L. The migrations and adaptations of the first Americans: Clovis and pre-clovis views from South American. In: Jablonsky NG, ed. *The First Americans: The Pleistocene Colonization of the New World.* San Francisco: The University of California Press; 2002:159-223.
8. Douer D, Santillana S, Ramezani L, et al. Acute promyelocytic leukaemia in patients originating in Latin America is associated with an increased frequency of the bcr1 subtype of the PML/RARalpha fusion gene. *Br J Haematol.* 2003;122:563-570.
9. Ruiz-Arguelles GJ, Garces-Eisele J, Reyes-Nunez V, Gomez-Rangel JD, Ruiz-Delgado GJ. More on geographic hematology: the breakpoint cluster regions of the PML/RARalpha fusion gene in Mexican Mestizo patients with promyelocytic leukemia are different from those in Caucasians. *Leuk Lymphoma.* 2004;45:1365-1368.
10. Boza WB, Cruz GJ, Saenz MP, Umana CM. High incidence of acute promyelocytic leukemia in the Caucasian population: the Costa Rica experience. *Am J Hematol.* 2004;76:96-97.
11. Mejia-Arangure JM, Bonilla M, Lorenzana R, et al. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: population-based data. *BMC Cancer.* 2005;5:33.
12. Sierra M, Alonso A, Otero MD, et al. Geographic differences in the incidence of cytogenetic abnormalities of acute myelogenous leukemia (AML) in Spain. *Leuk Res.* 2006;30:943-948.
13. Thomas X, Fiere D, Archimbaud E. Influence of increased body mass index on drug toxicity in patients with acute promyelocytic leukemia. *Leukemia.* 1998;12:1503-1506.

14. Pulsoni A, Pagano L, Lo Coco F, Avvisati G, Mele L, Di Bona E, et al. Clinicobiological features and outcome of acute promyelocytic leukemia occurring as a second tumor: the GIMEMA experience. *Blood*. 2002;100(6):1972-6.
15. Beaumont M, Sanz M, Carli PM, Maloisel F, Thomas X, Detourmignies L, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2123-37.
16. Mistry AR, Felix CA, Whitmarsh RJ, Mason A, Reiter A, Cassinat B, et al. DNA topoisomerase II in therapy-related acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1529-38.
17. Hasan SK, Mays AN, Ottone T, Ledda A, La Nasa G, Cattaneo C, et al. Molecular analysis of t(15;17) genomic breakpoints in secondary acute promyelocytic leukemia arising after treatment of multiple sclerosis. *Blood*. 2008;112(8):3383-90.
18. Mays AN, Osheroff N, Xiao Y, Wiemels JL, Felix CA, Byl JA, et al. Evidence for direct involvement of epirubicin in the formation of chromosomal translocations in t(15;17) therapy-related acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2010;115(2):326-30.
19. Ammatuna E, Montesinos P, Hasan SK, Ramadan SM, Esteve J, Hubmann M, et al. Presenting features and treatment outcome of acute promyelocytic leukemia arising after multiple sclerosis. *Haematologica* 2011;96(4):621-5.
20. Joannides M, Mays AN, Mistry AR, Hasan SK, Reiter A, Wiemels et al. Molecular pathogenesis of secondary acute promyelocytic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3(1):e2011045.
21. Biondi A, Luciano A, Bassan R, Mininni D, Specchia G, Lanzi E et al. CD2 expression in acute promyelocytic leukemia is associated with microgranular morphology (FAB M3v) but not with any PML gene breakpoint. *Leukemia* 1995; 9:1461–1466.
22. Foley R, Soamboonsrup P, Carter RF, Bengner A, Meyer R, Walker I et al. CD34-positive acute promyelocytic leukemia is associated with leukocytosis, microgranular/ hypogranular morphology, expression of CD2 and bcr3 isoform. *Am J Hematol* 2001; 67:34–41.
23. Lin P, Hao S, Medeiros LJ, Estey EH, Pierce SA, Wang X et al. Expression of CD2 in acute promyelocytic leukemia correlates with short form of PML/RARalpha transcripts and poorer prognosis. *Am J Clin Pathol* 2004; 121:402–407.
24. Albano F, Mestice A, Pannunzio A, Lanza F, Martino B, Pastore D et al. The biological characteristics of CD34+CD2+ adult acute promyelocytic leukemia and the CD34–CD2– hypergranular and microgranular (M3v) phenotypes. *Haematologica* 2006; 91:311–316.
25. Montesinos P, Rayon C, Vellenga E, Brunet S, Gonzalez T, Gonzalez M et al. Clinical significance of CD56 expression in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimes. *Blood* 2011; 117:1799–1805.
26. Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T et al. Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. *Cancer Sci* 2014; 105:97–104.

27. Breccia M, De Propriis MS, Minotti C, Stefanizzi C, Raponi S, Colofigli G et al. Aberrant phenotypic expression of CD15 and CD56 identifies poor prognostic acute promyelocytic leukemia patients. *Leuk Res* 2014; 38:194–197.
28. De Botton S, Chevret S, Sanz M, Dombret H, Thomas X, Guerci A et al. Additional chromosomal abnormalities in patients with acute promyelocytic leukaemia (APL) do not confer poor prognosis: results of APL 93 trial. *Br J Haematol*. 2000 Dec;111(3):801-6.
29. de The H, Chomienne C, Lanotte M, Degos L, Dejean A. The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukaemia fuses the retinoic acid receptor alpha gene to a novel transcribed locus. *Nature*. 1990 Oct 11;347(6293):558-61.
30. Borrow J, Goddard AD, Sheer D, Solomon E. Molecular analysis of acute promyelocytic leukemia breakpoint cluster region on chromosome 17. *Science*. 1990 Sep 28;249(4976):1577-80.
31. de The H, Lavau C, Marchio A, Chomienne C, Degos L, Dejean A. The PML-RARalpha fusion mRNA generated by the t(15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. *Cell*. 1991 Aug 23;66(4):675-84.
32. Kane JR, Head DR, Balazs L, Hulshof MG, Motroni TA, Raimondi SC et al. Molecular analysis of the PML/RARalpha chimeric gene in pediatric acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 1996 Aug;10(8):1296-302.
33. Gallagher RE, Willman CL, Slack JL, Andersen JW, Li YP, Viswanatha D et al. Association of PML-RAR alpha fusion mRNA type with pretreatment hematologic characteristics but not treatment outcome in acute promyelocytic leukemia: an intergroup molecular study. *Blood*. 1997;90:1656-1663.
34. Chomienne C, Ballerini P, Balitrand N, Daniel MT, Fenaux P, Castaigne S et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemias. II. In vitro studies: structure-function relationship. *Blood*. 1990 Nov 1;76(9):1710-7.
35. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schutz G, Umesono K, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*. 1995 Dec 15;83(6):835-9.
36. Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J*. 1996 Jul;10(9):940-54.
37. Nagy L, Kao HY, Chakravarti D, Lin RJ, Hassig CA, Ayer DE, et al. Nuclear receptor repression mediated by a complex containing SMRT, mSin3A, and histone deacetylase. *Cell*. 1997 May 2;89(3):373-80.
38. Farboud B, Hauksdottir H, Wu Y, Privalsky ML. Isotype-restricted corepressor recruitment: a constitutively closed helix 12 conformation in retinoic acid receptors beta and gamma interferes with corepressor recruitment and prevents transcriptional repression. *Mol Cell Biol*. 2003 Apr;23(8):2844-58.
39. Onate SA, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Sequence and characterization of a coactivator for the steroid hormone receptor superfamily. *Science*. 1995 Nov 24;270(5240):1354-7.

40. Yao TP, Ku G, Zhou N, Scully R, Livingston DM. The nuclear hormone receptor coactivator SRC-1 is a specific target of p300. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Oct 1;93(20):10626-31.
41. Kastner P, Lawrence HJ, Waltzinger C, Ghyselinck NB, Chambon P, Chan S. Positive and negative regulation of granulopoiesis by endogenous RARalpha. *Blood*. 2001 Mar 1;97(5):1314-20.
42. Kakizuka A, Miller WH, Jr., Umesono K, Warrell RP, Jr., Frankel SR, Murty VV, et al. Chromosomal translocation t(15;17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR alpha with a novel putative transcription factor, PML. *Cell*. 1991 Aug 23;66(4):663-74.
43. Meroni G, Diez-Roux G. TRIM/RBCC, a novel class of 'single protein RING finger' E3 ubiquitin ligases. *Bioessays*. 2005 Nov;27(11):1147-57.
44. Reymond A, Meroni G, Fantozzi A, Merla G, Cairo S, Luzi L, et al. The tripartite motif family identifies cell compartments. *Embo J*. 2001 May 1;20(9):2140-51.
45. Hatakeyama S. TRIM proteins and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011 Oct 07;11(11):792-804.
46. Kastner P, Perez A, Lutz Y, Rochette-Egly C, Gaub MP, Durand B, et al. Structure, localization and transcriptional properties of two classes of retinoic acid receptor alpha fusion proteins in acute promyelocytic leukemia (APL): structural similarities with a new family of oncoproteins. *Embo J*. 1992 Feb;11(2):629-42.
47. Nisole S, Maroui MA, Mascle XH, Aubry M, Chelbi-Alix MK. Differential Roles of PML Isoforms. *Front Oncol*. 2013;3:125.
48. Ivanschitz L, Takahashi Y, Jollivet F, Ayrault O, Le Bras M, de The H. PML IV/ARF interaction enhances p53 SUMO-1 conjugation, activation, and senescence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Nov 17;112(46):14278-83.
49. Condemine W, Takahashi Y, Le Bras M, de The H. A nucleolar targeting signal in PML-I addresses PML to nucleolar caps in stressed or senescent cells. *J Cell Sci*. 2007 Sep 15;120(Pt 18):3219-27.
50. Lallemand-Breitenbach V, de The H. PML nuclear bodies. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010 May;2(5):a000661.
51. Ivanschitz L, De The H, Le Bras M. PML, SUMOylation, and Senescence. *Front Oncol*. 2013;3:171.
52. Ishov AM, Sotnikov AG, Negorev D, Vladimirova OV, Neff N, Kamitani T, et al. PML is critical for ND10 formation and recruits the PML-interacting protein daxx to this nuclear structure when modified by SUMO-1. *J Cell Biol*. 1999 Oct 18;147(2):221-34.
53. Lallemand-Breitenbach V, Zhu J, Puvion F, Koken M, Honore N, Doubeikovsky A, et al. Role of promyelocytic leukemia (PML) sumolation in nuclear body formation, 11S proteasome recruitment, and As2O3-induced PML or PML/retinoic acid receptor alpha degradation. *J Exp Med*. 2001 Jun 18;193(12):1361-71.

54. Fogal V, Gostissa M, Sandy P, Zacchi P, Sternsdorf T, Jensen K, et al. Regulation of p53 activity in nuclear bodies by a specific PML isoform. *Embo J*. 2000 Nov 15;19(22):6185-95.
55. Guo A, Salomoni P, Luo J, Shih A, Zhong S, Gu W, et al. The function of PML in p53-dependent apoptosis. *Nat Cell Biol*. 2000 Oct;2(10):730-6.
56. Pearson M, Carbone R, Sebastiani C, Cioce M, Fagioli M, Saito S, et al. PML regulates p53 acetylation and premature senescence induced by oncogenic Ras. *Nature*. 2000 Jul 13;406(6792):207-10.
57. de Stanchina E, Querido E, Narita M, Davuluri RV, Pandolfi PP, Ferbeyre G, et al. PML is a direct p53 target that modulates p53 effector functions. *Mol Cell*. 2004 Feb 27;13(4):523-35.
58. Insinga A, Monestiroli S, Ronzoni S, Carbone R, Pearson M, Pruneri G, et al. Impairment of p53 acetylation, stability and function by an oncogenic transcription factor. *Embo J*. 2004 Mar 10;23(5):1144-54.
59. Hubackova S, Novakova Z, Krejcikova K, Kosar M, Dobrovolna J, Duskova P, et al. Regulation of the PML tumor suppressor in drug-induced senescence of human normal and cancer cells by JAK/STAT-mediated signaling. *Cell Cycle*. 2010 Aug 1;9(15):3085-99.
60. Du C, Redner RL, Cooke MP, Lavau C. Overexpression of wild-type retinoic acid receptor alpha (RARalpha) recapitulates retinoic acid-sensitive transformation of primary myeloid progenitors by acute promyelocytic leukemia RARalpha-fusion genes. *Blood*. 1999 Jul 15;94(2):793-802.
61. de The H, Chen Z. Acute promyelocytic leukaemia: novel insights into the mechanisms of cure. *Nat Rev Cancer*. 2010 Nov;10(11):775-83.
62. Kamashev D, Vitoux D, De The H. PML-RARA-RXR oligomers mediate retinoid and rexinoid/cAMP cross-talk in acute promyelocytic leukemia cell differentiation. *J Exp Med*. 2004 Apr 19;199(8):1163-74.
63. Martens JH, Brinkman AB, Simmer F, Francoijs KJ, Nebbioso A, Ferrara F, et al. PML-RARalpha/RXR Alters the Epigenetic Landscape in Acute Promyelocytic Leukemia. *Cancer Cell*. 2010 Feb 17;17(2):173-85.
64. Chen Z, Brand NJ, Chen A, Chen SJ, Tong JH, Wang ZY, et al. Fusion between a novel Kruppel-like zinc finger gene and the retinoic acid receptor-alpha locus due to a variant t(11;17) translocation associated with acute promyelocytic leukaemia. *Embo J*. 1993 Mar;12(3):1161-7.
65. Redner RL. Variations on a theme: the alternate translocations in APL. *Leukemia*. 2002 Oct;16(10):1927-32.
66. Yamamoto Y, Tsuzuki S, Tsuzuki M, Handa K, Inaguma Y, Emi N. BCOR as a novel fusion partner of retinoic acid receptor alpha in a t(X;17)(p11;q12) variant of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2010 Nov 18;116(20):4274-83.
67. Won D, Shin SY, Park CJ, Jang S, Chi HS, Lee KH et al. OBFC2A/RARA: a novel fusion gene in variant acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2013 Feb 21;121(8):1432-5.

68. Bernard J, Weil M, Boiron M, Jacquillat C, Flandrin G, Gemon MF. Acute promyelocytic leukemia: results of treatment by daunorubicin. *Blood*. 1973 Apr;41(4):489-96.
69. Flynn P, Miller W, Weisdorf D, Arthur D, Banning R, Branda R. Retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia: In vitro and in vivo observations. *Blood* 62:1211, 1983.
70. Nilsson B. Probable in vivo induction of differentiation by retinoic acid of promyelocytes in acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol* 57:365, 1984.
71. Daenen S, Vellenga E, van Dobbenburgh OA, Halie MR. Retinoic acid as antileukemic therapy in a patient with acute promyelocytic leukemia and Aspergillus pneumonia. *Blood* 67:559, 1986.
72. Fontana JA, Roger JS, Durham JP. The role of 13-cis retinoic acid in the remission induction of a patient with acute promyelocytic leukemia. *Cancer* 57:209, 1986.
73. Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhou L et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1988 Aug;72(2):567-72.
74. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, Archimbaud E, Chomienne C, Link H et al. Effect of all trans-retinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood*. 1993 Dec 1;82(11):3241-9.
75. Fenaux P, Chevret S, Guerci A, Fegueux N, Dombret H, Thomas X et al. Long-term follow-up confirms the benefit of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. European APL group. *Leukemia*. 2000 Aug;14(8):1371-7.
76. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Dombret H, Archimbaud E 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. The European APL Group. *Blood*. 1999 Aug 15;94(4):1192-200.
77. Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, Barbui T, Biondi A, Lo Coco F. Molecular remission in PML/RARa-positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. *Blood* 90:1014, 1997.
78. Kanamaru A, Takemoto Y, Tanimoto M, Asou N, Kuriyama K, Tsubaki K et al. All trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1995 Mar 1;85(5):1202-6.
79. Breitman TR, Collins SJ, Keene BR. Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid. *Blood*. 1981 Jun;57(6):1000-4.
80. Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT, Ballerini P, Berger R, Fenaux P, et al. All-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. Clinical results. *Blood*. 1990 Nov 1;76(9):1704-9.
81. Fenaux P, Chastang C, Chomienne C, Degos L. Tretinoin with chemotherapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia. European APL Group. *Lancet*. 1994 Apr 23;343(8904):1033.

82. Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhou L, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1988 Aug;72(2):567-72.
83. Nasr R, Guillemain MC, Ferhi O, Soilihi H, Peres L, Berthier C, et al. Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells through PML-RARA degradation. *Nat Med*. 2008 Dec;14(12):1333-42.
84. Ablain J, Leiva M, Peres L, Fonsart J, Anthony E, de Thé H. Uncoupling RARA transcriptional activation and degradation clarifies the bases for APL response to therapies. *J Exp Med*. 2013 Apr 8;210(4):647-53.
85. Ablain J, Rice K, Soilihi H, de Reynies A, Minucci S, de Thé H. Activation of a promyelocytic leukemia-tumor protein 53 axis underlies acute promyelocytic leukemia cure. *Nat Med*. 2014 Feb;20(2):167-74.
86. Yoshida H, Kitamura K, Tanaka K, Omura S, Miyazaki T, Hachiya T, et al. Accelerated degradation of PML-retinoic acid receptor alpha (PML-RARA) oncoprotein by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: possible role of the proteasome pathway. *Cancer Res*. 1996 Jul 1;56(13):2945-8.
87. Zhu J, Gianni M, Kopf E, Honore N, Chelbi-Alix M, Koken M, et al. Retinoic acid induces proteasome-dependent degradation of retinoic acid receptor alpha (RARalpha) and oncogenic RARalpha fusion proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Dec 21;96(26):14807-12.
88. Kopf E, Plassat JL, Vivat V, de Thé H, Chambon P, Rochette-Egly C. Dimerization with retinoid X receptors and phosphorylation modulate the retinoic acid-induced degradation of retinoic acid receptors alpha and gamma through the ubiquitin-proteasome pathway. *J Biol Chem*. 2000 Oct 27;275(43):33280-8.
89. Nervi C, Ferrara FF, Fanelli M, Rippo MR, Tomassini B, Ferrucci PF, et al. Caspases mediate retinoic acid-induced degradation of the acute promyelocytic leukemia PML/RARalpha fusion protein. *Blood*. 1998 Oct 1;92(7):2244-51.
90. Nervi C, Ferrara FF, Fanelli M, Rippo MR, Tomassini B, Ferrucci PF, et al. Caspases mediate retinoic acid-induced degradation of the acute promyelocytic leukemia PML/RARalpha fusion protein. *Blood*. 1998 Oct 1;92(7):2244-51.
91. Zhu J, Lallemand-Breitenbach V, de Thé H. Pathways of retinoic acid- or arsenic trioxide-induced PML/RARalpha catabolism, role of oncogene degradation in disease remission. *Oncogene*. 2001 Oct 29;20(49):7257-65.
92. Akagi T, Shih LY, Kato M, Kawamata N, Yamamoto G, Sanada M, et al. Hidden abnormalities and novel classification of t(15;17) acute promyelocytic leukemia (APL) based on genomic alterations. *Blood*. 2009 Feb 19;113(8):1741-8.
93. Karnan S, Tsuzuki S, Kiyoi H, Tagawa H, Ueda R, Seto M, et al. Genomewide array-based comparative genomic hybridization analysis of acute promyelocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006 Apr;45(4):420-5.

94. Koken MH, Linares-Cruz G, Quignon F, Viron A, Chelbi-Alix MK, Sobczak-Thepot J, et al. The PML growth-suppressor has an altered expression in human oncogenesis. *Oncogene*. 1995 Apr 6;10(7):1315-24.
95. Niu C, Yan H, Yu T, Sun HP, Liu JX, Li XS 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 Nov 15;94(10):3315-24.
96. Zheng PZ, Wang KK, Zhang QY, Huang QH, Du YZ, Zhang QH et al. Systems analysis of transcriptome and proteome in retinoic acid/arsenic trioxide-induced cell differentiation/apoptosis of promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 7653–7658.
97. Gianni M, Koken MH, Chelbi-Alix MK, Benoit G, Lanotte M, Chen Z et al. Combined arsenic and retinoic acid treatment enhances differentiation and apoptosis in arsenic-resistant NB4 cells. *Blood* 1998; 91: 4300–4310.
98. Dos Santos GA, Kats L, Pandolfi PP. Synergy against PML-RARa: targeting transcription, proteolysis, differentiation, and self-renewal in acute promyelocytic leukemia. *J Exp Med* 2013; 210: 2793–2802.
99. Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, Gu BW, Li JM, Zhu YM et al. All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Apr 13;101(15):5328-35.
100. Hu J, Liu YF, Wu CF, Xu F, Shen ZX, Zhu YM et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 3;106(9):3342-7.
101. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Collins M, Hertzberg M et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood* 2012; 120: 1570–1580.
102. Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Faderl S, Verstovsek S, Jones D et al. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2006; 107: 3469–3473.
103. Ravandi F, Estey EH, Cortes JE, O'Brien S, Pierce SA, Brandt M et al. Phase II study of all-trans retinoic acid (ATRA), arsenic trioxide (ATO), with or without gemtuzumab ozogamicin (GO) for the frontline therapy of patients with acute promyelocytic leukemia (APL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116: Abstract 1080.
104. Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J. Therapy-related MDS and AML in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2002; 100: 1928–1929, author reply 9.
105. Garcia-Manero G, Kantarjian HM, Kornblau S, Estey E. Therapy-related myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia in patients with acute promyelocytic leukemia (APL). *Leukemia* 2002; 16: 1888.

106. Latagliata R, Petti MC, Fenu S, Mancini M, Spiriti MA, Breccia M et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome-acute myelogenous leukemia in patients treated for acute promyelocytic leukemia: an emerging problem. *Blood* 2002; 99: 822–824.
107. Montesinos P, Gonzalez JD, Gonzalez J, Rayon C, de Lisa E, Amigo ML et al. Therapy-related myeloid neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic Acid and anthracycline-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3872–3879.
108. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 111–121.
109. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M et al. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin Oncol.* 2017 Feb 20;35(6):605-612.
110. Eghtedar A, Rodriguez I, Kantarjian H, O'Brien S, Daver N, Garcia-Manero G et al. Incidence of secondary neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid plus chemotherapy or with all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide. *Leuk Lymphoma.* 2015 May;56(5):1342-5.
111. Vitaliano-Prunier A, Halftermeyer J, Ablain J, de Reynies A, Peres L, Le Bras M, et al. Clearance of PML/RARA-bound promoters suffice to initiate APL differentiation. *Blood.* 2014 Dec 11;124(25):3772-80.
112. Quignon F, Chen Z, de The H. Retinoic acid and arsenic: towards oncogene-targeted treatments of acute promyelocytic leukaemia. *Biochim Biophys Acta.* 1997 Dec 9;1333(3):M53-61.
113. Jeanne M, Lallemand-Breitenbach V, Ferhi O, Koken M, Le Bras M, Duffort S, et al. PML/RARA oxidation and arsenic binding initiate the antileukemia response of As₂O₃. *Cancer Cell.* 2010 Jul 13;18(1):88-98.
114. Sahin U, Ferhi O, Jeanne M, Benhenda S, Berthier C, Jollivet F, et al. Oxidative stress-induced assembly of PML nuclear bodies controls sumoylation of partner proteins. *J Cell Biol.* 2014 Mar 17;204(6):931-45.
115. Lallemand-Breitenbach V, Jeanne M, Benhenda S, Nasr R, Lei M, Peres L, et al. Arsenic degrades PML or PML-RARalpha through a SUMO-triggered RNF4/ubiquitin-mediated pathway. *Nat Cell Biol.* 2008 May;10(5):547-55.
116. Tatham MH, Geoffroy MC, Shen L, Plechanovova A, Hattersley N, Jaffray EG, et al. RNF4 is a poly-SUMO-specific E3 ubiquitin ligase required for arsenic-induced PML degradation. *Nat Cell Biol.* 2008 May;10(5):538-46.
117. Chen GQ, Shi XG, Tang W, Xiong SM, Zhu J, Cai X, et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): I. As₂O₃ exerts dose-dependent dual effects on APL cells. *Blood.* 1997 May 1;89(9):3345-53.

118. Chen GQ, Zhu J, Shi XG, Ni JH, Zhong HJ, Si GY, 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 Aug 1;88(3):1052-61.
119. Lehmann-Che J, Bally C, de The H. Resistance to therapy in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1170-2.
120. Goto E, Tomita A, Hayakawa F, Atsumi A, Kiyoi H, Naoe T. Missense mutations in PML-RARA are critical for the lack of responsiveness to arsenic trioxide treatment. *Blood*. 2011 Aug 11;118(6):1600-9.
121. Zhu HH, Qin YZ, Huang XJ. Resistance to arsenic therapy in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014 May 8;370(19):1864-6.
122. Adès L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, Chevallier P, Lapusan S et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood*. 2010 Mar 4;115(9):1690-6.
123. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Woods WG et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4298-302.
124. Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, Petti MC, Diverio D, Vignetti M et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4716-25.
125. Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, de la Serna J, Parody R et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood*. 2008 Oct 15;112(8):3130-4.
126. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood*. 2010 Jun 24;115(25):5137-46.
127. Rego EM, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Undurraga MS, Uriarte Mdel R, Jacomo RH et al. Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. *Blood*. 2013 Mar 14;121(11):1935-43.
128. Iland HJ, Collins M, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Hertzberg M et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APML4 study: a non-randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2015 Sep;2(9):e357-66.
129. Adès L, Chevret S, Raffoux E, Guerci-Bresler A, Pigneux A, Vey N et al. Long-term follow-up of European APL 2000 trial, evaluating the role of cytarabine combined with ATRA and Daunorubicin in the treatment of nonelderly APL patients. *Am J Hematol*. 2013 Jul;88(7):556-9.

130. de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, Parody R, León A et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood*. 2008 Apr 1;111(7):3395-402.
131. Powell BL, Moser B, Stock W, Gallagher RE, Willman CL, Stone RM et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3751-7.
132. Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, Antunovic P, Deneberg S, Möllgard L et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia*. 2011 Jul;25(7):1128-34.
133. Park JH, Qiao B, Panageas KS, Schymura MJ, Jurcic JG, Rosenblat TL et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood*. 2011 Aug 4;118(5):1248-54.
134. McClellan JS, Kohrt HE, Coutre S, Gotlib JR, Majeti R, Alizadeh AA et al. Treatment advances have not improved the early death rate in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*. 2012 Jan;97(1):133-6.
135. Altman JK, Rademaker A, Cull E, Weitner BB, Ofra Y, Rosenblat TL et al. Administration of ATRA to newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia is delayed contributing to early hemorrhagic death. *Leuk Res*. 2013 Sep;37(9):1004-9.
136. Paulson K, Serebrin A, Lambert P, Bergeron J, Everett J, Kew A et al. Acute promyelocytic leukaemia is characterized by stable incidence and improved survival that is restricted to patients managed in leukaemia referral centres: a pan-Canadian epidemiological study. *Br J Haematol*. 2014 Sep;166(5):660-6.
137. Jácomo RH, Melo RA, Souto FR, de Mattos ER, de Oliveira CT, Fagundes EM et al. Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. *Haematologica*. 2007 Oct;92(10):1431-2.
138. Rashidi A, Riley M, Goldin TA, Sayedian F, Bayerl MG, Aguilera NS et al. Delay in the administration of all-trans retinoic acid and its effects on early mortality in acute promyelocytic leukemia: final results of a multicentric study in the United States. *Leuk Res*. 2014 Sep;38(9):1036-40.
139. Mandelli F, Latagliata R, Avvisati G, et al. Treatment of elderly patients (> or =60 years) with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of the Italian multicenter group GIMEMA with ATRA and idarubicin (AIDA) protocols. *Leukemia* 2003; 17:1085–1090.
140. Sanz MA, Vellenga E, Rayon C, et al. All-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for the treatment of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2004; 104:3490–3493.
141. Ades L, Chevret S, De Botton S, Thomas X, Dombret H, Beve B et al. Outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all trans retinoic acid and chemotherapy in elderly patients: the European group experience. *Leukemia* 2005; 19:230–233.

142. Latagliata R, Breccia M, Fazi P, Vignetti M, Di Raimondo F, Sborgio M et al. GIMEMA AIDA 0493 amended protocol for elderly patients with acute promyelocytic leukaemia. Long-term results and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2011 Sep;154(5):564–8.
143. Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T et al. Long-term outcome and prognostic factors of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. *Cancer Sci* 2012; 103:1974–1978.
144. Lengfelder E, Hofmann WK, Nolte F. Management of elderly patients with acute promyelocytic leukemia: progress and problems. *Ann Hematol* 2013; 92: 1181–1188.
145. Disperati P, Minden MD, Gupta V, Schimmer AD, Schuh AC, Yee KW et al. Acute promyelocytic leukemia in patients aged 70 years and over – a single center experience of unselected patients. *Leuk Lymphoma* 2007; 48:1654–1658.
146. Forghieri F, Luppi M, Morselli M, et al. Acute promyelocytic leukemia in very elderly patients: still a clinical challenge. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50:119–121.
147. Tallman MS. Treatment of elderly adults with acute promyelocytic leukemia: put the pedal to metal. *Leuk Lymphoma* 2009; 50:12–13.
148. Finsinger P, Breccia M, Minotti C, Carosino I, Girmenia C, Chisini M et al. Acute promyelocytic leukemia in patients aged > 70 years: the cure beyond age. *Ann Hematol*. 2015 Feb; 94(2):195–200.
149. Breccia M, Latagliata R, Cannella L, Minotti C, Meloni G, Lo-Coco F. Early hemorrhagic death before starting therapy in acute promyelocytic leukemia: association with high WBC count, late diagnosis and delayed treatment initiation. *Haematologica* 2010; 95: 853–854.
150. Burnett AK, Grimwade D, Solomon E, Wheatley K, Goldstone A. Presenting white blood cell counts and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: results of the randomized MRC trial. *Blood* 1999; 93:4131–4143.
151. Burnett AK, Hills RK, Grimwade D, Jovanovic JV, Craig J, McMullin MF et al. Inclusion of chemotherapy in addition to anthracycline in the treatment of acute promyelocytic leukaemia does not improve outcomes: results of the MRC AML15 Trial. *Leukemia* 2013; 27:843–851.
152. Lengfelder E, Haferlach C, Saussele S, Haferlach T, Schultheis B, Schnittger S et al. High dose ara-C in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term results of the German AMLCG. *Leukemia* 2009; 23:2248–2258.
153. Lengfelder E, Hanfstein B, Haferlach C, Braess J, Krug U, Spiekermann K et al. Outcome of elderly patients with acute promyelocytic leukemia: results of the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *Ann Hematol* 2013; 92:41–52.
154. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell R. The ‘retinoic acid syndrome’ in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1992; 117: 292.

155. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* 2009; 113:775.
156. Vahdat L, Maslak P, Miller WH Jr, Eardley A, Heller G, Scheinberg DA et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RAR-alpha isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood*. 1994;84:3843–3849.
157. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood*. 2000;95:90–95.
158. Camacho LH, Soignet SL, Chanel S, Ho R, Heller G, Scheinberg DA et al. Leukocytosis and the retinoic acid syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *J Clin Oncol* 2000; 18:2620.
159. Cortes JE, Kantarjian H, O'Brien S, Robertson LE, Koller C, Hirsh-Ginsberg C et al. All-trans retinoic acid followed by chemotherapy for salvage of refractory or relapsed acute promyelocytic leukemia. *Cancer*. 1994 Jun 15;73(12):2946-52.
160. Avvisati G, Lo Coco F, Diverio D, Falda M, Ferrara F, Lazzarino M et al. AIDA (all-trans retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) pilot study. *Blood*. 1996 Aug 15;88(4):1390-8.
161. Frankel SR, Eardley A, Heller G, Berman E, Miller WH Jr, Dmitrovsky E et al. All-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. Results of the New York Study. *Ann Intern Med*. 1994 Feb 15;120(4):278-86.
162. Nicolls MR, Terada LS, Tuder RM, Prindiville SA, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying pulmonary capillaritis in the retinoic acid syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Oct;158(4):1302-5.
163. Luesink M, Pennings JL, Wissink WM, Linssen PC, Muus P, Pfundt R et al. Chemokine induction by all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia: triggering the differentiation syndrome. *Blood*. 2009 Dec 24;114(27):5512-21.
164. De Botton S, Dombret H, Sanz M, Miguel JS, Caillet D, Zittoun R et al. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood*. 1998 Oct 15;92(8):2712-8.
165. de Botton S, Chevret S, Coiteux V, Dombret H, Sanz M, San Miguel J et al. Early onset of chemotherapy can reduce the incidence of ATRA syndrome in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) with low white blood cell counts: results from APL 93 trial. *Leukemia*. 2003 Feb;17(2):339-42.
166. Wiley JS, Firkin FC. Reduction of pulmonary toxicity by prednisolone prophylaxis during all-trans retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia. Australian Leukaemia Study Group. *Leukemia*. 1995;9:774–778.

167. Jeddi R, Ghédira H, Mnif S, Gouider E, Fenaux P, Meddeb B. High body mass index is an independent predictor of differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res.* 2010 Apr;34(4):545-7.
168. Daly PA, Schiffer CA, Wiernik PH. Acute promyelocytic leukemia—clinical management in 15 patients. *Am J Hematol* 1980;8:347–359.
169. Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand* 1957;159:189–194.
170. Kantarjian HM, Keating MJ, Walters RS, Estey EH, McCredie KB, Smith TL et al. Acute promyelocytic leukemia. M.D. Anderson Hospital experience. *Am J Med.* 1986 May;80(5):789-97.
171. Cordonnier C, Vernant JP, Brun B, Heilmann MG, Kuentz M, Bierling P et al. Acute promyelocytic leukemia in 57 previously untreated patients. *Cancer.* 1985 Jan 1;55(1):18-25.
172. Petti MC, Avvisati G, Amadori S, Baccarani M, Guarini AR, Papa G et al. Acute promyelocytic leukemia: clinical aspects and results of treatment in 62 patients. *Haematologica.* 1987 Mar-Apr;72(2):151-5.
173. Stone RM, Maguire M, Goldberg MA, Antin JH, Rosenthal DS, Mayer RJ. Complete remission in acute promyelocytic leukemia despite persistence of abnormal bone marrow promyelocytes during induction therapy: experience in 34 patients. *Blood.* 1988 Mar;71(3):690-6.
174. Stein E, McMahan B, Kwaan H, Altman JK, Frankfurt O, Tallman MS. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22(1):153-163.
175. Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2012;156(1):24-36.
176. Dombret H, Scrobohaci ML, Ghorra P, Zini JM, Daniel MT, Castaigne S et al. Coagulation disorders associated with acute promyelocytic leukemia: corrective effect of all-trans retinoic acid treatment. *Leukemia.* 1993 Jan;7(1):2-9.
177. Watanabe R, Murata M, Takayama N, Tokuhira M, Kizaki M, Okamoto S et al. Long-term follow-up of hemostatic molecular markers during remission induction therapy with all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. Keio Hematology-Oncology Cooperative Study Group (KHOCS). *Thromb Haemost.* 1997 Apr;77(4):641-5.
178. Tallman MS, Lefèbvre P, Baine RM, Shoji M, Cohen I, Green D et al. Effects of all-trans retinoic acid or chemotherapy on the molecular regulation of systemic blood coagulation and fibrinolysis in patients with acute promyelocytic leukemia. *J Thromb Haemost.* 2004 Aug;2(8):1341-50.
179. Falanga A, Alessio MG, Donati MB, Barbui T. A new procoagulant in acute leukemia. *Blood* 1988 71:870-875.
180. Falanga A, Iacoviello L, Evangelista V, Belotti D, Consonni R, D'Orazio A et al. Loss of blast cell procoagulant activity and improvement of hemostatic variables in patients with acute promyelocytic leukemia administered all-trans-retinoic acid. *Blood.* 1995 Aug 1;86(3):1072-81.

181. Edwards RL, Brande W. Procoagulant activity of the VX2 carcinoma: tissue factor activity is expressed by tumor cells. *Clin Res* 1989;37:466A.
182. Andoh K, Sadakata H, Uchiyama T, Narahara N, Tanaka H, Kobayashi N et al. One-stage method for assay of tissue factor activity of leukemic cell with special reference to disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol*. 1990 May;93(5):679-84.
183. Falanga A, Rickles FR. Pathogenesis and management of the bleeding diathesis in acute promyelocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2003. 16(3): 463-82.
184. Nawroth PP, Handlet D, Esmon CT, Stern D. Interleukin-1 induces endothelial cell procoagulant while suppressing cell surface anticoagulant activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:3460–3464.
185. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Fiers W, Cotran RS, Gimbrone MA Jr. Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 Jun;83(12):4533-7.
186. Schorer AE, Kaplan ME, Rao GH, Moldow CF. Interleukin 1 stimulates endothelial cell tissue factor production and expression by a prostaglandin-independent mechanism. *Thromb Haemost*. 1986;56:256–9.
187. Schleef RR, Bevilacqua MP, Sawdey M, Gimbrone MA Jr, Loskutoff DJ. Cytokine activation of vascular endothelium. Effects on tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor. *J Biol Chem*. 1988;263:5797–803.
188. Ikezoe T. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin. *Int J Hematol*. 2014 Jul;100(1):27-37.
189. Mantovani A, Bussolino F, Dejana E. Cytokine regulation of endothelial cell function. *FASEB Journal* 1992; 6, 2591–2599.
190. Luesink M, Pennings JL, Wissink WM, Linssen PC, Muus P, Pfundt R et al. Chemokine induction by all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia: triggering the differentiation syndrome. *Blood* 2009; 114, 5512–5521.
191. Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5:31–41.
192. Shindo M, Ikuta K, Addo L, Ito S, Fujiya M, Torimoto Y et al. Successful control of disseminated intravascular coagulation by recombinant thrombomodulin during arsenic trioxide treatment in relapsed patient with acute promyelocytic leukemia. *Case Rep Hematol*. 2012;2012:908196.

193. Kawano N, Kuriyama T, Yoshida S, Yamashita K, Ochiai H, Nakazaki S et al. Clinical features and treatment outcomes of six patients with disseminated intravascular coagulation resulting from acute promyelocytic leukemia and treated with recombinant human soluble thrombomodulin at a single institution. *Intern Med.* 2013;52:55–62.
194. Ikezoe T, Takeuchi A, Taniguchi A, Togitani K, Yokoyama A. Recombinant human soluble thrombomodulin counteracts capillary leakage associated with engraftment syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:616–8.
195. Ikezoe T, Togitani K, Komatsu N, Isaka M, Yokoyama A. Successful treatment of sinusoidal obstructive syndrome after hematopoietic stem cell transplantation with recombinant human soluble thrombomodulin. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45: 783–5.
196. Zhu, J., et al., Tissue factors on acute promyelocytic leukemia and endothelial cells are differently regulated by retinoic acid, arsenic trioxide and chemotherapeutic agents. *Leukemia*, 1999. 13(7): 1062-70.
197. Greeno EW, Bach R, Moldow C. Apoptosis is associated with increased cell surface tissue factor procoagulant activity. *Lab Invest* 1996;75:281–289
198. Casciola-Rosen L, Rosen A, Petri M, Schlissel M. Surface blebs on apoptotic cells are sites of enhanced procoagulant activity—implications for coagulation events and antigenic spread in systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:1624–1629
199. Flynn PD, Byrne C, Baglin T, Weissberg P, Bennett M. Thrombin generation by apoptotic vascular smooth muscle cells. *Blood* 1997;89:4378–4384.
200. Kwaan H, Parmar S, Wang J. Pathogenesis of increased risk of thrombosis in cancer. *Semin Thromb Hemost* 2003;29: 283–290.
201. Zhou J, Shi J, Hou J, Cao F, Zhang Y, Rasmussen JT et al. Phosphatidylserine exposure and procoagulant activity in acute promyelocytic leukemia. *J Thromb Haemost*, 2010. 8(4): 773-82.
202. Kini AR, Peterson LC, Tallman MS, Lingen MW. Angiogenesis in acute promyelocytic leukemia: induction by vascular endothelial growth factor and inhibition by all-trans retinoic acid. *Blood* 2001;97:3919–3924.
203. Alimoghaddam K, Sharifabrizi A, Tavangar SM, Sanaat Z, Rostami S, Jahani M et al. Anti-leukemic and anti-angiogenesis efficacy of arsenic trioxide in new cases of acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2006 Jan;47(1):81-8.
204. Conese M, Montemurro P, Fumarulo R, Giordano D, Riccardi S, Colucci M et al. Inhibitory effect of retinoids on the generation of procoagulant activity by blood mononuclear phagocytes. *Thromb Haemost.* 1991 Dec 2;66(6):662-5.
205. Van Aalderen MC, Trappenburg MC, Van Schilfgaarde M, Molenaar PJ, Ten Cate H, Terpstra WE et al. Procoagulant myeloblast-derived microparticles in AML patients: changes in numbers and thrombin generation potential during chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2011 Jan;9(1):223-6.

206. Kwaan HC, Rego EM. Role of microparticles in the hemostatic dysfunction in acute promyelocytic leukemia. *Semin Thromb Hemost*, 2010. 36(8): 917-24.
207. Bennett B, Booth NA, Croll A, Dawson AA. The bleeding disorder in acute promyelocytic leukemia: fibrinolysis due to u-PA rather than defibrination. *Br J Haematol* 1989;71:511–517.
208. Sakata Y, Murakami T, Noro A, Mori K, Matsuda M. The specific activity of plasminogen activator inhibitor-1 in disseminated intravascular coagulation with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1991;77:1949–1957.
209. Dombret H, Scrobohaci ML, Daniel MT, Mielcía JM, Castaigne S, Chomienne C et al. In vivo thrombin and plasmin activities in patients with acute promyelocytic leukemia (APL): effect of all-trans retinoic acid (ATRA) therapy. *Leukemia* 1995;9:19–24.
210. Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT, McLaughlin MA, Lev EA, Hajjar KA. Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leucemia. *N Engl J Med*. 1999;340(13):994-1004.
211. Brownstein C, Deora AB, Jacovina AT, Weintraub R, Gertier M, Khan KM et al. Annexin II mediates plasminogen-dependent matrix invasion by human monocytes: enhanced expression by macrophages. *Blood* 2004;103:317–324.
212. Kwaan H, Wang J, Weiss I. Expression of receptors for plasminogen activators on endothelial cell surface depends on their origin. *J Thromb Haemost* 2004;2:306–312.
213. Jácomo RH, Santana-Lemos BA, Lima AS, Assis PA, Lange AP, Figueiredo-Pontes LL et al. Methionine-induced hyperhomocysteinemia reverts fibrinolytic pathway activation in a murine model of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2012;120(1):207-213.
214. Schmidt W, Egbring R, Havemann K. Effect of elastase-like and chymotrypsin-like neutral proteases from human granulocytes on isolated clotting factors. *Thromb Res* 1975;6:315–329.
215. Federici AB, Falanga A, Lattuada A, Di Rocco N, Barbui T, Mannucci PM. Proteolysis of von Willebrand factor is decreased in acute promyelocytic leukemia by treatment with all-trans retinoic acid. *Br J Haematol* 1996;92:733–739.
216. Federici AB, D'amico EA. The role of von Willebrand factor in the hemostatic defect of acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1998;31:491–499.
217. Zhang X, Zhou H, Wang J, Yang L, Hu Y, Shen G et al. Arsenic trioxide, retinoic acid and Ara-c regulated the expression of annexin-II on the surface of APL cells, a novel co-receptor for plasminogen/tissue plasminogen activator. *Thromb Res* 2002;106:63–70.
218. Olwill SA, McGlynn H, Gilmore WS, Alexander HD. All trans retinoic acid-induced downregulation of annexin-II expression in myeloid leukemia cell lines is not confined to acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol* 2005;131:258–264.
219. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Breccia M, Gallo E, Rambaldi A et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood*, 2010. 116(17):3171-9.

220. Tallman MS. Updates on the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2010. 8(2): 89-90.
221. Rodeghiero F, Avvisati G, Castaman G, Barbui T, Mandelli F. Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood*, 1990. 75(11): 2112-7.
222. Falanga A, Marchetti M, Barbui T, C. Wayne Smith. Pathogenesis of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: the role of neutrophils. *Semin Hematol*, 2005. 42(4): 239-47.
223. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. The management of bleeding and thrombosis in acute leukemia and chronic myeloproliferative disorders. 7th ed. L.T. In: Henderson ES, Graves MF editors, *Leukemia*. 2001, WB Saunders Company. 263-82.
224. Falanga A, Donati MB. Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy. *Int J Hematol*, 2001. 73(2): 137-44.
225. Sanz MA, Martín G, González M, León A, Rayón C, Rivas C et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*. 2004 Feb 15;103(4):1237-43.
226. Hashimoto S, Koike T, Tatewaki W, Seki Y, Sato N, Azegami T et al. Fatal thromboembolism in acute promyelocytic leukemia during all-trans retinoic acid therapy combined with antifibrinolytic therapy for prophylaxis of hemorrhage. *Leukemia*. 1994 Jul;8(7):1113-5.
227. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. The impact of all-transretinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998;91:3093–102.
228. Estey E, Thall PF, Pierce S, Kantarjian H, Keating M. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia without cytarabine. *J Clin Oncol* 1997;15:483–90.
229. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:1021–8.
230. Sanz MA, Martín G, Rayón C, Esteve J, González M, Díaz-Mediavilla J et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood*. 1999 Nov 1;94(9):3015-21.
231. Di Bona E, Avvisati G, Castaman G, Luce Vegna M, De Sanctis V, Rodeghiero F et al. Early haemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with or without all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2000; 108: 689–695.
232. Lengfelder E, Reichert A, Schoch C, et al. Double induction strategy including high dose cytarabine in combination with all-trans retinoic acid: effects in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. German AML Cooperative Group. *Leukemia* 2000;14:1362–70.

233. Asou N, Adachi K, Tamura U, Kanamaru A, Kageyama S, Hiraoka A et al. Analysis of prognostic factors in newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia: the APL92 study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). *Cancer Chemother Pharmacol* 2001;48(Suppl 1):S65–71
234. Schlenk RF, Germing U, Hartmann F, Glasmacher A, Fischer JT, del Valle y Fuentes F et al. High-dose cytarabine and mitoxantrone in consolidation therapy for acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2005;19:978–83.
235. Yanada M, Matsushita T, Asou N, Kishimoto Y, Tsuzuki M, Maeda Y et al. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome. *Eur J Haematol.* 2007 Mar;78(3):213-9.
236. Avvisati G, Mandelli F, Petti MC, Vegna ML, Spadea A, Liso V et al. Idarubicin (4-demethoxydaunorubicin) as single agent for remission induction of previously untreated acute promyelocytic leukemia: a pilot study of the Italian cooperative group GIMEMA. *Eur J Haematol.* 1990 Apr;44(4):257-60.
237. Rotoli, B. (1992) The GIMEMA protocol LAP (0389) for the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL). Preliminary results. Proceedings of the 24th Congress of the International Society of Hematology (Abstract). *British Journal of Haematology*, 221, 842.
238. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2009; 113: 4179–4187.
239. Sanz MA, Montesinos P. Open issues on bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2010; 125 (Suppl 2):S51–S54.
240. Percy C SK, Whelan S, Parkin DM, Jack A, Fritz A. *International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)*. 3rd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
241. Falini B, Flenghi L, Fagioli M, Lo Coco F, Cordone I, Diverio D et al. Immunocytochemical diagnosis of acute promyelocytic leukemia (M3) with the monoclonal antibody PG-M3 (anti-PML). *Blood.* 1997 Nov 15;90(10):4046-53.
242. Santos FL, Dore AI, Lima AS, Garcia AB, Zago MA, Rizzatti EG et al. Hematological features and expression profile of myeloid antigens of acute promyelocytic leukemia patients: analysis of prognostic factors for development of the retinoic acid syndrome. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2004 Jul-Sep;50(3):286-92.
243. Adès L, Sanz MA, Chevret S, Montesinos P, Chevallier P, Raffoux E et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood.* 2008 Feb 1;111(3):1078-84.
244. Ribeiro RC, Rego E. Management of APL in developing countries: epidemiology, challenges and opportunities for international collaboration. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2006;2006(1):162-168.

Early death in acute promyelocytic leukemia (APL) in French centers: a multicenter study in 399 patients

Leukemia (2014) **28**, 2422–2424; doi:10.1038/leu.2014.240

In the past two decades, the combination of all-*trans* retinoic acid (ATRA) and anthracycline-based chemotherapy (CT) has improved the outcome of acute promyelocytic leukemia (APL) compared with CT alone. This has been achieved by reducing the incidence of relapse and increasing the complete remission (CR) rate, the latter through almost disappearance of cases of resistant leukemia and, in most studies, by reducing the frequency of early deaths.^{1–4} In recent APL clinical trials, CR ranging from 90 to 95% have been reported, almost all failures resulting from early death (ED), mainly caused by bleeding, sepsis or differentiation syndrome (DS).^{5,6} Some recent studies have, however, reported ED rates as high as 15–30% in newly diagnosed APL when patients not included in clinical trials were analyzed together with protocol patients. In addition, when assessed in the United States SEER database,⁷ ED did not seem to have much improved between 1977 and 2007, in spite of the advent of ATRA treatment.

We retrospectively analyzed the incidence and causes of ED in APL in 17 French centers over a 5-year period (December 2006 to December 2011) included or not in APL 2006 trial, the only active French APL trial during that period. Diagnosis of APL was made on a morphological basis, and had to be confirmed by presence of t(15;17) translocation and/or promyelocytic leukemia gene-retinoic acid receptor alpha gene rearrangement. Every effort was made to collect all APL cases that presented during the 5-year period of analysis but was not included in APL 2006 by checking all APL diagnoses made in the hematology, cytogenetic and molecular laboratories of the institution, and by including patients admitted directly to the hospital intensive care unit (ICU) or to clinical departments of the hospital other than that of hematology to avoid any bias.

In APL 2006 trial, patients aged < 70 years received an ATRA plus CT induction course consisting of ATRA 45 mg/m²/d until hematological CR and idarubicin 12 mg/m²/d for 3 days plus aracytin (AraC) 200 mg/m²/d for 7 days. Patients achieving CR were then randomized to consolidation cycles with or without arsenic trioxide (ATO), and to maintenance treatment. Patients aged > 70 years received a regimen combining ATRA, ATO and attenuated chemotherapy cycles. Patients not included in APL 2006 generally received ATRA combined with an induction CT regimen similar to that of APL 2006 trial. For each patient, intervals between first blood count, hospital admission and ATRA onset were particularly analyzed. ED was defined as death within 30 days of admission, irrespective of its cause.

As shown in Table 1, 399 cases of newly diagnosed APL were diagnosed between December 2006 and December 2011 in the 17 participating centers. Females accounted for 48% of the patients (193 F/206 M) and median age was 51 years (16–87). Thirty-six (9%) patients were older than 75 years and 105 (26%) older than 65 years. White blood cell (WBC) count < 10 000/mm³ (standard-risk APL) was observed in 73% of patients and 27% had WBC > 10 000/mm³ (high-risk APL). In all, 274 patients (68.7%) were included in APL 2006 trial and 125 (31.3%) were not included. Reasons for non-inclusion in APL 2006 trial were: 29 (7.3%) patients refusing or unable to give consent, 20 (5%) initial admissions in ICU, 20 (5%) older age (median age in those patients was 82.5 years, range 71–87) and/or comorbidities, 9 (2.3%)

previous cancers, 11 (2.7%) contraindications to anthracyclines, 5 (1.4%) other exclusion criteria (pregnancy, HIV and poor socioeconomic conditions), 6 (1%) rapid deaths before ATRA onset and 25 (6.3%) unknown reasons. Patients not included in APL 2006 trial were characterized by older age (median 62 vs 47 years, $P=0.0001$) but a similar proportion of high-risk patients (30% vs 25%, $P=0.39$), whereas there were no significant differences for other baseline characteristics. Twenty of the 36 (55.5%) patients aged ≥ 75 years and 20 of the 32 (62.5%) patients initially admitted in ICU were not included in APL 2006 trial.

Median interval from first abnormal blood count to ATRA onset was 1 day (Q1–Q3: 0–3), and < 1 day, 1 day and > 1 day in 28%, 26% and 46% of the patients, respectively. Similarly, median interval from hospitalization to ATRA onset was < 1 day (Q1–Q3: 0–1) and < 1 day, 1 day and > 1 day in 51%, 24% and 25% of the patients, respectively. Finally, median interval from bone marrow aspirate to ATRA onset was also < 1 day (Q1–Q3: 0–1) and was < 1 day, 1 day and > 1 day in 68%, 17% and 15% of the patients, respectively.

In patients not included in APL trial, 90 (72%) received ATRA plus anthracycline-based CT; 26 (24.2%) received ATRA plus non-anthracycline-based CT; 4 (3.2%) received ATRA plus ATO, 3 (2.6%) received ATRA plus AraC and ATO, and 15 (12%) received ATRA alone. The remaining nine non-included patients (7%) died without having received any treatment. Median age of those nine patients was 72 years and five had baseline WBC > 10 000/mm³. In two of them, aged 71 and 84 years, attending physicians decided not to start treatment owing to major comorbidities, whereas one, aged 87, refused treatment. Of the remaining six patients, three were initially admitted in ICU, and all six died within 24 h of their admission, mainly due to central nervous system (CNS) bleeding.

CR was achieved in 362/399 (90.4%) of the patients, 9 patients died before treatment onset, 1 patient had resistant leukemia and 27 patients (6.9%) had ED after treatment onset. Causes of ED included DS ($n=4$), CNS bleeding ($n=11$, including 5 patients who died before treatment), sepsis ($n=7$), myocardial infarction ($n=2$), multiple organ failure ($n=5$) and uncertain ($n=7$). After exclusion of patients who died before receiving ATRA, ED was seen in 2.5% of patients included in APL 2006 trial and 17% of non-protocol patients ($P<0.0001$). Other prognostic factors of ED were older age ($P=0.005$) and initial admission in ICU ($P<10^{-4}$), whereas high WBC ($P=0.155$) count had no significant impact.

None of the three intervals analyzed here (from first abnormal blood count, from hospitalization and from bone marrow aspirate to ATRA onset) had any influence on the ED rate. Moreover, 20 (64.5%) of the 31 patients admitted directly in ICU, 30 (83%) of the 36 patients aged 75 or greater, and 93 (86%) of the 108 high-risk patients achieved CR. Twenty-nine patients had prolonged intervals (≥ 5 days) from hospitalization to ATRA onset, including three high-risk patients. Three of them, all with standard-risk APL at baseline, had ED.

Thus, in our series, the ED rate was 9.6%, and appeared lower than the 17–29% ED rates reported in several recent studies where protocol and non-protocol APL patients were included^{7–12} (Table 2). Our results were closer to the 11% ED rate reported in another similar study.¹⁰ Reasons to explain those differences are uncertain. One would tend to attribute our relatively low ED rate

Accepted article preview online 21 August 2014; advance online publication, 16 September 2014

Patient characteristics	n (%)
<i>n</i>	399
Median age, years (Q1–Q3) ^a	51 (37–66)
Age > 65 years	105 (26%)
Age > 75 years	36 (9%)
Male gender	206 (51.6%)
WBC > 10 G/l (high-risk APL)	27%
<i>Hospital department of first admission</i>	
Hematology	77%
Medicine	13%
Surgery	2%
ICU	8%

Abbreviations: APL, acute promyelocytic leukemia; ICU, intensive care unit; Q, quartile; WBC, white blood cell. ^aQ1–Q3, 25–75%.

	Number of patients	Period	Early death rate (%)
Swedish Registry ⁸	105	1997–2006	29
SEER (US database) ⁷	1400	1992–2007	17.3
Stanford University ⁹	70	1997–2009	26
Chicago, New York and Haifa ^{10a}	204	1992–2009	11
Canadian Cancer Registry ¹²	399	1993–2007	21.8

^aHaifa: Rambam Medical Center (Northern Israel's largest hospital and a tertiary referral center); Chicago: Northwestern University (University medical center) and John J Stroger Hospital of Cook County (Public Hospital); New York: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Free-standing cancer center).

to the fact that a large majority of patients were very rapidly admitted, and that ATRA was rapidly started, as soon as APL was suspected by bone marrow morphology: 51% of our patients received ATRA on the day of admission, 68% received ATRA on the day bone marrow aspirate was done and only 25% received ATRA > 1 day after admission. Altman *et al.*¹⁰ reported that the percentage of ED secondary to bleeding increased significantly when the onset of ATRA was delayed beyond the day APL was suspected. In our study, we found no significant difference between patients who experienced ED and those who achieved CR when analyzing intervals from hospital admission to ATRA onset, but the number of patients with delay in treatment onset was quite small. Also of note was the fact that, in our report, all patients were diagnosed and treated after 2006, whereas the five previous reports analyzing EDs in APL included patients often diagnosed in the 1990s, when the importance of rapid onset of ATRA treatment was possibly less appreciated. Moreover, in a recent Canadian study, ED rate improved over time, suggesting that the importance of rapid treatment was less appreciated in the 1990s.¹²

In the present report, 31.3% of the patients were not included in the current French national trial, mainly owing to older age, comorbidities, direct admission in ICU and rapid death. Although the proportion of patients included in clinical trials was probably lower in the other reports, this number was available only in the Stanford University experience (10 of the 70 patients included in a clinical trial).⁹ Not unexpectedly, the outcome of non-protocol patients was significantly poorer than that of patients included in the trial (82% vs 97.5% CR). This was largely attributable to the higher incidence of ED seen in patients older than 75 and patients

with direct admission to ICU. Older age was found to be a prognostic factor of ED in all previously published APL series.^{7–10} Nevertheless, the CR rate of 83% in elderly patients remains quite high. As APL is not associated with a higher relapse risk in elderly patients, avoiding ED is a priority in that age group. Likewise, the CR rate of 64.5% observed in APL patients initially admitted to the ICU is rather high.

Although we probably captured all APL cases admitted in the 17 centers analyzed in this report, which were the largest centers treating APL patients in France, we cannot be certain that the proportion of patients included in APL 2006 trial was similar in other smaller French centers. In those centers, a potential higher proportion of non-protocol patients could potentially contribute to a higher ED rate. One could also argue that we overlooked some possible APL deaths occurring before reaching a hematology department. However, evaluating the number of those potential cases will always remain difficult, as those patients precisely do not reach specialized centers able to make a definite diagnosis of APL.

Thus, we found that, in large French centers, APL patients are generally rapidly admitted to the hospital where ATRA is rapidly started on the basis of morphological diagnosis. This may have contributed to the relatively low rate of ED (9.6%) observed. Avoiding ED in APL is particularly crucial given the low relapse rate now observed, even in high-risk patients.¹¹ Whether substitution of ATRA–ATO regimens for ATRA–chemotherapy regimens, at least in standard-risk APL, will further reduce the ED rate, will have to be confirmed.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

XT, CR, NV, JD, ED, PH, DB, J-BM, AS, CM, CP, PB, J-PM, MH-B, NF, ER and HD provided the data. RR collected the data. LD, PF and LA designed the research. RR, PF and LA wrote the paper. LA analyzed the data.

R Rahmé¹, X Thomas², C Recher³, N Vey⁴, J Delaunay⁵, E Deconinck⁶, P Hirsch⁷, D Bordessoule⁸, J-B Micol⁹, A Stamatoullas¹⁰, C Mariette¹¹, C Pautas¹², P Bories¹³, J-P Marolleau¹⁴, M Hunault-Berger¹⁵, N Fegueux¹⁶, E Raffoux¹⁷, H Dombret¹⁷, L Degos¹⁷, P Fenaux¹ and L Adès¹

¹Service d'Hématologie Senior, Hôpital Saint Louis, Université Paris 7, Paris, France;

²Department of Hematology, Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon, France;

³Hematology, CHU Purpan, University of Toulouse, Toulouse, France;

⁴Hematology Department, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France;

⁵Service d'Hématologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France;

⁶Hematology, CHU Besançon, Besançon, France;

⁷Service d'Hématologie Clinique, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris, France;

⁸CHU Limoges, Service d'Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire, Limoges, France;

⁹Hematology, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France;

¹⁰Hematology Department, Centre Henri Becquerel, Rouen, France;

¹¹Onco-Hématologie, CHU Grenoble, Grenoble, France;

¹²Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Université Paris 12, Créteil, France;

¹³CHU Hautepierre, Université Strasbourg, Strasbourg, France;

¹⁴Hématologie, Hopital Sud, CHU Amiens, Amiens, France;

¹⁵CHU Angers, Angers, France;

¹⁶CHU Montpellier, Montpellier, France and

¹⁷Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Université Paris 7, Paris, France

E-Mail: Lionel.ades@sls.aphp.fr

REFERENCES

- 1 Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A *et al*. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997; **337**: 1021–1028.
- 2 Ades L, Chevret S, Raffoux E, de Botton S, Guerci A, Pigneux A *et al*. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 5703–5710.
- 3 Sanz MA, Montesinos P, Rayon C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G *et al*. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010; **115**: 5137–5146.
- 4 Lo Coco F, Awisati G, Vignetti M, Fioritoni G, Liso V, Ferrara F *et al*. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation: results of the AIDA-2000 Trial of the Italian GIMEMA Group. *blood* 2004; **104**: 392.
- 5 Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, Rayon C, Parody R, de la Serna J *et al*. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-transretinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome and prognostic factors. *Blood* 2008; **113**: 775–783.
- 6 De Botton S, Dombret H, Sanz M, Miguel JS, Caillot D, Zittoun R *et al*. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *The European APL Group. Blood* 1998; **92**: 2712–2718.
- 7 Park JH, Qiao B, Panageas KS, Schymura MJ, Jurcic JG, Rosenblat TL *et al*. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood* 2011; **118**: 1248–1254.
- 8 Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, Antunovic P, Deneberg S, Møllgaard L *et al*. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia* 2011; **25**: 1128–1134.
- 9 McClellan JS, Kohrt HE, Coutre S, Gotlib JR, Majeti R, Alizadeh AA *et al*. Treatment advances have not improved the early death rate in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2012; **97**: 133–136.
- 10 Altman JK, Rademaker A, Cull E, Weitner BB, Ofra Y, Rosenblat TL *et al*. Administration of ATRA to newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia is delayed contributing to early hemorrhagic death. *Leuk Res* 2013; **37**: 1004–1009.
- 11 Kelaidi C, Chevret S, De Botton S, Raffoux E, Guerci A, Thomas X *et al*. Improved outcome of acute promyelocytic leukemia with high WBC counts over the last 15 years: the European APL Group experience. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 2668–2676.
- 12 Paulson K, Serebrin A, Lambert P, Bergeron J, Seftel Met *et al*. Acute promyelocytic leukaemia is characterized by stable incidence and improved survival that is restricted to patients managed in leukaemia referral centres: a pan-Canadian epidemiological study. *Br J Haematol* 2014; **166**: 660–666.

Rahmé R, Thomas X, Recher C, Vey N, Delaunay J, Deconinck E, Hirsch P, Bordessoule D, Micol JB, Stamatoullas A, Mariette C, Pautas C, Bories P, Marolleau JP, Hunault-Berger M, Fegueux N, Raffoux E, Dombret H, Degos L, Fenaux P, Adès L. **Early death in acute promyelocytic leukemia (APL) in French centers: a multicenter study in 399 patients.** *Leukemia*. 2014 Dec;28(12):2422-4.

Titre : Mortalité précoce dans la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) en France : étude multicentrique portant sur 399 patients

Résumé : Dans les essais cliniques récents des LAP nouvellement diagnostiquées, les taux de rémission complète (RC) étaient entre 90 et 95% alors que des taux de mortalité précoce de l'ordre de 15 à 30% étaient rapportés quand les patients non protocolaires étaient analysés. Nous avons étudié de manière rétrospective l'incidence de mortalité précoce des LAP dans 17 centres français entre décembre 2006 et décembre 2011 en analysant 399 patients inclus ou non dans l'essai APL 2006. 68,7% étaient inclus dans l'essai. 362 (90,4%) patients ont obtenu une RC. La mortalité précoce était de 2,5% chez les patients protocolaires et de 17% chez les non protocolaires ($p < 0,0001$). Le délai médian entre l'admission hospitalière et l'initiation de l'ATRA était inférieur à un jour. Les délais n'étaient pas différents entre les deux groupes de patients. L'incidence de mortalité précoce globale (9%) dans notre étude paraît inférieure aux résultats publiés récemment.

Mots clés : Leucémie aiguë promyélocytaire, LAP, mortalité précoce

Title: Early Death in Acute Promyelocytic Leukemia (APL) in French centers: A Multicenter Study in 399 Patients

Abstract: In recent trials in newly diagnosed APL, the CR rate ranged from 90 to 95%, whereas early death (ED) rate was as high as 15 to 30% when non protocol patients (pts) were analyzed. We retrospectively assessed the incidence of ED in APL in 17 french centers between December 2006 and December 2011 in 399 pts included or not in APL 2006 trial. Intervals between first blood count, hospital admission and ATRA onset were assessed. 68.7% of pts were included in the trial. 362 (90.4%) achieved CR. ED was seen in 2.5% of pts included in the trial and 17% of non protocol pts ($p < 0.0001$). Median interval from admission to ATRA onset was less than one day; no significant difference was found for the intervals analyzed between pts included and not included in the trial. The overall ED rate (9%) in our study appears inferior to those published in several recent studies.

Keywords: Acute promyelocytic leukemia, APL, early death

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**