



Évaluation du traitement par trioxyde d'arsenic dans la prise en charge des leucémies aiguës promyélocytaires de l'enfant : tolérance et devenir

Emmanuel Garcia Spezza

► To cite this version:

Emmanuel Garcia Spezza. Évaluation du traitement par trioxyde d'arsenic dans la prise en charge des leucémies aiguës promyélocytaires de l'enfant : tolérance et devenir. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01911130

HAL Id: dumas-01911130

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01911130>

Submitted on 2 Nov 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.

UNIVERSITE DE LA REUNION

U.F.R. SANTÉ

Année 2018

Thèse n°2018LARE013M

THESE

**Pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Discipline : PEDIATRIE

Présentée et soutenue publiquement par

Emmanuel GARCIA SPEZZA

Né le 15 Novembre 1989 à Marseille

Le Lundi 8 Octobre 2018

A Saint Pierre, Ile de La Réunion

**EVALUATION DU TRAITEMENT PAR TRIOXYDE
D'ARSENIC DANS LA PRISE EN CHARGE DE LEUCEMIES
AIGUES PROMYELOCYTAIRES DE L'ENFANT,
TOLERANCE ET DEVENIR.**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Stéphane DUCASSOU

JURY

Monsieur le Professeur Jean Bernard GOUYON

Président

Monsieur le Docteur Yves REGUERRE

Rapporteur

Madame le Professeur Silvia IACOBELLI

Examineur

Monsieur le Professeur Pascal BARAT

Examineur

Monsieur le Docteur Stéphane DUCASSOU

Directeur de thèse

UNIVERSITE DE LA REUNION

U.F.R. SANTÉ

Année 2018

Thèse n°2018LARE013M

THESE

**Pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Discipline : PEDIATRIE

Présentée et soutenue publiquement par

Emmanuel GARCIA SPEZZA

Né le 15 Novembre 1989 à Marseille

Le Lundi 8 Octobre 2018

A Saint Pierre, Ile de La Réunion

**EVALUATION DU TRAITEMENT PAR TRIOXYDE
D'ARSENIC DANS LA PRISE EN CHARGE DE LEUCEMIES
AIGUES PROMYELOCYTAIRES DE L'ENFANT,
TOLERANCE ET DEVENIR.**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Stéphane DUCASSOU

JURY

Monsieur le Professeur Jean Bernard GOUYON

Président

Monsieur le Docteur Yves REGUERRE

Rapporteur

Madame le Professeur Silvia IACOBELLI

Examineur

Monsieur le Professeur Pascal BARAT

Examineur

Monsieur le Docteur Stéphane DUCASSOU

Directeur de thèse

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	5
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	7
I. INTRODUCTION	8
I.1 Leucémies Aigues	8
I.1.1 Définition	8
I.1.2 Epidémiologie	8
I.1.3 Hématopoïèse.....	9
I.1.4 Myélopoïèse	11
I.1.5 Leucémogénèse.....	12
I.1.6 Facteurs étiologiques	13
I.2 Leucémies aiguës myéloblastiques.....	14
I.2.1 Diagnostic	14
I.2.2 Classification des leucémies aiguës myéloïdes.....	16
I.3 Leucémie aigue promyélocytaire	19
I.3.1 Clinique.....	19
I.3.2 Cytologie.....	19
I.3.3 Cytogénétique et biologie moléculaire	20
I.3.4 Traitement en pédiatrie	20
I.3.4.1 Historique.....	20
I.3.4.2 Traitement de référence	22
I.3.4.3 Protocole en cours.....	24
I.3.4.4 Acide tout transrétinoïque.....	25
I.3.4.5 Trioxyde d'Arsenic	26
I.3.4.6 Effets indésirables associés au traitement.....	27
I.4 Justification et objectifs de l'étude	28
II. MATERIEL ET METHODES.....	30
II.1 Patients	30
II.2 Protocole de traitement	30
II.3 Effets indésirables.....	31
II.4 Critères d'évaluation	32
II.5 Méthodes statistiques	32

III. RESULTATS - ARTICLE	33
IV. DISCUSSION	51
IV.1 Tolérance et effets indésirables.....	51
IV.2 Un avenir pour les LAP de haut-risque	52
IV.3 Limites de l'étude	53
IV.4 Et après... ..	54
V. CONCLUSION.....	55
VI. REFERENCES.....	56
VII. ANNEXES.....	62
ANNEXE 1 : Notice d'information pour le patient.	62
ANNEXE 2 : Recommandations nationales de traitement des LAP de risque standard.....	63
SERMENT D'HIPPOCRATE	67

LISTE DES ABBREVIATIONS

ATO : Trioxyde d'arsenic

ATRA : Acide tout-trans rétinoïque

CD : Cluster de différenciation

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CMF : Cytométrie en flux

CSF : Colony Stimulating Factor

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

ECG : Electrocardiogramme

FISH : Fluorescent in situ hybridization

LA : Leucémie aiguë

LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique

LAM : Leucémie aiguë myéloblastique

LAP : Leucémie aiguë promyélocytaire

MO : Moelle osseuse

MPO : Myéloperoxydase

MRD : Molecular residual disease

OMS : Organisation mondiale de la santé

OS : Overall survival

PCR : Polymerase chain reaction

PML : Promyelocytic leukemia

PTC : Pseudotumor cerebri

RAR α : Récepteur de l'acide rétinoïque alpha

RFS : Relapse free survival

qRT-PCR / RQ-PCR : PCR quantitative en temps réel

SFCE : Société Française de lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et de l'adolescent

I. INTRODUCTION

Dans la plupart des pays industrialisés, environ 1 enfant sur 500 est atteint d'un cancer avant l'âge de 15 ans. Ainsi, près de 1 700 nouveaux cas de cancer surviennent chaque année en France. Bien que leur pronostic se soit beaucoup amélioré, les cancers constituent la deuxième cause de mortalité chez l'enfant de plus de 1 an, après les accidents.

I.1 Leucémies Aigues

I.1.1 Définition

La leucémie se définit par une prolifération clonale et maligne de cellules hématopoïétiques immatures bloquées à un stade précoce de différenciation et ayant ainsi perdu toute capacité de maturation terminale. Ces cellules, nommées blastes, prolifèrent au détriment des autres types de cellules hématopoïétiques au sein de la moelle osseuse où elles s'accumulent et répriment ainsi l'hématopoïèse normale. Ces leucémies sont dites aiguës (LA) lorsque plus de 20% de la moelle osseuse est envahie(1).

Il existe deux types majeurs de LA selon la lignée hématopoïétique affectée : les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). Les LAM représentent environ 15 % des leucémies aiguës de l'enfant et sont donc la forme minoritaire en pédiatrie contrairement à ce qui est observé chez l'adulte.

Les leucémies aiguës constituent une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique. Elles nécessitent d'effectuer très rapidement, la recherche et la prise en charge de complications ainsi que l'identification de la maladie en vue d'adapter le traitement au patient et au type de leucémie. Ce sont des maladies qui peuvent rapidement engager le pronostic vital (2).

I.1.2 Epidémiologie

Les leucémies aiguës représentent 33% des cancers de l'enfant et correspondent aux cancers pédiatriques les plus fréquents.

Les LAM ne représentent que 15 à 20 % des LA chez l'enfant, soit environ 75 à 80 nouveaux cas par an en France. L'incidence française, tout âge confondu, des LAM est de 3 pour 100 000 habitants par an (3). Elles sont majoritairement des pathologies de l'adulte.

Concernant les LAM de l'enfant, entre 2010 et 2014, les pics d'incidence se situent entre 1 et 4 ans avec une incidence de 24 nouveaux cas par an, et entre 10 et 14 ans avec une incidence de 22 nouveaux cas par an(4)(5).

Les leucémies aiguës promyélocyaires représentent environ 9% des LAM de l'enfant.

I.1.3 Hématopoïèse

La durée de vie des cellules sanguines est limitée. Les érythrocytes ont une durée de vie de 120 jours et les thrombocytes d'environ 10 jours. La durée de vie des leucocytes varie de 8 heures pour les polynucléaires neutrophiles à des mois ou des années pour certaines sous-populations lymphocytaires. Il y a donc une nécessité constante de remplacer ces cellules dans le tissu sanguin.

L'hématopoïèse correspond à l'ensemble des mécanismes permettant un remplacement continu et contrôlé de ces cellules sanguines. Il s'agit d'un système cellulaire complexe aboutissant à la production cellulaire, de façon précise, en ajustant celle-ci aux conditions de base et aux agressions extérieures à l'organisme, à partir d'une cellule souche hématopoïétique.

Dans la vie intra utérine, entre le 2^{ème} et le 4^{ème} mois de grossesse, les cellules hématopoïétiques primitives formées, sont localisées dans le foie fœtal puis dans la rate. A partir du 4^{ème} mois, la moelle osseuse est colonisée et deviendra le site exclusif de l'hématopoïèse de la naissance à l'âge adulte. Tous les os ont une activité hématopoïétique jusqu'à l'âge de cinq ans. Ensuite, l'hématopoïèse se limite aux os plats (sternum, crâne, os iliaque, vertèbres, maxillaires, épiphyses des os long) (6).

L'hématopoïèse comprend trois compartiments (Figure 1) (7):

- Le compartiment de différenciation, composé de cellules souches pluripotentes, capables d'auto renouvellement, et d'induire la lymphopoïèse qui intéresse les cellules dites lymphoïdes ou lymphocytes et la myélopoïèse qui aboutit à la production des cellules myéloïdes, c'est à dire les globules rouges, les polynucléaires, les monocytes et les plaquettes.(8)
- Le compartiment des progéniteurs composé de cellules déterminées pour une lignée capables de proliférer en se différenciant sous l'effet de facteurs de croissance.
- Le compartiment de maturation contient les cellules en cours de maturation, appelées précurseurs, correspondant aux premières cellules morphologiquement reconnaissables au sein de chaque lignée. Ces cellules en voie de maturation subissent une différenciation structurale aboutissant à un type cellulaire unique et sont incapables de se diviser. À la fin de ce processus, les cellules traversent la barrière médullaire et se retrouvent dans la circulation sanguine (9)

Chaque jour sont générés environ 200.10^9 globules rouges, 125.10^9 plaquettes et 50.10^9 leucocytes(10).

Il existe trois éléments qui régulent et contrôlent l'hématopoïèse.

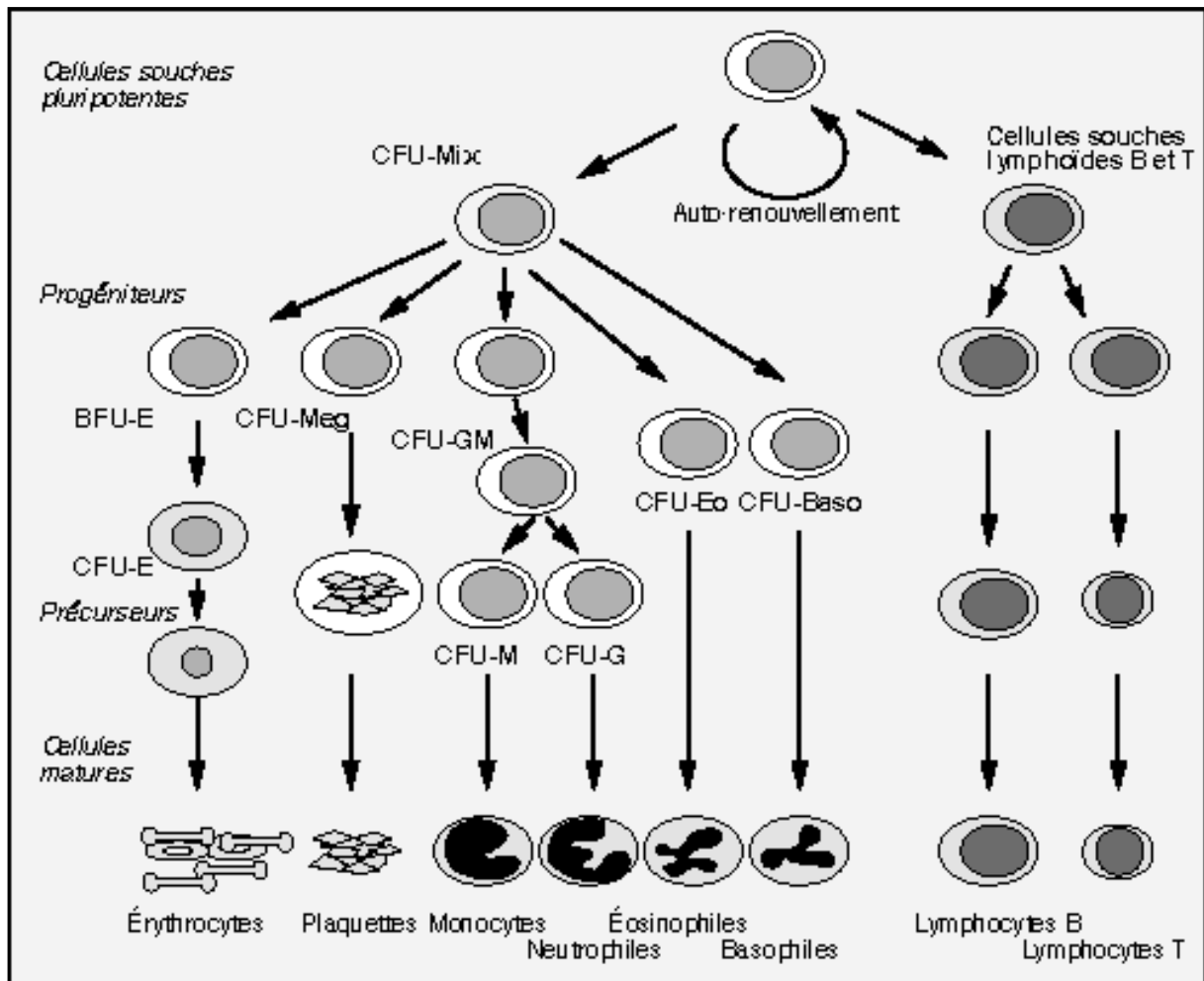
Le micro environnement médullaire qui amène aux cellules souches les conditions anatomiques et intercellulaires nécessaires pour assurer l'hématopoïèse. Les cellules du stroma sécrètent notamment des éléments de la matrice extracellulaire, permettant l'adhésion des cellules souches et des facteurs de croissance.

Les vitamines, indispensables à l'hématopoïèse, sont nécessaires à la synthèse de l'ADN et ainsi à la division cellulaire. Parmi elles, on peut citer la vitamine B12 et l'acide folique. Certains oligoéléments permettent la fabrication des protéines spécifiques de lignées. Ainsi, le fer permet la synthèse de l'hémoglobine au cours de l'érythropoïèse.

Enfin, les facteurs de croissance, appartenant à la superfamille des cytokines, régulent l'hématopoïèse en agissant sur différentes étapes de la différenciation cellulaire. Ils ont une action primordiale sur la prolifération, la différenciation et la survie des progéniteurs hématopoïétiques ainsi que sur les cellules en cours de maturation (8).

Le modèle classique de l'hématopoïèse, repose sur la dichotomie entre la lymphopoïèse et la myélopoïèse qui trouve son fondement dans les observations histologiques. La lignée myéloïde regroupe les érythrocytes, les plaquettes, les granulocytes ainsi que les monocytes et a été définie comme telle car les précurseurs de ces cellules sont observés dans la moelle osseuse. Les lymphocytes T et B forment la lignée lymphoïde nommée ainsi car les lymphocytes ont tout d'abord été identifiés dans la lymphe.

Figure 1 : Hématopoïèse et compartiments de l'hématopoïèse



I.1.4 Myélopoïèse

La myélopoïèse est l'ensemble des processus de prolifération et de différenciation qui permettent d'aboutir à l'obtention des cellules hématopoïétique matures à l'exception des lymphocytes. Ces processus nécessitent une régulation fine de l'expression de facteurs de transcription majeurs, faisant intervenir des cytokines spécifiques à chaque lignée ou communes pour la prolifération des cellules.

La différenciation myéloïde a été bien étudiée car elle ne nécessite pas l'utilisation d'un stroma et ainsi peut être facilement étudiée *in vitro*. Lors de test *in vitro*, les progéniteurs sont capables de former des colonies (Colony Forming Cell : CFU) de morphologie particulière suivant le lignage. Les cellules les plus progénitrices forment les CFU-Granulocyte Erythrocyte Monocyte Mégacaryocyte (CFU-GEMM) qui sont des colonies mixtes multipotentes correspondant au progéniteur commun myéloïde. Au fur et à mesure de la différenciation, ces cellules perdent leur multipotence et s'orientent vers un type cellulaire

défini. Ainsi, les CFU-GEMM se différencient en CFU-Erythrocyte (CFU-E), CFU-Mégacaryocyte (CFU-MK) et CFU-Granulocyte Monocyte (CFU-GM) à l'origine des CFU-Granulocyte (CFU-G) et CFU-Monocyte (CFU-M). Ces différents progéniteurs unipotents se différencient en précurseurs par des étapes de maturation successives faisant intervenir un ensemble de facteurs de croissance.

Les facteurs de croissance de la lignée myéloïde sont principalement le *stem cell factor* (SCF), l'interleukine 3 (IL-3), le GM-CSF, le M-CSF, le G-CSF, l'érythropoïétine et la thrombopoïétine. Dans la lignée rouge, l'érythropoïétine, est indispensable à la différenciation définitive en érythroblastes. Dans les lignées granuleuses, l'IL-3 suffit à induire une différenciation définitive en granuleux ou en monocytes mais moins efficacement que le GM-CSF. Les facteurs de croissance spécifiques (M-CSF pour les monocytes, G-CSF pour les granuleux) augmentent le nombre de colonies respectivement monocytaires et granuleuses. La thrombopoïétine favorise la différenciation terminale des plaquettes. L'IL-5 est une cytokine essentielle de la différenciation et de l'activation des polynucléaires éosinophiles. Certains de ces facteurs sont depuis devenus des molécules fréquemment utilisées en thérapeutique comme l'érythropoïétine.

I.1.5 Leucémogénèse

De nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années pour comprendre les mécanismes de la leucémogénèse. Certains auteurs soutiennent l'hypothèse de l'existence d'une cellule souche leucémique capable d'initier, de maintenir et de ré-initier la leucémie dans un modèle murin immunodéficient. Cette théorie définit l'existence d'une organisation hiérarchique des LA où comme dans l'hématopoïèse normale, une sous-population de cellules souches leucémiques peut à la fois s'autorenouveler et s'engager dans une voie de différenciation tandis que les cellules leucémiques plus différenciées perdent cette capacité tout en échappant aux règles de mort cellulaire programmée (11).

Au moins deux altérations géniques aux conséquences fonctionnelles distinctes sont nécessaires à l'apparition d'une LA et sont normalement mutuellement exclusives (12):

- Une mutation conférant un avantage prolifératif et/ou de survie aux cellules leucémiques. Il s'agit des mutations entraînant l'activation anormale des voies de signalisation médiées par des tyrosines kinases (FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) ou RAS).
- Une mutation bloquant la différenciation et conférant une capacité d'auto-renouvellement représentée par les translocations ou les mutations de gènes codant

pour les facteurs de transcription (CCAAT/enhancer-binding protein (CEBPA), Runt-related transcription factor 1 (RUNX1)) ou les mutations des gènes impliqués dans le cycle cellulaire et la mort cellulaire (nucleophosmine 1 (NPM1), p53).

Cependant, d'autres mécanismes interviennent dans la leucémogénèse et sont actuellement en cours d'étude avec en particulier les anomalies épigénétiques.

I.1.6 Facteurs étiologiques

Dans la majorité des cas, les leucémies aiguës n'ont pas de cause connue identifiable et surviennent chez des sujets jusque-là en bonne santé. Certains facteurs de risque sont cependant reconnus :

- Exposition accidentelle ou thérapeutique à des rayonnements ionisants à forte dose
- Antécédents de traitement par chimiothérapie (agents alkylants, inhibiteurs de topoisomérase-II, anti métabolites)
- Maladies hématologiques préexistantes (syndromes myélodysplasiques, syndrome myéloprolifératifs)
- Anomalies génétiques constitutionnelles (trisomie 21, maladie de Fanconi)

Ajoutés à ces facteurs, le sexe et l'ethnie n'expliquent que 10 % des cas de leucémies (13).

En dehors des causes identifiées, plusieurs facteurs sont suspectés. Certains agents infectieux pourraient induire une leucémogénèse comme chez l'animal où des virus de type rétrovirus et herpès virus ont été identifiés dans plusieurs leucémies. Plus récemment, a été découverte la responsabilité du virus d'Epstein Barr dans les lymphomes de Burkitt et la maladie de Hodgkin, ainsi que celle du virus HTLV-1 dans une forme de LAL T de l'adulte. Cependant, aucun virus spécifique n'a jamais été identifié dans les leucémies aiguës de l'enfant.

En 1988, Kinlen postulait que les leucémies aiguës pouvaient être une séquelle rare d'une infection fréquente et spécifique, probablement d'origine virale, émergeant sous forme de micro-épidémies à l'occasion de mouvements importants de population (14).

Il existait une autre hypothèse infectieuse, proposée par Greaves, selon laquelle les infections banales pourraient intervenir de façon indirecte dans la leucémogénèse en induisant une réponse immunitaire anormale et rare chez des enfants dont le système immunitaire serait insuffisamment préparé. Les infections banales des premier mois de vie semblent jouer un rôle majeur dans la maturation du système immunitaire. En l'absence de stimulation

suffisante, les cellules lymphoïdes préleucémiques qui apparaissent in utero chez environ 1 % des fœtus auraient un risque accru de transformation leucémique au cours d'épisodes infectieux de la petite enfance (15) (16). Cependant, plusieurs études ont montré une association négative entre les leucémies aiguës de l'enfant et un nombre élevé d'infections banales avant 1 an ou la mise en collectivité (17) (18). Certaines caractéristiques périnatales ont été trouvées associées au risque de leucémie comme un poids de naissance élevé. L'allaitement maternel prolongé semble diminuer le risque de leucémie aiguë dans l'enfance (19).

Des facteurs de risque environnementaux pourraient être associés au risque de LA chez l'enfant. Les principales données disponibles mettent en cause les expositions aux pesticides, aux hydrocarbures et aux rayonnements ionisants et non ionisants. Les expositions professionnelles parentales ont été beaucoup étudiées. Les expositions maternelles aux solvants organiques pendant la grossesse ainsi que l'exposition domestique aux pesticides pourraient être des facteurs de risque de leucémie de l'enfant (20) (21). Le benzène pourrait également être leucémogène chez l'enfant. Les études sur le trafic automobile retrouvent un risque significativement lié au niveau estimé de benzène produit par le trafic automobile au lieu de résidence au diagnostic (22) (23). Peu d'études ont exploré l'influence des incinérateurs et de la pollution sur le risque de leucémie de l'enfant.

Les études françaises, GEOCAP, ESCALE et ESTELLE, sont des enquêtes cas-témoins, qui ont étudiés ces facteurs de risque suspectés (24) (25).

I.2 Leucémies aiguës myéloblastiques

I.2.1 Diagnostic

Les signes cliniques et les symptômes secondaires à une LAM au diagnostic sont multiples, non spécifiques et sont le reflet d'une part de l'envahissement médullaire par les blastes, responsable d'une insuffisance médullaire et/ou d'autre part de l'envahissement par les cellules blastiques dans le sang ou d'autres organes (26). Une LAM va donc être suspectée sur l'hémogramme devant l'existence d'une ou plusieurs cytopénies et/ou la présence de cellules blastiques.

Le diagnostic de LAM repose sur la mise en évidence de plus de 20% de blastes dans la moelle osseuse (MO) selon les critères de l'organisation mondiale de la santé (OMS). Cependant, le diagnostic de LAM peut être posé indépendant du pourcentage de blastes en

présence des anomalies cytogénétiques suivantes t(15;17), t(8;21), inv(16), t(16;16) ou en cas de localisation extra-médullaire exclusive (sarcome myéloïde)(1).

L'appartenance à la lignée myéloïde des blastes doit être confirmée par différents moyens. Un examen cyto-chimique du myélogramme par la réaction de la myéloperoxydase (MPO) permet, lorsque celle-ci est positive dans plus de 3% des blastes, d'attester leur caractère myéloïde. Cependant, les myéloblastes les plus immatures ainsi que les monoblastes n'expriment pas la myéloperoxydase.

L'immunophénotypage par cytométrie en flux (CMF) multiparamétrique est la technique de référence pour l'identification de l'origine myéloïde ou lymphoïde des blastes (Tableau n°1). Le seuil de positivité d'un marqueur est en général défini par sa présence sur au moins 20 % des blastes mais le seuil peut être abaissé à 10% pour certains marqueurs (CD3 cytoplasmique, MPO, TdT, CD34, CD117)(27).

L'immunophénotypage des blastes permet également de mettre en évidence des marqueurs aberrants (LAIP ou *leukemia-associated aberrant immunophenotype*) utilisés dans le suivi de la maladie résiduelle.

Tableau 1 : Expression des marqueurs membranaires ou cytoplasmiques pour le diagnostic de LAM (27)

Marqueurs précurseurs	CD34, CD38, CD117, HLA-DR
Marqueurs myéloïdes	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, myéloperoxydase intra-cytoplasmique (cMPO)
Marqueurs monocytes	Estérases (NSE), CD11c, CD14, CD64, lysozyme, CD4, CD11b, CD36, NG2 homologue
Marqueurs mégacaryocytes	CD41, (glycoprotéine IIb/IIIa), CD61 (glycoprotéine IIIa), CD42 (glycoprotéine 1b)
Marqueurs érythroïdes	CD235a (glycoprotéine A)

L'analyse cytogénétique conventionnelle sur moelle osseuse est indispensable lors du diagnostic de LAM. La présence des anomalies récurrentes t(15;17), t(8;21), inv(16), t(16;16) permettent à elles seules d'affirmer le diagnostic de LAM et de plus des anomalies récurrentes permettent de classer des sous-types de LAM au sein de la classification OMS 2008, révisée en 2016. Enfin l'analyse cytogénétique permet de mettre en évidence des facteurs pronostiques pouvant influencer la prise en charge thérapeutique ultérieure.

La biologie moléculaire est réalisée à partir d'échantillon de moelle osseuse et/ou de sang. De nombreuses mutations somatiques acquises ont été décrites dans les LAM. En routine, il est recommandé de réaliser dans le cadre des LAM à caryotype normal, la recherche de trois mutations : *NPM1*, *CEBPA* et *FLT3*.

Tableau 2 : Principales anomalies moléculaires dans les leucémies aiguës myéloblastiques.

Anomalies	Techniques d'analyse	Pathologie	Impact pronostique
t(15,17)	Cytogénétique FISH qRT-PCR	LAM 3	Favorable
t(8,21)	Cytogénétique FISH qRT-PCR	LAM 2	Favorable
inv(16)	Cytogénétique FISH qRT-PCR	LAM 4	Favorable
MLL	Cytogénétique FISH	LAM	Défavorable
Duplication FLT3	PCR	LAM caryotype normal	Défavorable
Mutation NPM1	PCR	LAM caryotype normal	Favorable
Mutations CEBPA	PCR	LAM caryotype normal	Favorable

I.2.2 Classification des leucémies aiguës myéloïdes

La première classification internationale des LAM de l'adulte émanait d'un comité d'experts Franco-Américano-Britannique (classification FAB), et reposait exclusivement sur des critères cytologiques. Une LAM était définie sur la mise en évidence de plus de 30% de blastes dans la MO. La classification FAB distinguait huit entités (LAM 0 à 7) en regroupant les LAM selon la lignée d'origine de la population blastique, et le niveau de blocage de la maturation myéloïde résiduelle (28) (29).

Tableau 3 : Classification FAB des LAM.

Type FAB	Nom Commun	Caractéristiques cytologiques	Particularités
M0	LAM sans différenciation	Myéloblastes indifférenciés	
M1	LAM peu différenciée	Myéloblastes peu différenciés Quelques granulations azurophiles	
M2	LAM avec différenciation	Myéloblastes granuleux Corps d'Auer	t(8 ;21)
M3	LA promyélocytaire	Promyélocytes anormaux, hyper-granuleux avec corps d'Auer en fagots	t(15,17)
M4	LA myélo-monocytaire	Monocytose sanguine > 5 G/L ou médullaire > 20 % LAM4éo : excès médullaire d'éosinophiles anormaux	inv(16) ou t(16,16)
M5	LA monoblastique	Cellules monocytaires > 80 % dans la moelle - LAM 5a : Monoblastes - LAM 5b : promonocytes	11q23
M6	LA érythroblastique	> 50 % d'érythroblastes	
M7	LA mégacaryocytaire	Mégacaryocytes plus ou moins différenciés	

Cependant cette classification n'avait pas de caractère pronostique hormis les entités les plus rares (LAM6, LAM7), de pronostic défavorable, et le pronostic plutôt favorable des leucémies aiguës promyélocytaires (LAM3 ou LAP).

Dans un souci d'inclure le caractère pronostique et avec l'avancée des connaissances moléculaires, la classification des LAM a donc évolué en 2001 sous la direction de l'OMS et repose désormais sur la présence ou non d'une anomalie cytogénétique récurrente, les entités du FAB ne servant plus qu'à dissocier les LAM sans anomalie cytogénétique récurrente (30). Cette nouvelle classification abaissait également le pourcentage de blaste à 20% pour le diagnostic de LAM. Enfin, plus récemment, des révisions de cette classification ont été proposées en 2008 puis en 2016 et tiennent compte des progrès de la caractérisation moléculaire des LAM (1) (31).

Tableau 4 : Classification OMS 2016 des leucémies aiguës myéloïdes (31)

LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes	LAM avec t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
	LAM avec t(15;17)(q22;q12); <i>PML-RARA</i>
	LAM avec t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>
	LAM avec t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
	LAM avec inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>
	LAM mégacaryoblastique avec t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i>
	LAM avec mutation NPM1
	LAM avec mutation bi allélique de CEBPA
	<i>Entités provisoires: LAM avec mutation de BCR-ABL1 et RUNX1</i>
LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies	
LAM induites par un traitement	
LAM sans spécificité particulière	LAM avec différenciation minimale
	LAM sans maturation
	LAM avec maturation
	Leucémie aiguë myélomonocytaire
	Leucémie aiguë monoblastique/monocytaire
	Leucémie érythroblastique pure
	Leucémie aiguë mégacaryoblastique
	Leucémie aiguë à basophiles
	Panmyélose aiguë avec myélofibrose
Sarcome myéloïde	
Myéproliférations des trisomies 21 constitutionnelles	Myélopoïèse transitoirement anormale
	Myélopoïèse transitoirement anormale

I.3 Leucémie aigue promyélocytaire

La leucémie aigüe promyélocytaire est un sous-type des leucémies aiguës myéloblastiques, avec anomalie cytogénétique récurrente, anciennement dénommée LAM 3 dans la classification internationale FAB. Les LAP représentent environ 10 % des LAM survenant chez l'enfant. Elles se caractérisent par l'accumulation de cellules myéloïdes bloquées au stade promyélocytaire dans la moelle osseuse et le sang périphérique.

I.3.1 Clinique

Le diagnostic de LAP repose, comme vu précédemment, sur un ensemble d'arguments à la fois cliniques, morphologiques, phénotypiques, moléculaires et cytogénétiques.

Les signes cliniques surviennent en général de manière brutale. Ils sont en rapport soit avec le syndrome tumoral, soit avec l'insuffisance médullaire.

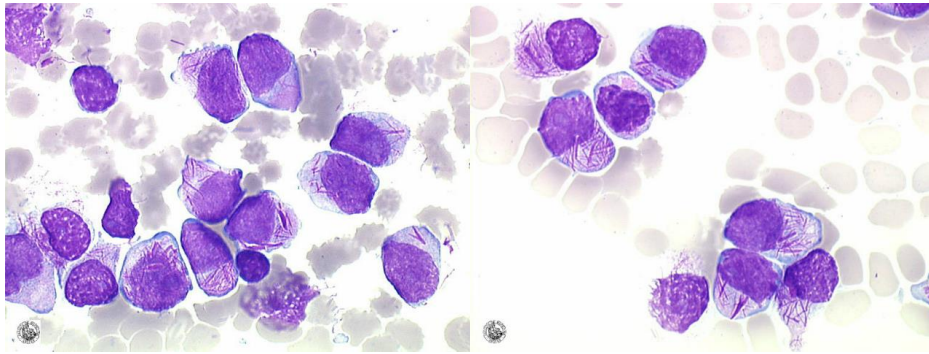
Les patients présentent un risque hémorragique plus sévère, en raison d'une thrombopénie qui résulte de l'insuffisance médullaire et d'une consommation plaquettaire accrue. Cette consommation excessive est causée par la libération granulaire des promyélocytes et les analyses biologiques mettent en évidence des signes de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Cette dernière peut provoquer des thromboses ou plus souvent des complications hémorragiques risquant de mettre en jeu le pronostic vital, ce qui rend nécessaire un diagnostic rapide. Cette coagulopathie était responsable de la mort d'environ un quart des patients dans les anciennes séries.

I.3.2 Cytologie

La leucémie aigüe promyélocytaire est caractérisée au plan cytologique par un blocage de maturation des cellules blastiques au stade de promyélocyte. Leur morphologie est caractéristique avec un cytoplasme souvent riche en granulations très foncées, couvrant souvent le noyau dystrophique (réniforme ou bilobé). Certains blastes hyper granulaires contiennent de très nombreux corps d'Auer, qui s'organisent en fagots dans le cytoplasme. La forme variante, de diagnostic plus difficile, est habituellement hyper leucocytaire et les promyélocytes anormaux ont un cytoplasme peu granuleux et un noyau bi ou multilobé. Il n'existe pas de lien entre les variants cytogénétiques et cytologiques : une translocation t(15;17) classique peut être observée dans une LAM3 variante et vice versa. La cytochimie de la myéloperoxydase est fortement positive dans tous les blastes.

Image 1 : LAP : plusieurs blastes contenant de nombreux corps d'Auer(32).



I.3.3 Cytogénétique et biologie moléculaire

Au plan cytogénétique, dans plus de 90% des cas, elle se caractérise par une translocation réciproque (15;17)(q22;q21). Cette translocation aboutit sur le plan moléculaire à un réarrangement PML-RAR α . Il s'agit de la fusion du gène *PML* (Promyelocytic leukemia), facteur de régulation nucléaire, localisé sur le chromosome 15, et du gène *RAR α* (Récepteur de l'Acide Rétinoïque α), localisé sur le chromosome 17. La protéine de fusion dérégule les signaux de différenciation et de maturation et entraîne un blocage de la différenciation myéloïde au stade promyélocytaire. Ce blocage semble dû à la répression de gènes clés inconnus, par des dimères PML/RAR α qui recrutent des histones désacétylases. L'inhibition par PML/RAR α des fonctions antiprolifératives et pro apoptotiques de PML expliquerait la transformation cellulaire.

Dans moins de 5% des cas, la translocation (15;17) classique n'est pas observée, le plus souvent parce qu'il s'est constitué une translocation variante complexe impliquant les chromosomes 15, 17 et un autre chromosome, mais le transcrit de fusion PML-RAR α est présent.

D'autres partenaires de *RAR α* ont été beaucoup plus rarement décrits (*PLZF*, *NPM1*, *NUMA*, *STAT5b*).

I.3.4 Traitement en pédiatrie

I.3.4.1 Historique

En 1957, le Norvégien Leif Hillestad avait décrit la LAP comme « la présence de cellules ressemblant à des promyélocytes dans le sang et la moelle osseuse, des hémorragies nombreuses et une évolution fatale et rapide en peu de semaines ». En 1977, Janet Rowley avait découvert que la maladie était associée à une translocation entre les chromosomes 15 et

17, ce qui permet d'individualiser ce sous type de leucémie aiguë myéloblastique dénommée M3 dans la classification FAB.

Un essai thérapeutique utilisant de faibles doses d'aracytine pendant trois semaines administrées à des personnes âgées atteintes de leucémie aiguë myéloblastique montrait qu'une rémission complète était obtenue chez 35 % des malades. Cependant, l'effet cytotoxique se mêlait à l'effet de différenciation. En 1984, l'équipe de Jean Bernard rapportait des rémissions obtenues grâce à de fortes doses d'anthracyclines. En revanche, ce traitement aggravait le syndrome hémorragique.

Si l'aracytine avaient le double effet de différencier et de ralentir la prolifération cellulaire, l'acide rétinoïque, quant à lui, entraînait une maturation normale des cellules blastiques jusqu'à leur différenciation terminale en polynucléaires.

L'acide tout-transrétinoïque (ATRA), dérivé naturel de la vitamine A était le seul rétinoïde efficace à faible concentration. Devant un refus de l'industrie pharmaceutique française à fabriquer la molécule, afin de réserver cette classe de rétinoïdes aux maladies cutanées, la médecine française se trouvait dans une impasse. C'est grâce à une coopération Franco-chinoise en 1985 que la situation put être débloquée. Le traitement était fourni clandestinement par l'intermédiaire d'étudiants chinois venant en France

Les résultats chinois semblaient prometteurs (33). Les patients ne subissaient pas de période d'aplasie, n'avaient pas besoin de transfusion, et les cellules leucémiques se différenciaient. Il restait cependant quelques ombres au tableau. Les malades rechutaient après 6 à 12 mois et certains étaient atteints d'un syndrome d'activation leucocytaire, associant fièvre, augmentation du nombre de globules blancs, insuffisance rénale, appelé ATRA syndrome. Pour contrebalancer ces effets, les équipes françaises avaient pris le parti de prescrire d'abord l'ATRA, puis de consolider la rémission par une chimiothérapie. Une prescription de corticothérapie était faite dès l'apparition des premiers signes d'ATRA syndrome.

Ainsi, grâce aux travaux de Christine Chomienne et Laurent Degos en 1988 (34), une nouvelle page était alors ouverte dans l'histoire du traitement de la LAP, en passant de 60-70 % de rémissions complètes avec la seule chimiothérapie, à 90-95 % de rémissions complètes en ajoutant l'acide rétinoïque. De la même façon, la survie sans rechute à 5 ans, passaient de moins de 20 % à 70-80 % (35).

I.3.4.2 Traitement de référence

Le traitement classique d'induction de cette maladie repose depuis le début des années 1990 sur l'association d'une chimiothérapie, appartenant à la famille des anthracyclines et d'un dérivé de la vitamine A, l'acide rétinoïque.

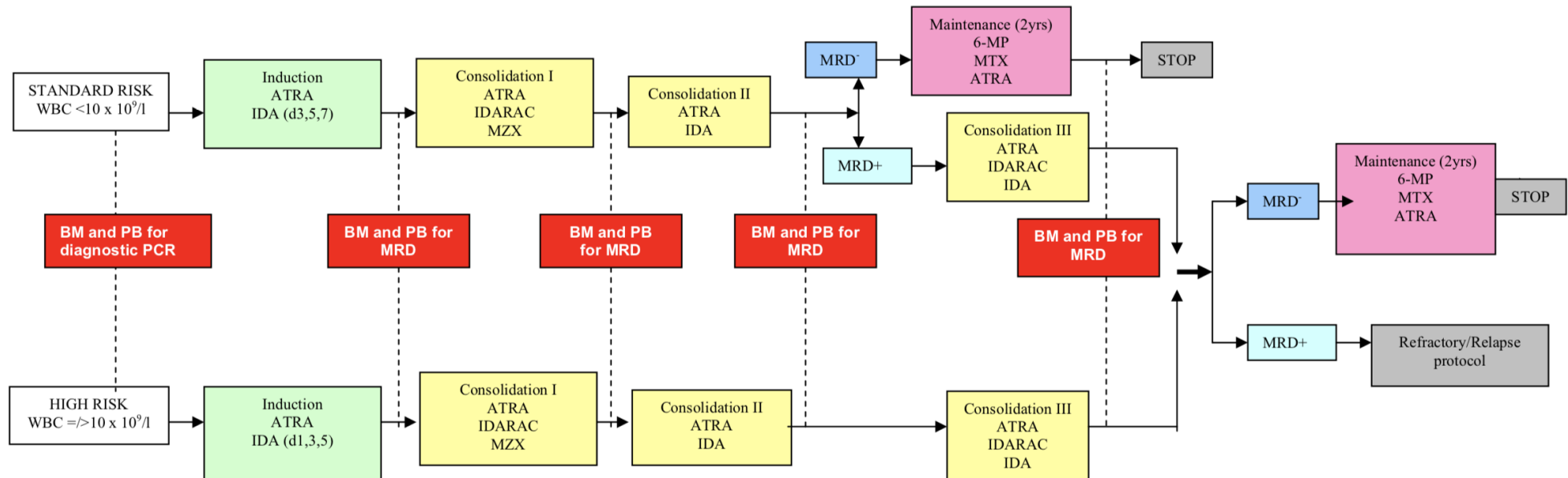
A la fin des années 2000, le protocole ICC-APL01, basé sur les résultats du protocole Gimema-AIEOP/AIDA 93 (36), a vu le jour (Figure 2). Le but de cette étude était de proposer, au niveau européen, une stratégie commune de traitement chez l'enfant et l'adolescent, limitant la dose totale d'anthracyclines. Il s'agissait d'une étude non randomisée, qui proposait une prise en charge selon l'évaluation du risque au diagnostic. Les patients étaient considérés de risque standard lorsque le taux plasmatique de leucocytes au diagnostic était inférieur à $10.10^9/L$, et de haut risque lorsque celui-ci était supérieur ou égal à $10.10^9/L$. Tous les patients inclus devaient exprimer la protéine de fusion PML-RAR α . Le traitement pouvait être débuté sur une simple suspicion de LAP. En effet, la prise en charge de cette pathologie hématologique étant une urgence, la mise en route du traitement n'attendait pas l'analyse cytogénétique ou la confirmation de biologie moléculaire, et l'acide rétinoïque pouvait être débuté aussi vite que le diagnostic était suspecté. L'acide rétinoïque était inclus dans l'induction, la consolidation et le traitement d'entretien.

Chez les patients à risque standard, deux consolidations suivaient l'induction, alors que chez les patients à haut risque, trois blocs de consolidation suivaient l'induction. Les patients de risque standard, avec une RQ-PCR positive pour le transcrit PML-RAR α à la fin de la deuxième consolidation, recevaient un troisième bloc de consolidation similaire à la prise en charge des patients de haut risque. Les patients avec une RQ-PCR positive pour le transcrit PML-RAR α à la fin des trois blocs de consolidation, étaient candidats pour un traitement de seconde ligne, incluant de l'arsenic, un anti CD33 (Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®)), et de l'acide rétinoïque. Les patients réfractaires ou en rechute pouvaient être candidats à une allogreffe de moelle osseuse.

Les atteintes méningées étaient systématiquement traitées par des injections intra-thécales de chimiothérapie (37).

Ce protocole a été fermé pour les enfants et les adolescents atteints de LAP de risques standard et intermédiaire (i.e. les patients avec un taux de globules blancs inférieur à $10 \times 10^9/L$ au diagnostic).

Figure 2 : Traitement des leucémies aiguës promyélocyaires chez les enfants et les adolescents avec protéine de fusion PML-RAR α .(37)



I.3.4.3 Protocole en cours

Une étude italo-allemande de phase 3, publiée en 2013 dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM), a montré que dans les LAP de risque standard chez les personnes de moins de 70 ans, un traitement par ATRA et trioxyde d'arsenic (ATO), sans chimiothérapie, était au moins équivalent à un traitement par ATRA et chimiothérapie, tout en étant moins aplasiant. En effet, l'efficacité de l'arsenic était connue depuis quelques années dans le traitement des rechutes de cette maladie (38).

Le taux de rémission complète hématologique rapporté dans cet article était de 95% dans le groupe ATRA-chimiothérapie et de 100% dans le groupe ATRA-ATO, avec une différence non significative ($p = 0,12$). Il existait une différence significative concernant l'apparition d'une hyperleucocytose entre le bras de référence et le bras expérimental, en faveur du bras de référence. Cette différence peut laisser penser que l'association ATRA-ATO puisse être associée à une fréquence plus élevée de syndrome de différenciation, même si sa survenue dans les deux bras était équivalente.

La survie sans événement était significativement différente avec 97% dans le groupe ATRA-ATO et 86% dans le groupe ATRA chimiothérapie ($p < 0,01$). La survie globale à 2 ans était également significativement supérieure dans le bras ATRA-ATO avec 99%, contre 91% dans le bras ATRA-chimiothérapie ($p = 0,02$).

Cette étude prometteuse portait sur un nombre limité de patients, ne permettant pas de conclure à une supériorité. De la même façon, cette étude n'incluait que des patients âgés de 18 à 71 ans (39).

Il était désormais nécessaire de confirmer ces résultats chez les enfants. L'arsenic ayant également déjà été utilisé avec succès dans le traitement des rechutes de leucémies aiguës promyélocyaires de l'enfant (40) (41), certains pays européens avaient déjà commencé à utiliser ce traitement en pédiatrie depuis 2014. De la même façon, quelques études chinoises, faisaient état de bons résultats dans de petites séries (42) (Tableau 5).

Tableau 5 : Traitement des leucémies aiguës promyélocyaires par trioxyde d'arsenic en première ligne : expériences chinoises (42) (43) (44) (45) (46) (47).

Author	Year	N. pts	Age yrs	Induction	CR (%)	Post-induct.	Outcome
Zhang	1999–2012	65	13 (med.)	ATRA±ATO	90.8	CHT	5-y EFS 77.5%
							5-y OS 88.9%
Zhou	2001–11	19	4–15 (range)	ATO	89.5	ATO	5-y EFS 72.7%
							5-y OS 83.9%
Wang	2000–11	35	NA	ATO±ATRA	85.7	CHT	5-y EFS 78.3%
							5-y OS 82.7%
Zhang	2003–12	37	2–14 (range)	ATRA±ATO	94.6	CHT	5-y EFS 79.2%
							5-y OS 91.5%

Depuis 2015, dans l'attente d'un protocole de recherche biomédicale, le Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE), en lien avec le consortium européen en Italie, ont proposé de recommander ce traitement aux enfants et adolescents, sur le modèle de l'étude italo-allemande précédemment décrite.

Ce traitement a donc été proposé à tous les enfants atteints de LAP de risque standard depuis 2015. Les parents, ou représentants légaux, étaient libres d'accepter la proposition de ce traitement nouveau, ayant fait la preuve d'une grande efficacité chez l'adulte, ou de préférer le traitement de référence associant ATRA et chimiothérapie (anthracyclines).

I.3.4.4 Acide tout transrétinoïque

La leucémie aiguë promyélocytaire a été une des premières hémopathies à pouvoir bénéficier d'une thérapie directement ciblée sur la protéine oncogénique. L'altération de la voie d'activation par les rétinoïdes due à la présence du gène hybride *PML-RARα*, contribue probablement au blocage des promyélocytes à un stade précoce, et d'autre part l'activation de cette même voie par l'acide rétinoïque entraîne une induction de la différenciation vers la voie granulocytaire.

En 1987, l'équipe de Z.Y. Wang a montré que l'acide rétinoïque pouvait induire des remissions complètes chez les patients atteints de LAP t(15 ;17) en rétablissant la différenciation des cellules leucémiques en polynucléaires.

De façon physiologique, les rétinoïdes ont des effets différenciant et antiprolifératifs sur les cellules myéloïdes primaires ou transformées. *In vivo*, la carence en rétinoïde (hypovitaminose A) induit une expansion du compartiment myéloïde, avec en particulier une augmentation des myélocytes et des granuleux.

La présence de la protéine chimère PML-RAR α , en se liant à d'autres corépresseurs, inhibe le récepteur de l'acide rétinoïque en réprimant la transcription des gènes cibles des rétinoïdes. L'augmentation de l'affinité pour les complexes PML-RAR α entraîne un déplacement de la courbe d'activation des gènes cibles par l'acide rétinoïque vers de plus hautes concentrations.

Ainsi, une plus forte dose d'acide rétinoïque est alors nécessaire pour l'activation de l'expression des gènes cibles. La reprise de la différenciation en présence d'acide rétinoïque peut donc être en partie expliquée par le détachement des corépresseurs et des histones désacétylases, permettant ainsi le recrutement des histones acétylases, l'ouverture de la chromatine et l'activation de la transcription (48).

I.3.4.5 Trioxyde d'Arsenic

Les composés d'arsenic ont été utilisés comme agents thérapeutiques pendant plus de 2000 ans en médecine traditionnelle occidentale et orientale, en particulier en Chine. Ceci a conduit l'équipe de Z. Chen à tester l'efficacité de l'arsenic sur cette maladie. Malgré l'apparition de nouveaux médicaments cytotoxiques, l'utilisation empirique de l'arsenic en tant qu'agent anti-leucémique s'est poursuivie en Chine au cours du siècle dernier, entraînant l'introduction de l'ATO dans le traitement des LAP dans les années 1970. Un double mécanisme d'action a été décrit ; à faible concentration l'ATO exerce un effet de différenciation partielle. Au contraire, à des concentrations élevées, l'ATO induit l'apoptose par l'activation de la caspase, la production de radicaux libres et l'induction de la voie apoptotique intrinsèque induite par la mitochondrie (49) (50).

Lors du traitement de la LAP, très peu d'effets secondaires ont été observés, suggérant que l'expression de la protéine PML/RAR α confère une sensibilité particulière aux cellules leucémiques (51). L'arsenic induit très rapidement la reformation des corps nucléaires dans les cellules leucémiques. Cette reformation des corps nucléaires dans les cellules leucémiques s'accompagne de la dégradation de la protéine PML/RAR α . L'arsenic cible PML, puisque dans des cellules n'exprimant pas PML/RAR α , il induit l'agrégation de PML sur les corps nucléaires, le transfert de PML vers la matrice nucléaire et enfin la dégradation de PML (52).

L'arsenic induit le transfert vers les corps nucléaires des autres protéines associées à ces structures. Il a été proposé que cet adressage, soit impliqué dans l'induction de l'apoptose. Dans ce sens, plusieurs groupes ont montré que la surexpression de la protéine PML ou celle de PML/RAR α sensibilise fortement aux effets pro-apoptotiques de l'arsenic (53).

Ainsi, les deux agents thérapeutiques, acide rétinoïque et arsenic, induisent la dégradation de l'oncoprotéine PML/RAR α en ciblant respectivement l'un PML et l'autre RAR α . La dégradation de PML/RAR α induite par l'acide rétinoïque pourrait sensibiliser à l'apoptose induite par PML. Effectivement, dans certains modèles, l'acide rétinoïque est plus apoptotique que différenciant. Réciproquement, la dégradation de PML/RAR α induite par l'arsenic pourrait avoir un rôle dans la dérégulation des gènes contrôlés par PML/RAR α (54).

I.3.4.6 Effets indésirables associés au traitement

Deux complications ont principalement été décrites dans le cadre du traitement par acide rétinoïque et trioxyde d'arsenic.

Une complication potentiellement mortelle appelée syndrome de différenciation ou syndrome d'activation des leucocytes, se rencontre chez 2,5 à 30 % des patients nouvellement diagnostiqués recevant un traitement ATRA. Ce syndrome a également été décrit chez des patients atteints de LAP récidivante ayant reçu un traitement d'induction par trioxyde d'arsenic. Ce syndrome se développe habituellement pendant le traitement d'induction avec ATRA et/ou ATO, généralement pendant les 30 premiers jours de traitement. Il n'a jamais été décrit pendant la consolidation, ni pendant le traitement par ATRA dans les tumeurs malignes non LAP. Les cellules leucémiques pourraient jouer un rôle fondamental dans le développement du syndrome de différenciation. Les symptômes cliniques du syndrome de différenciation peuvent se manifester par une fièvre, une dyspnée, une prise de poids, des infiltrats pulmonaires des épanchements pleuraux ou péricardiques et une insuffisance rénale aiguë. Le syndrome se développe généralement dans les deux semaines suivant le début du traitement et est généralement associé à une augmentation rapide du nombre de leucocytes. Il est associé à une augmentation de la libération de cytokines par les cellules myéloïdes différenciées et à la modulation des molécules d'adhésion à la surface des blastes agrégés et des cellules endothéliales vasculaires à la suite d'une exposition à l'ATRA qui entraîne une fuite capillaire et une adhérence accrue des cellules leucémiques à l'endothélium capillaire.

Les corticoïdes réduisent rapidement ces agrégations de cellules. Si un syndrome de différenciation est suspecté un traitement spécifique par dexaméthasone doit être débuté immédiatement. Certaines équipes préconisent l'administration préventive de prednisone pendant les premières semaines de l'induction. Un arrêt temporaire de l'ATRA et/ou de l'ATO est indiqué dans les cas sévères. L'ATRA peut être redémarré dans la plupart des cas une fois le syndrome résolu.

Une autre complication de la thérapie d'induction avec l'ATRA est le pseudotumor cérébri (PTC), qui est plus communément observé chez les enfants atteints de LAP que chez les adultes, et se produit dans 5-15% des patients (36). Elle se caractérise par une augmentation de la pression intracrânienne, des céphalées sévères, des nausées, des vomissements et, dans les cas graves, par des troubles de la vision et un œdème papillaire. Le mécanisme de la toxicité du système nerveux central par ATRA n'est pas clair, mais un excès de rétinol est supposé conduire à une augmentation de la sécrétion choroi-dienne du liquide céphalo-rachidien ou à une diminution de sa réabsorption par les villosités arachnoïdiennes. Le traitement du PTC est un arrêt temporaire ou une réduction de la dose d'ATRA et l'administration de dexaméthasone, de diurétiques osmotiques et d'antalgiques. Pour réduire ces risques, certains groupes ont utilisé une dose réduite d'ATRA avec pour conséquence une incidence réduite de PTC et pour autant, d'excellents résultats chez les enfants et les adolescents (55).

I.4 Justification et objectifs de l'étude

Le trioxyde d'arsenic est donc utilisé dans le traitement des leucémies aiguës promyélocyaires de l'adulte, permettant d'obtenir une survie sans rechute proche de 100%, comme l'a démontré une étude italo-allemande de phase 3 (39). Certains pays européens ont déjà commencé à utiliser ce traitement chez des enfants depuis 2014.

Depuis 2015, le traitement des leucémies aiguës promyélocyaires non hyperleucocytaires de l'enfant, en France, repose soit sur l'association ATO/ATRA sans chimiothérapie, selon le schéma de Lo Coco (NEJM, 2013); soit sur l'association ATRA/chimiothérapie, selon le protocole ICC APL Study 01 (Eudract number 2008-002311-40).

Si le traitement par ATO et ATRA est ainsi utilisé depuis 2015, il n'existe pas d'étude évaluant sa tolérance chez les enfants et les adolescents traités pour une LAP ainsi que leur devenir.

L'objectif principal de notre étude consiste à évaluer la tolérance et la survenue des effets indésirables liés à l'ATO chez des enfants traités dans les centres de la Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE).

Les objectifs secondaires seront l'évolution de la maladie résiduelle (MRD) sous ATO et ATRA ainsi que le devenir des enfants atteints de LAP traités par ATO et ATRA depuis 2015, par l'intermédiaire de courbes de survie.

II. MATERIEL ET METHODES

II.1 Patients

Dans cette étude rétrospective, descriptive, nous avons collecté les données des patients âgés de moins de 18 ans, avec un nouveau diagnostic de LAP, traités dans un des centres membres de la SFCE depuis 2015 jusqu'au premier trimestre 2018. Cette étude a été approuvée par le comité leucémie de la SFCE.

Nous avons contacté tous les centres membres de la SFCE, en leur demandant de recenser les patients traités pour une LAP dans leur centre depuis 2015, chaque centre ayant un enregistrement prospectif de ces patients. Nous avons restreint le recueil de données aux patients ayant été traités par l'association ATRA/ATO. Dix-sept centres ont répondu, et seulement neuf avaient des patients à inclure, traités par l'association ATRA/ATO.

Les données de 21 patients, traités par l'association ATRA/ATO, dans 7 centres de la SFCE, ont été recueillies. Tous les enfants avaient un nouveau diagnostic de LAP, basé sur les caractéristiques médullaires selon la classification de l'OMS 2016. La confirmation diagnostique était obtenue grâce à la cytogénétique conventionnelle qui retrouvait une translocation t(15;17) avec la présence de la protéine de fusion PML-RAR α en biologie moléculaire.

Les patients et/ou leur représentant légal étaient informés par une notice d'information (Annexe 1) qui leur était délivrée par leur médecin responsable. En cas de non opposition, nous avons recueilli les données concernant ces patients.

II.2 Protocole de traitement

Les patients étaient traités selon les recommandations nationales inspirées du protocole pour adultes publié par Lo-Coco (39).

Pendant l'induction, l'ATO était administré quotidiennement à la dose de 0,15 mg/kg, par voie intraveineuse sur une durée de deux heures. L'administration d'ATO devait se poursuivre jusqu'à la rémission cytologique, ou au maximum pendant 60 jours. Le premier prélèvement de moelle pour documenter la rémission cytologique devait avoir lieu à J28, et était répété de façon hebdomadaire autant que nécessaire. L'ATRA, à la dose de 25 mg/m²/jour, était administré par voie orale, en deux doses quotidiennes, en commençant à

J1. Le traitement par ATRA devait également se poursuivre jusqu'à la rémission cytologique, pour un maximum de 60 jours.

La période d'induction était suivie par 4 phases de consolidation pendant lesquelles l'ATO était administré à la dose de 0,15 mg/kg/jour, cinq jours par semaine. Ce traitement avait lieu pendant 4 semaines, suivi par une période sans ATO pendant 4 semaines, pour un total de 4 cycles.

L'ATRA, administré par voie orale, à la dose de 25 mg/m²/jour, en deux doses quotidiennes, était administré pendant 2 semaines, suivi de 2 semaines sans ATRA, pour un total de 7 cycles (Annexe 2).

II.3 Effets indésirables

Les effets secondaires étaient appréciés, soit par la définition précise du protocole émanant des recommandations nationales, soit par les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (Table 1 – Paragraphe Résultats).

Ainsi, l'hypokaliémie était définie par une concentration sérique en potassium inférieure à 4 mmol/L. L'hypomagnésémie correspondait à un taux de magnésium sanguin inférieur à 0,74 mmol/L, de façon à réduire les risques d'arythmie cardiaque.

La coagulation intravasculaire disséminé au diagnostic, correspondant à une activation pathologique de la cascade de la coagulation, était soit biologique (Grade 2 CTCAE), soit biologique et clinique (Grade 3 CTCAE), soit engageant le pronostic vital (Grade 4 CTCAE).

L'allongement de l'intervalle QT électrocardiographique (ECG) était défini selon les critères CTCAE : Grade 1 (entre 450 et 480 ms), grade 2 (entre 481 et 500 ms), grade 3 (supérieur ou égal à 501 ms sur au moins deux ECG distincts).

La neuropathie périphérique sensitive était définie, selon la CTCAE par une anomalie caractérisée par l'atteinte des nerfs sensitifs : Asymptomatique (Grade 1), symptômes modérés (grade 2), symptômes sévères (grade 3), conséquences majeures avec mise en jeu du pronostic vital (grade 4).

II.4 Critères d'évaluation

La tolérance du traitement par ATO a été appréciée par l'absence d'interruption prématurée de l'ATO avant la fin du traitement. Les effets indésirables attribuables au traitement par ATO ont également été observés.

Une évaluation de la moelle osseuse était recommandée après la période d'induction, avant le premier bloc de consolidation pour documenter la réponse morphologique complète. Ces myélogrammes étaient répétés protocolairement après la 3^{ème} consolidation pour documenter la rémission moléculaire, ainsi que 3, 6, 9 et 12 mois après la fin du traitement.

Le protocole définissait les éléments suivants :

- La rémission cytologique correspondait à une moelle osseuse de régénération normale, avec moins de 5% de cellules blastiques. Le taux de polynucléaires neutrophiles sanguins devait être supérieur à $1.10^9/L$ et le taux de plaquettes supérieur à $80.10^9/L$.
- La rémission moléculaire correspondait à l'absence de protéine de fusion PML/RAR dans les évaluations médullaires, en qRT-PCR, avec une sensibilité au moins égale à 10^{-4} .

Les décès précoces étaient définis par un décès survenant dans les 14 premiers jours de l'induction.

La survie globale était calculée à partir du premier jour de l'induction jusqu'au décès, et les patients survivants étaient censurés à la date du dernier contact. La survie sans événement était définie par le temps à partir du premier jour de traitement jusqu'au décès ou jusqu'à une rechute. En cas d'absence d'apparition de ces événements, les patients étaient censurés à la date du dernier contact.

II.5 Méthodes statistiques

Les éléments recueillis ont été analysés par des statistiques descriptives. La survie globale et la survie sans événement ont été étudiées grâce à l'utilisation de la méthode de Kaplan-Meier.

III. RESULTATS - ARTICLE

Arsenic trioxide tolerance, with all-trans retinoid acid in acute promyelocytic leukemia: French report of 21 children.

E. GARCIA SPEZZA¹, B. BRETHON², A. PETIT³, F. MAZINGUE⁴, V. GANDEMER⁵, N. BOISSEL⁶, L. CARAUSU⁷, G. LEVERGER³, S. DUCASSOU⁸

¹ Department of Pediatric Hematology and Oncology, Félix Guyon Hospital, Réunion Island, France.

² Department of Pediatric Hematology, Robert Debre Hospital, Paris, France

³ Department of Pediatric Hematology and Oncology, APHP, Armand Trousseau Hospital, Paris, France

⁴ Department of Pediatric Hematology and Oncology, CHRU, Lille, France

⁵ Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital of Rennes, France.

⁶ Adolescent and Young Adult Hematology Unit, APHP, Saint-Louis Hospital, Paris, France.

⁷ Department of Pediatric Hematology and Oncology, CHRU, Brest, France.

⁸ Department of Pediatric Hematology and Oncology, Children's Hospital, Bordeaux, France

ABSTRACT

Background: Since 2015, the treatment of standard-risk acute promyelocytic leukemia (APL) in children in France is based on arsenic trioxide (ATO)/all trans-retinoid acid (ATRA) without chemotherapy, or on the ATRA/chemotherapy combination. Although ATO treatment has been used since 2015, there are no studies evaluating its tolerance in children and adolescents treated for APL and their future. **Purpose:** Objective of our study was to evaluate the tolerance and occurrence of ATO-related side effects in children treated in the centers of *Société française de lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et de l'adolescent*. **Results:** Twenty-one patients were treated in seven reference centers. Among them, 3 patients had high-risk acute promyelocytic leukemia with white blood cells greater than 10 G/L. A short discontinuation of ATO was required for 3 patients. Some side effects (Grade ≤ 3) were observed, according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events. All patients were in cytological remission after induction. All patients achieved molecular remission during treatment. Overall survival and relapse free survival with mean follow-up at 17 months was 100%. **Conclusions:** Therapy with ATRA and ATO in our pediatric standard risk patients with APL was well tolerated without serious adverse effects. This study was promising for the management of high-risk promyelocytic leukemia, but required longer-term follow-up.

INTRODUCTION

Acute promyelocytic leukemia (APL) accounts for approximately 10% of childhood acute myeloid leukemia. APL is a subtype of acute myeloblastic leukemia, with recurrent cytogenetic abnormality, before characterized by the French-American-British M3 subtype morphology. They are characterized by the accumulation of myeloid cells blocked at the promyelocytic stage in bone marrow and peripheral blood. Cytogenetically, in more than 90% of cases, it is characterized by reciprocal translocation (15; 17) (q22; q21). This translocation results on the molecular level to a PML-RAR α rearrangement. It involves the fusion of the PML gene (Promyelocytic leukemia), a nuclear regulatory factor located on chromosome 15, and the RAR α gene (Receptor of Retinoic Acid α), located on chromosome 17. The fusion protein deregulates differentiation and maturation signals and blocks myeloid differentiation at the promyelocytic stage.(1)(2)

The classic strategy to treat this disease was based since the 1990s on the combination of chemotherapy, anthracycline and, retinoic acid (ATRA), a derivative of vitamin A.

An Italian-German Phase 3 study, published in 2013 in the New England Journal of Medicine (NEJM), showed, in standard risk APL of people younger than 70 years, that treatment with ATRA and arsenic trioxide (ATO), without chemotherapy, was at least equivalent to treatment with ATRA and chemotherapy, while being less myelosuppressive.(3)

Since 2015, pending a biomedical research protocol, the *Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent* (SFCE), in conjunction with the European consortium in Italy, recommended this treatment to all children with low-risk APL (WBC < 10 G/L).

Although ATO and ATRA have been used since 2015, there are no study which evaluates its safety in children and adolescents. The first objective of our study was to evaluate the tolerance and occurrence of ATO-related adverse events in children treated in SFCE centers for APL.

The secondary objectives were the evaluation of the molecular residual disease (MRD) evolution under ATO therapy and the survival of children with APL treated by ATO since 2015.

METHODS

Patients

In this retrospective, descriptive study, we collected data from patients younger than 18 years old, with a new APL diagnosis, treated in one of the SFCE center from January 1, 2015 until March 31, 2018. The SFCE Leukemia Committee approved this study. We collected clinical and biological data using a standardized questionnaire and supplemental data obtained by consulting the medical investigators and medical records. All children had to have a new diagnosis of APL, based on marrow characteristics according to the WHO 2016 classification(4). The diagnostic confirmation was to be obtained with the conventional cytogenetic which found a translocation t (15; 17) with the presence of the fusion protein PML-RAR α in molecular biology. Patients and/or their legal representative have been informed by a specific note. In case of no opposition, patients' data were collected.

Therapy protocol

Patients were treated according to national recommendations based on Lo-Coco's published adult protocol. During induction, ATO was administered daily at a dose of 0.15 mg/kg, intravenously over a period of two hours. ATO administration should be continued until cytological remission, or to a maximum of 60 days. The first bone marrow aspirate to evaluate the cytological remission was done on day 28, and was repeated weekly as needed until cytological remission. ATRA, at a daily dose of 25 mg/m², was administered orally, in two daily doses, starting on D1. ATRA treatment should also be continued until cytologic remission for up to 60 days. Post remission therapy continued by 4 consolidations phases during which ATO was administered at a dose of 0.15 mg/kg, daily, five days a week. This treatment took place for 4 weeks, followed by a period without ATO for 4 weeks, for a total of 4 cycles. ATRA, administered orally at a dose of 25 mg/m² in two daily doses, was administered for 2 weeks on 2 weeks off for a total of 7 cycles. (Figure 1)

Side effects

Side effects were evaluated as recommended by the protocol or in function of CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) criteria. Hypokalemia was defined as a serum potassium concentration less than 4 mEq/L. Hypomagnesemia corresponded to a blood magnesium concentration less than 0.74 mmol/L, in order to reduce the risk of cardiac arrhythmia. Disseminated intravascular coagulation at diagnosis, corresponding to

pathological activation of the coagulation cascade, was biological (Grade 2 CTCAE), biological and clinical (Grade 3 CTCAE), or life threatening (Grade 4 CTCAE). The prolongation of the electrocardiographic QT interval was defined according to the CTCAE criteria: Grade 1 (between 450 and 480 ms), grade 2 (between 481 and 500 ms), and grade 3 (greater than or equal to 501 ms, at least on two separate electrocardiograms). Sensory peripheral neuropathy was defined, according to the CTCAE, by an abnormality characterized by inflammation of the sensory nerves: Asymptomatic (Grade 1), moderate symptoms (grade 2), severe symptoms (grade 3), and major consequences with risk of prognosis vital (grade 4). (Table 1)

Guidelines for the management of an increase of WBC were defined in the protocol. In case of leukocytosis between 10 and 50 giga per liter after initiation of therapy, a treatment by hydroxyurea was indicated at 20 to 30 mg/kg/day in two doses. If WBC were greater than 50 G/L, hydroxyurea was given at 40 to 60 mg/kg/day in two divided doses. Hydroxyurea could be stop when the WBC count will decrease to 10 G/L.

The differentiation syndrome is a potentially life-threatening complication also known as leukocyte activation syndrome and occurs in 2,5 to 30% of newly diagnosed patients receiving ATRA therapy. This syndrome has also been described in patients with relapse APL who received induction therapy with arsenic trioxide. This syndrome usually develops during the first 30 days of treatment. It has never been described during consolidation or during treatment with ATRA in non-APL malignancies. The clinical symptoms of the differentiation syndrome are fever, dyspnea, weight gain, pulmonary infiltrates, pleural or pericardial effusions and acute renal failure. The syndrome is associated with a rapid increase of leukocytes count. Corticosteroids could rapidly reduce cell aggregations. If a syndrome of differentiation is suspected a specific treatment with dexamethasone should be started immediately (10 mg/12 hours, intravenously). Some teams advocate preventive administration of prednisone during the first few weeks of induction. A temporary stop of ATRA and / or ATO is indicated in severe cases.(5)(6)

Evaluation criteria

The tolerance of ATO treatment was appreciated by the absence of premature interruption of ATO before the end of treatment. Adverse events attributable to ATO treatment were also observed. A bone marrow assessment was recommended after the induction period, before the

first consolidation block to document the complete morphological response. These bone marrow aspirates were repeated after the 3rd consolidation to document the molecular remission, as well as 3, 6, 9 and 12 months after the end of the treatment. The protocol defined the following elements: Hematologic complete remission (HCR) corresponded to a bone marrow with normal hematopoietic cells regeneration, and contains less than 5% blast cells by morphology. The absolute neutrophil count should be superior to $1 \times 10^9/L$ and the platelet count should be superior to $80 \times 10^9/L$. Molecular complete remission (MCR) corresponded to the absence of PML/RAR α fusion transcripts in bone marrow by RQ-PCR, with an assay sensitivity of at least 10^{-4} . Early deaths were defined as deaths occurring within the first 14 days from diagnosis whatever the cause. Overall survival (OS) was calculated from the first day of induction to death, and surviving patients were censored at the time of last contact. Relapse-free survival (RFS) was defined as time from the first day of treatment until death or relapse. In case of no occurrence of these events, the patients were censored on the date of the last contact.

Statistical methods

The collected elements were evaluated by descriptive statistics. OS and EFS were derived by the use of the Kaplan-Meier method. Relapse free survival (RFS) was measured from the date of response chemotherapy to the date of relapse or to the date of death, whatever the cause. Overall survival was measured from the date of treatment initiation to the date of death, or censored at the date of the last follow-up (censored observation). All statistical analyses were performed with Prism (GraphPad Software).

RESULTS

There were 21 patients, 1 to 16 years of age, treated in seven different centers in France, with ATO and ATRA. The clinical and hematologic features at diagnosis are summarized in Table 2. Sex ratio (M/F) was 2,5 with fifteen patients boys (71%). The average age was ten [1;16] years. Karyotyping was performed in all patient at diagnosis, all of them had t(15;17), without another abnormality. No patient died early after diagnosis or during induction. Three patients had a white blood cell at diagnosis higher than $10^9/L$. Three of the 21 patients (14%) presented with bleeding symptoms, reflecting grade 3 disseminated intra vascular coagulation. For only three out of 21 patients (14%), a suspension of ATO during few days was necessary. The average stop time was 5 [3;8] days. The reasons for the stop of treatment were different for the three patients. The first one was due to significant neuropathic pain (grade 3 CTCAE). The second one was due to febrile neutropenia that was not a reason to stop treatment as indicated by the protocol. The last one was due to hyper leukocytosis closed to 100 G/L.

All patients achieved HCR at the end of the induction. The median duration required to achieve HCR was 34 [28;60] days. The three patients who had the highest leukocyte count at diagnosis achieved complete hematologic remission within 34 days (average 30 days [28;34]).

According to RT-PCR measurements, with sensitivity of 10^{-4} , all patients had molecular monitoring of PML-RAR α fusion. Eleven patients (52,4%) achieved molecular complete remission (MCR) immediately after HCR. Seven patients (33,3%) completed MCR after 11 weeks of treatment and three (14%) others had remission after 26 weeks of treatment. So, all patients achieved MCR after a median of 8 [4-26] weeks and have remained in remission until now (Figure 2).

Induced leukocytosis and differentiation syndrome (DS)

An increase in leukocyte count occurred in 11 patients (52,4%) during induction (Table 3). The maximum rate of white blood cells observed was $92 \times 10^9/L$ (average 50 G/L [26;92]). Patients with leukocytosis were all treated according to the hydroxyurea protocol.

Nine patients (42,9%) were treated for prophylaxis of a differentiation syndrome by dexamethasone, and then four patients (19%) developed a true differentiation syndrome. These patients were treated successfully by controlling progressive leukocytosis with the use of hydroxyurea and administration of dexamethasone. ATRA was stopped in three of four patients with differentiation syndrome. Only one patient (n°18), having reached the highest

white blood cell count (92 G/L), required the combined stop of ATRA and ATO during 4 days. The ATO dose was reduced to fifty percent as the result of this significant leukocytosis. Differentiation syndrome appeared in two patients among 12 who had not received preventive corticosteroid therapy, as provided by the protocol and in two patients who had received the prophylactic therapy. There is no difference in the occurrence of differentiation syndrome between the group with prophylaxis and the group without ($p = 0,33$)

Other side effects

In 11 patients (52,4%), significant headaches were described (grade 2 CTCAE), associated in the majority of cases with nausea or vomiting. Of these 11 patients, only 3 (14,3%) had papillary edema. These symptoms are suggestive of a *pseudotumor cerebri*, a consequence of ATRA treatment. These symptoms regressed either spontaneously or with treatment with dexamethasone.

Two patients (9,5%) had grade 1 QTc time prolongation during induction, according to CTCAE. Five patients (23,8%) had sensitive neuropathy, with severe symptoms (grade 3 CTCAE) for 4 patients and moderate symptoms (grade 2 CTCAE) for one patient.

The prevention of hypokalemia was performed in 11 out of 21 patients. Of these 11 patients, 3 still had hypokalemia. Prevention of hypomagnesaemia was performed in 4 of 21 patients. Of these 4 patients, 2 had hypomagnesaemia. Hyperglycemia, hepatic toxicity or cholestasis has not been observed.

The last side effects observed, was ATO induced neutropenia. Five patients developed neutropenia, with only one febrile neutropenia occurred in context of rotavirus infection.

In our study, no chronic arsenic toxicity had been reported during follow-up.

Outcomes

All patients completed cytological remission during induction and no cytological relapse were observed. All patients achieved molecular remission between 4 and 26 weeks (median 8 weeks). All patients remained in remission after a median follow-up of 17 [7-56] months after diagnosis and 12 [2-17] months after the end of treatment. No isolated molecular relapse occurred during the following period. Also the overall, survival and relapse free survival were 100% (Figure 3).

DISCUSSION

This study presents a significant series that used two agents (ATO and ATRA) for remission induction and post remission therapy of children with newly diagnosed APL. A similar study by Creutzig et al(7) was conducted in eleven children. In both studies, no patient failed to respond to ATO induction. In the study by Creutzig, for four patients differentiation syndrome occurred, proportionally twice that in our series. The increase of white blood cell count is constant in both studies during induction.

The others complications with ATO are quite rare. Indeed, for only three out of 21 patients (14,3%), a suspension of ATO during few days was necessary, one for major leukocytosis, one was secondary to febrile neutropenia and the third for grade 3 CTCAE neuropathic pain. The last two reasons were not provided by the protocol. There was no cardiac abnormality, and only two QTc interval prolongations. There were 3 patients with papillary edema. All these results are comparable to those emitted by the Creutzig study, where a temporary discontinuation of ATO was necessary for 2 patients (18,2%), and only one patient suffered from papilledema. All minor side effects were quickly resolved in both studies with symptomatic treatment.

In the adult study conducted by Lo-Coco, the side effects were more common. Grade 3 or 4 hepatic toxic effects was seen in 63% of cases and QTc interval prolongation in 17% (3).

The combination of ATRA and intensive chemotherapy has been proven effective in children with APL(8)(9). Lo-Coco's lead study(3) demonstrates that ATO and ATRA treatment is not inferior to conventional chemotherapy and ATRA treatment in adults. When ATO and ATRA are used for remission induction and post remission therapy in children with newly diagnosis of APL, the estimated overall survival seemed better than in case of single-agent ATO treatment as demonstrated by the studies of Zhou(10) (5 years OS were 83,9%). Our study confirms these excellent results, and the OS and relapse free survival were 100% which is equivalent of results of Creutzig (OS were near to 100%)(7).

Long term post remission therapy for children with ATO can result in chronic arsenic toxicity, such as skin lesions (pigmentation and keratosis), hypertension, cardiovascular, diabetes mellitus, neurologic effects, skin cancer, and respiratory and kidney deficiency diseases and failure. In Zhou study(10)(11), no severe side effects and no second malignancy were documented, with follow up of at least 3 years after completion of therapy by ATO

monotherapy. In our study, the long-term tolerance of ATO was excellent as found in Zhou's study.

All these results should be weighted by the short duration of the follow-up in our study. Indeed, the median follow-up after treatment is only 17 months. The median follow-up was higher in the German study and in the Chinese study with a median of 29 months and 53 months, respectively. An extension of the follow-up is desirable to confirm these results.

In our collection, 3 patients had a leukocytosis greater than 10 G/L at diagnosis that corresponds to high-risk APLs. The three patients who had a high-risk APL at diagnosis achieved complete hematologic remission within 34 days. Remission is persistent at the end of follow-up. These patients did not develop differentiation syndrome or leukocytosis after initiation of ATO and ATRA. For high-risk APLs, Burnett et al reported 4-year EFS levels at 91% after ATO / ATRA and Gentuzumab Ozogamicin induction versus 70% in the chemotherapy and ATRA group(12). The cumulative incidence of cytological and molecular relapses increased from 18% and 27% in the chemotherapy and ATRA groups to 1% and 0% in the ATO / ATRA / GO group. A current, randomized "APOLLO" study compares the chemotherapy and ATRA approach to idarubicin at J1 and J3 in combination with ATRA and ATO induction followed by four cycles of ATO / ATRA consolidation therapy. Although the positive impact of ATO has been demonstrated for all APL risk groups in consolidation regimens, no studies recommend the use of ATO alone in combination with ATRA as induction therapy in high-risk APL. This perspective suggests that this treatment may also be advocated without chemotherapy in children with high-risk APL.

Fatigue has been shown to be the main factor affecting of patients with AML. In our study, all patients were able to receive their consolidation treatment in day care hospitalization. This suggests that the quality of life of patients treated with arsenic trioxide and ATRA is greatly improved through reduced hospitalizations and hospital visits as shown in a 2014 study on quality of life for adults treated with arsenic and ATRA(13).

In summary, therapy with ATRA and ATO in our pediatric standard risk patients with APL was well tolerated without serious short-term adverse effects. The residual disease seems to evolve favorably with this treatment. The quality of life of patients with APL treated with ATO and ATRA appears to be satisfactory. Longer follow-up is warranted to assess the occurrence of long-term adverse effects of ATO. The present study suggests that high-risk APL may be curable without chemotherapy. Taken together, the front-line use of ATO and ATRA is very encouraging and could become the standard pediatric treatment also in high-risk APL.

REFERENCES

1. Manola KN. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. nov 2009;83(5):391-405.
2. Luquet I, Bidet A, Cuccuini W, Lafage-Pochitaloff M, Mozziconacci M-J, Terré C. Place de la cytogénétique dans la prise en charge des leucémies aiguës myéloïdes : actualisation par le Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 sept 2016;74(5):535-46.
3. Lo-Coco F. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 11 juill 2013;369(2):111-21.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 2016;127(20):2391-405.
5. Montesinos P, Sanz MA. The Differentiation Syndrome in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia: Experience of the Pethema Group and Review of the Literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 4 déc 2011 [cité 14 août 2018];3(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3248336/>
6. Kayser S, Schlenk RF, Platzbecker U. Management of patients with acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. juin 2018;32(6):1277-94.
7. Creutzig U, Dworzak MN, Bochennek K, Faber J, Flotho C, Graf N, et al. First experience of the AML-Berlin-Frankfurt-Münster group in pediatric patients with standard-risk acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide and all-trans retinoid acid. *Pediatr Blood Cancer*. août 2017;64(8).
8. Testi AM, Biondi A, Francesco Lo Coco, Moleti ML, Giona F, Vignetti M, et al. GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood*. 15 juill 2005;106(2):447-53.
9. Ortega JJ, Madero L, Martín G, Verdeguer A, García P, Parody R, et al. Treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for children with acute promyelocytic leukemia: a multicenter study by the PETHEMA Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2005;23(30):7632-40.

10. Zhou J, Zhang Y, Li J, Li X, Hou J, Zhao Y, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 4 mars 2010;115(9):1697-702.
11. Mathews V, George B, Chendamarai E, Lakshmi KM, Desire S, Balasubramanian P, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term follow-up data. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2010;28(24):3866-71.
12. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. oct 2015;16(13):1295-305.
13. Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, Cottone F, Ferrara F, Di Bona E, et al. Randomized Phase III Trial of Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Versus Retinoic Acid and Chemotherapy in Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Health-Related Quality-of-Life Outcomes. *J Clin Oncol*. 20 oct 2014;32(30):3406-12.

Figure 1 : Treatment plan

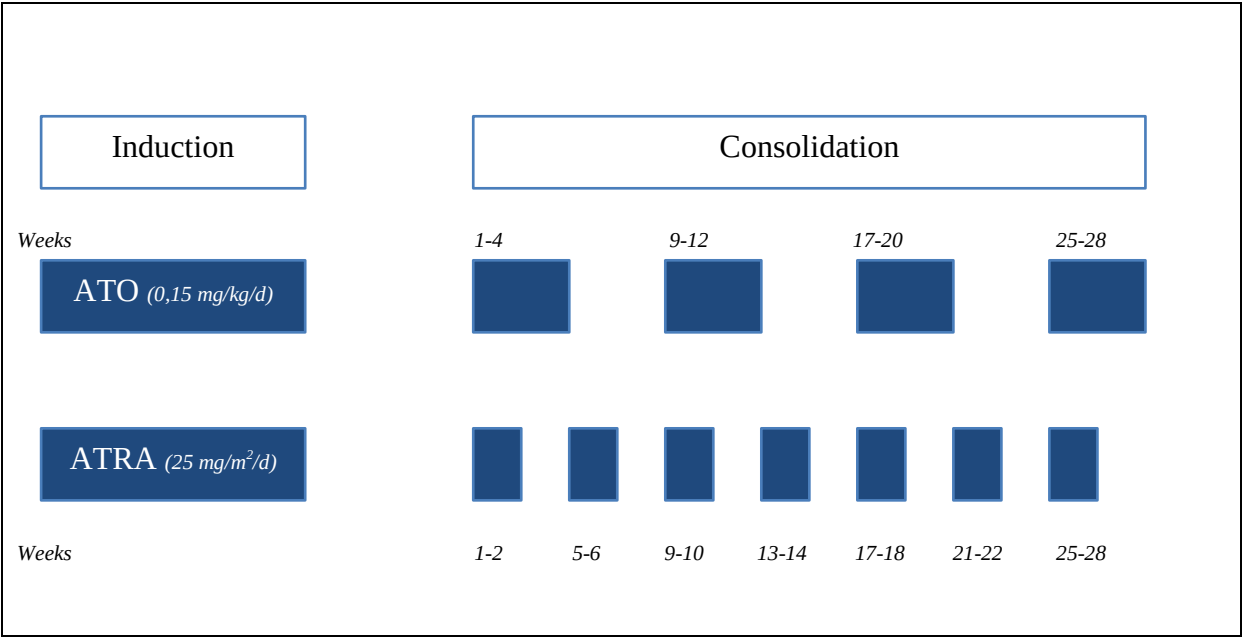


Table 1 : Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4 [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50]

CTCAE v4.0 SOC	CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v4.0 AE Term Definition
Blood and lymphatic system disorders	Disseminated intravascular coagulation	-	Laboratory findings with no bleeding	Laboratory findings and bleeding	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death	A disorder characterized by systemic pathological activation of blood clotting mechanisms, which results in clot formation throughout the body. There is an increase in the risk of hemorrhage as the body is depleted of platelets and coagulation factors.
Investigations	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	QTc 450 - 480 ms	QTc 481 - 500 ms	QTc $\geq$ 501 ms on at least two separate ECGs	QTc $\geq$ 501 or >60 ms change from baseline and Torsade de pointes or polymorphic ventricular tachycardia or signs/symptoms of serious arrhythmia	-	A finding of a cardiac dysrhythmia characterized by an abnormally long corrected QT interval.
Nervous system disorders	Peripheral sensory neuropathy	Asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death	A disorder characterized by inflammation or degeneration of the peripheral sensory nerves.
Nervous system disorders	Headache	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-	A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in various parts of the head, not confined to the area of distribution of any nerve.

Table 2 : Clinical characteristics of the patients, results of ATO therapy and follow up

Patient no.	Sex/Age (y)	WBC (x10 ⁹ /L)	CIVD at diagnosis/biological or clinical	Breaks ATO during induction (d)	Days to achieve HCR	Weeks to achieve MCR	Follow-up; survival (month)
1	M/5	38,4	Y/c	N	34	11	15
2	M/1	4,6	N	N	42	11	12
3	M/10	3,0	Y/b	Y/8	33	11	13
4	M/15	0,9	N	N	36	7	14
5	F/15	5,1	Y/b	N	40	5	35
6	M/16	14,5	N	N	28	11	56
7	F/15	0,5	N	N	40	26	34
8	M/7	1,1	N	N	28	26	37
9	F/5	3,2	N	N	28	5	24
10	M/12	1,5	N	N	57	8	32
11	F/13	2,2	Y/c	N	40	11	27
12	M/14	3,7	Y/b	N	60	26	18
13	M/15	1,8	Y/b	Y/3	40	5	7
14	M/13	22,7	Y/b	N	30	4	12
15	M/16	1,3	Y/b	N	42	11	17
16	M/8	2,4	N	N	28	4	12
17	M/8	1,6	Y/b	N	28	4	12
18	F/2	6,7	N	Y/4	29	11	9
19	F/13	0,5	Y/b	N	44	4	8
20	M/2	1,4	Y/c	N	28	5	28
21	M/7	3,2	Y/c	N	34	4	31

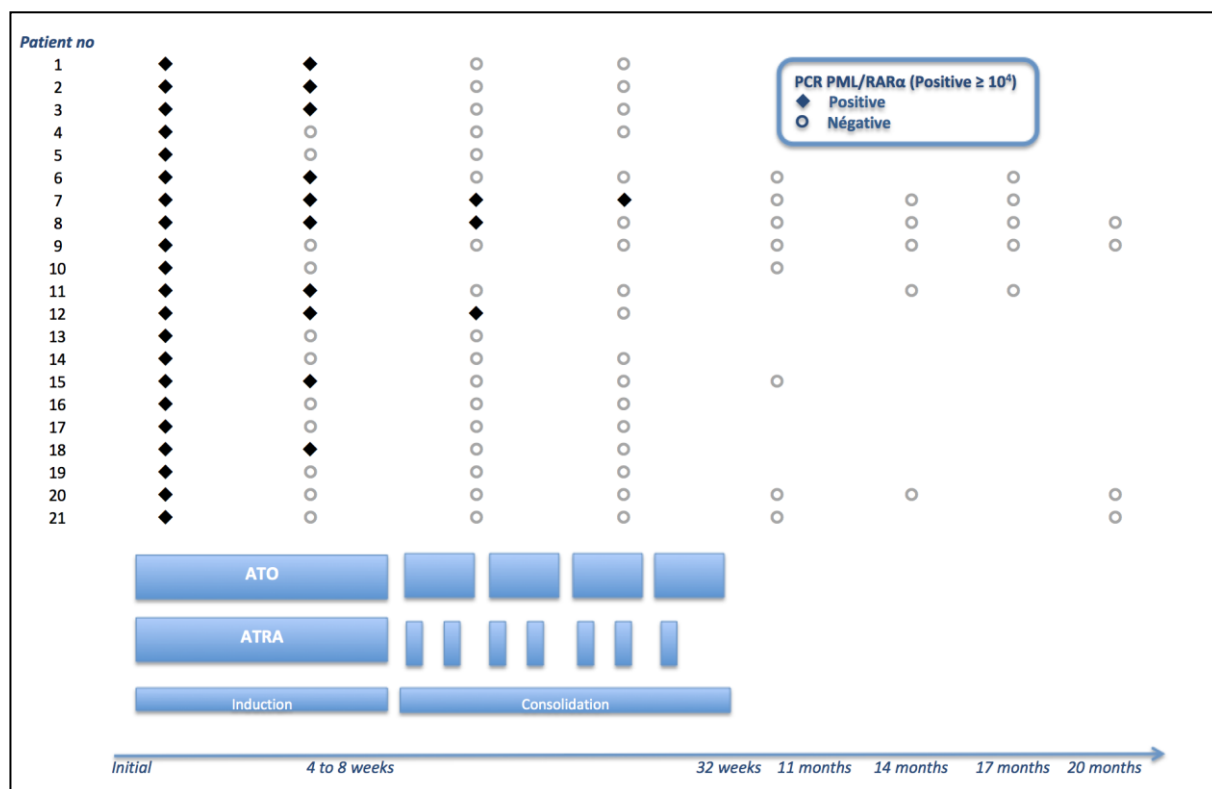
ATO, arsenic trioxide; F, female; M, male; WBC, white blood count; DIVC, disseminated intra vascular coagulation; Y, yes; N, no; HCR hematologic complete remission; MCR, molecular complete remission.

Table 3 : Side effects of ATO treatment

Patient no.	Prevention DS / Occurs DS	Maximum WBC (G/L)	Pseudotumor Cerebri / Papillary Edema	QTc expanded / CTCAE grade	Neuropathy / CTCAE Grade	Prevention hypokalemia / Occurs hypokalemia	Prevention hypomagnesaemia / Occurs Hypomagnesaemia
1	Y / N	< 10	N / N	N	N	Y / N	Y / N
2	Y / N	< 10	N / N	N	N	N / N	N / N
3	Y / N	58	N / N	Y / 1	Y / 3	N / Y	N / N
4	N / N	31	N / N	N	Y / 3	N / N	N / N
5	N / N	< 10	Y / Y	N	N	N / N	N / N
6	N / N	< 10	Y / N	N	Y / 2	Y / N	Y / N
7	N / N	35	N / N	N	N	Y / N	N / N
8	N / N	26	N / N	N	N	Y / N	N / N
9	Y / N	42	N / N	N	N	Y / N	N / N
10	Y / Y	63	Y / N	N	N	Y / N	N / N
11	N / N	< 10	Y / N	N	N	Y / N	Y / N
12	N / N	28	N / N	N	Y / 3	Y / Y	N / N
13	Y / N	< 10	N / N	N	N	Y / Y	N / N
14	Y / N	< 10	Y / N	N	N	Y / Y	N / N
15	Y / N	38	Y / N	N	Y / 3	N / Y	Y / N
16	N / N	< 10	Y / N	Y / 1	N	N / Y	N / Y
17	N / N	< 10	Y / Y	N	N	Y / N	N / N
18	N / Y	92	N / N	N	N	N / N	N / N
19	N / Y	72	Y / N	N	N	N / Y	N / Y
20	N / N	< 10	N / N	N	N	N / N	N / N
21	Y / Y	65	Y / Y	N	N	N / N	N / N

DS, differentiation syndrome; WBC, white blood cells; QTc, corrected QT; CTCAE, Common terminology criteria for adverse events.

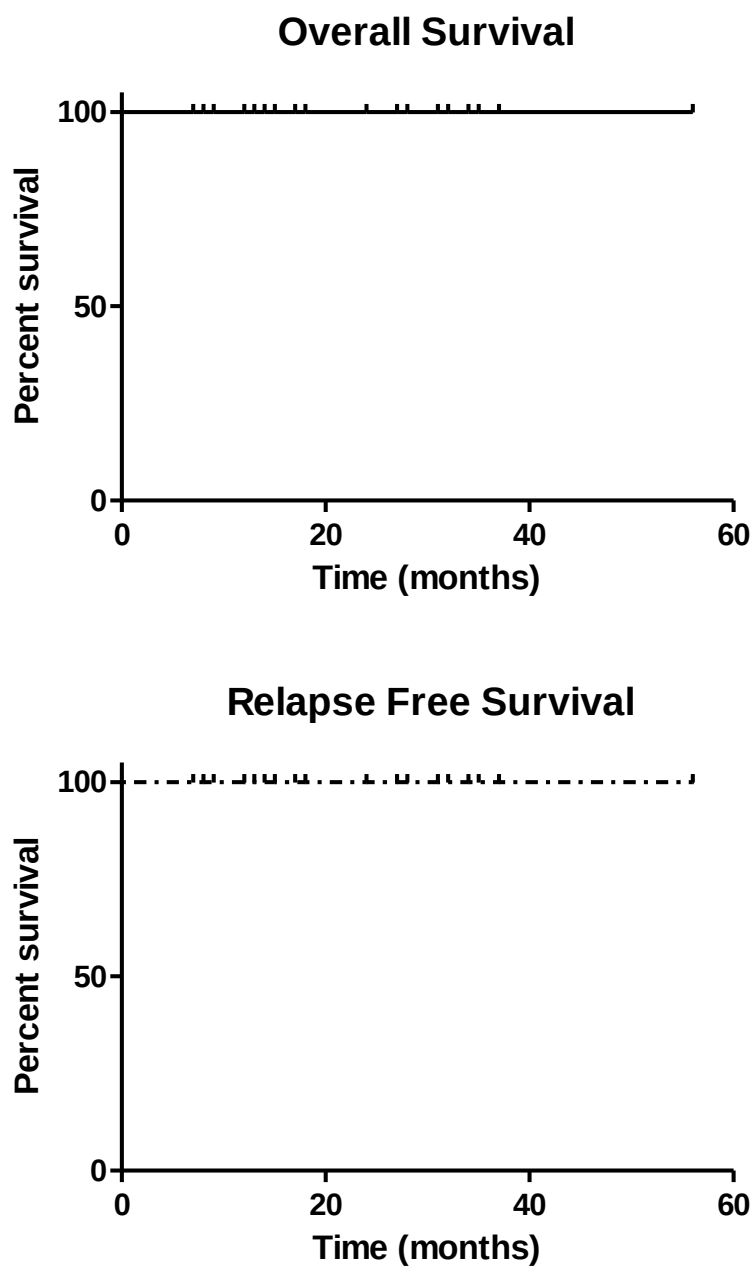
Figure 2 : Molecular results during treatment



PML-RAR α was detected by RQ-PCR

Figure 3 : Kaplan-Meier OS and relapse free survival for 21 children with ATO and ATRA.

+ indicates censoring time



IV. DISCUSSION

Nous avons analysé le devenir de 21 patients traités pour une leucémie aiguë promyélocytaire par trioxyde d'arsenic et ATRA, dans sept centres français, membres de la SFCE. Il s'agit de la plus grande cohorte pédiatrique présentée à ce sujet jusqu'à présent dans la littérature internationale. Une étude similaire réalisée par Creutzig et al (56) a été menée chez onze enfants allemands traités par ATO et ATRA entre 2012 et 2017.

IV.1 Tolérance et effets indésirables

L'utilisation de l'association ATO/ATRA apparaît comme bénéfique quant à la survenue d'effets secondaires. En effet, aucun effet indésirable grave n'est survenu pendant le suivi des patients. Dans notre étude, ainsi que celle de Creutzig et al. (56), tous les patients étaient en rémission cytologique après l'induction par ATO. Dans l'étude de Creutzig, un syndrome de différenciation est survenu chez quatre patients, proportionnellement deux fois plus que dans notre étude. L'augmentation du nombre de globules blancs est constante dans les deux études pendant l'induction.

Les autres complications survenues lors du traitement par ATO sont rares. En effet, dans notre étude seulement trois patients sur 21 (14,3%) ont nécessité une interruption du traitement par ATO pendant quelques jours, une pour une hyperleucocytose, une autre secondaire à une neutropénie fébrile et la troisième pour une douleur neuropathique de grade 3 selon la classification CTCAE. Les deux dernières raisons n'étaient pas prévues par le protocole. Il n'a été relevé aucune anomalie cardiaque et seulement deux allongements de l'intervalle QT (Grade 1). Sur 11 patients présentant des céphalées, il y avait 3 patients avec un œdème papillaire. Tous ces résultats sont comparables à ceux émis par l'étude de Creutzig et al. (56), où un arrêt temporaire de l'ATO était nécessaire pour 2 patients (18,2%), et un seul patient souffrait d'œdème papillaire. Tous les effets secondaires mineurs ont été rapidement résolus dans les deux études avec un traitement symptomatique.

Dans l'étude menée chez l'adulte par Lo-Coco et al. (39), les effets secondaires étaient plus fréquents. Elle a révélé des toxicités hépatiques de grade 3 ou 4 dans 63% des cas et une prolongation de l'intervalle QT chez 17% des patients. Cette différence peut être liée à la tolérance des chimiothérapies en général qui est connue pour être meilleure chez l'enfant que chez l'adulte.

L'association de l'ATRA et de la chimiothérapie intensive s'est avérée efficace chez les enfants atteints de LAP (36) (57). L'étude principale de Lo-Coco et al. (39) a démontré que, chez les adultes, le traitement par ATO et ATRA n'était pas inférieur à l'association chimiothérapie conventionnelle et ATRA. Lorsque l'ATO et l'ATRA sont utilisés pour l'induction et la consolidation, chez les enfants présentant un nouveau diagnostic de LAP, la survie globale estimée semble meilleure qu'en cas de traitement par ATO en monothérapie, comme le montrent l'étude de Zhou (Survie globale à 5 ans étaient de 83,9%) (45). Notre étude confirme cet excellent résultat et la survie globale ainsi que la survie sans rechute étaient de 100%, ce qui équivaut aux résultats de Creutzig où la survie globale était aussi de 100%.

A long terme, la toxicité chronique de l'arsenic pourrait entraîner des lésions cutanées (pigmentation et kératose), une toxicité hépatique, une hypertension artérielle, des maladies cardiovasculaires, un diabète, des effets neurologiques, un cancer de la peau ou encore une insuffisance rénale ou respiratoire (58). Dans l'étude de Zhou (45) (59), aucun effet secondaire chronique grave n'a été documenté pendant un suivi d'au moins 3 ans après la fin du traitement par ATO en monothérapie. Dans notre étude, la tolérance à long terme était similairement satisfaisante. Cependant, le suivi médian de seulement 17 mois ne permet pas de conclure définitivement sur ce sujet.

La fatigue s'est avérée être le principal facteur affectant les patients atteints de LAM (60). Dans notre étude, tous les patients ont pu recevoir leur traitement de consolidation en ambulatoire. Un patient a également pu bénéficier d'une hospitalisation à domicile avec une venue hebdomadaire à l'hôpital pour la réalisation d'un électrocardiogramme. De fait, même si elle n'a pas été directement étudiée, la qualité de vie des patients traités semble être satisfaisante, avec très peu d'hospitalisation nécessaire après la phase d'induction. Ces données semblent similaires à ce qui a été décrit dans une étude italienne, évaluant la qualité de vie des patients adultes traités par ATO et ATRA. Les auteurs concluent à un bénéfice sur la qualité de vie en cas d'utilisation de l'association ATO et ATRA en première ligne de traitement d'une LAP, en comparaison à l'association ATRA/chimiothérapie (61).

IV.2 Un avenir pour les LAP de haut-risque

Nous avons inclus 3 patients qui avaient une leucocytose supérieure à 10 G / L au moment du diagnostic, ce qui correspondait à une LAP de haut risque, selon les critères de Sanz modifiés (62). Les trois patients présentant une LAP de haut risque au moment du diagnostic ont

obtenu une rémission hématologique complète dans les 34 jours. La rémission était persistante à la fin du suivi. Ces patients n'ont pas développé de syndrome de différenciation ou de leucocytose après l'initiation de l'ATO et de l'ATRA. Pour les LAP à haut risque, Burnett et al (63) ont rapporté des taux de survie sans événement à 4 ans à 91% après l'induction par ATO, ATRA et Gentuzumab Ozogamicin (GO) versus 70% dans le groupe chimiothérapie et ATRA. L'incidence cumulative des rechutes cytologiques et moléculaires est passée de 18% et 27% dans les groupes chimiothérapie et ATRA à 1% et à 0% dans le groupe ATO / ATRA / GO. Une étude randomisée actuelle nommée "APOLLO" compare une induction associant chimiothérapie et ATRA, avec l'induction ATRA et ATO suivie de quatre cycles de traitement de consolidation ATO / ATRA. Bien que l'impact positif de l'ATO ait été démontré pour tous les groupes à risque dans les schémas de consolidation, aucune étude ne recommande l'utilisation de l'ATO seul en association avec l'ATRA comme traitement d'induction dans les LAP à haut risque. Nos résultats suggèrent la perspective que ce traitement pourrait également être préconisé sans chimiothérapie chez les enfants atteints de LAP de haut risque.

IV.3 Limites de l'étude

Une des limites de notre étude était le faible temps de suivi. En effet, le suivi médian après traitement n'était que de 17 mois. Le suivi médian était plus élevé dans l'étude allemande et dans l'étude chinoise avec une médiane de 29 mois et 53 mois, respectivement. Ce traitement n'ayant été indiqué qu'en 2015 dans la prise en charge des LAP de l'enfant en France, le recul était inéluctablement faible. Il semble intéressant de poursuivre le suivi des patients inclus afin d'apprécier l'évolution des courbes de survie. Pour autant, même si le suivi médian était plus important dans les deux études citées ci-dessus, les événements marquants apparus dans ces études (deux décès précoces en induction, trois rechutes tardives), sont survenus au plus tard à 17 mois de suivi, à l'exception d'une rechute apparue à 53 mois de suivi.

Notre cohorte ne comportait que 21 patients. Selon la littérature, comme vu précédemment, l'incidence des LAM de l'enfant représente environ 75 à 80 nouveaux cas par an, et les LAP représentent 10 à 15% des LAM. Ce qui représenterait, sur trois ans, environ 36 patients à inclure.

Cependant, comme les centres étaient libres d'utiliser ces recommandations ou le protocole standard associant chimiothérapie et ATRA, notre cohorte semble représentative.

Il semble important de rappeler que dans les esprits, l'arsenic demeure un poison connu depuis l'antiquité. De fait, l'accord d'utilisation de ce traitement par les patients et les familles ne serait pas toujours simple à recevoir.

Les résultats l'étude menée par Creutzig étaient similaires aux nôtres, avec un suivi un peu plus important. Tous les patients demeurent en rémission à la fin du suivi de l'étude allemande, avec une médiane d'obtention de la rémission moléculaire à 10 semaines, contre 8 semaines dans notre étude (56).

IV.4 Et après...

Une étude multicentrique nationale observationnelle pourrait permettre de valider les résultats de notre étude, et tirer des conclusions plus pertinentes sur le rôle bénéfique de l'utilisation du trioxyde d'arsenic et de l'ATRA. Un protocole de traitement pédiatrique, national, européen ou international, reprenant la base de l'« *Observatoire national de traitement de première ligne des leucémies aiguës promyélocyaires de risque standard chez les patients de moins de 70 ans* » paraît justifié dans ce contexte. Il permettrait d'établir une base solide afin de permettre aux patients et aux familles de comprendre les bénéfices de l'arsenic dans la prise en charge des LAP, de suivre les patients pédiatriques de façon consensuelle, et ainsi d'avoir un recul suffisant afin de confirmer le bénéfice de l'utilisation du trioxyde d'arsenic en association à l'acide tout trans-rétinoïque, dans la prise en charge de première ligne des LAP de l'enfant.

Par ailleurs, il serait intéressant d'évaluer l'efficacité de l'association ATRA/ATO chez les patients ayant été traités pour une LAP réfractaire ou en rechute, initialement traitée par un autre protocole. Ainsi, dans les suites de ce travail, nous souhaiterions au moyen d'une étude nationale, rétrospective reposant sur les mêmes grilles de recueil, évaluer le devenir des patients ayant été traités par ATO/ATRA dans les centres SFCE pour une LAP réfractaire ou en rechute.

V. CONCLUSION

Cette étude a permis de décrire les différentes stratégies thérapeutiques de prise en charge des leucémies aiguës promyélocyaires chez l'enfant depuis les années 80. Si le traitement de référence a évolué avec le temps, il semble apparaître que le trioxyde d'arsenic est un traitement ayant un haut potentiel dans la prise en charge des LAP, de l'adulte et de l'enfant, avec une place indiscutable dans la stratégie thérapeutique de cette pathologie rare.

Le traitement par ATRA et ATO chez les patients pédiatriques atteints de LAP de risque standard de novo semble bien toléré sans effets indésirables graves à court terme. La maladie résiduelle semble évoluer favorablement avec ce traitement. La qualité de vie des patients atteints de LAP traités par ATO et ATRA semble être satisfaisante. Un suivi plus long est souhaitable pour évaluer la survenue des effets indésirables à long terme de l'ATO. La présente étude suggère que les LAP de haut risque pourraient être pris en charge sans chimiothérapie. L'utilisation en première ligne de l'ATO et de l'ATRA est très encourageante et pourrait devenir le traitement pédiatrique standard de première ligne, y compris dans les LAP à haut risque. Un protocole de traitement international permettrait d'uniformiser les pratiques et ainsi d'avoir un meilleur recul sur le suivi au long terme des patients atteints de cette forme peu fréquente de LAM.

VI. REFERENCES

1. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 30 juill 2009;114(5):937-51.
2. Fey MF, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mai 2010;21 Suppl 5:v158-161.
3. Baudard M, Marie JP, Cadiou M, Viguié F, Zittoun R. Acute myelogenous leukaemia in the elderly: retrospective study of 235 consecutive patients. *Br J Haematol*. janv 1994;86(1):82-91.
4. Clavel J. Taux d'incidence de 2010 à 2014, par groupe diagnostique et par tranche d'âge - RNCE [Internet]. [cité 10 juin 2018]. Disponible sur: <http://rnce.vjf.inserm.fr/index.php/fr/statistiques/statistiques-d-incidence/taux-d-incidence-de-2010-a-2014-par-groupe-diagnostique-et-par-tranche-d-age>
5. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer*. 15 avr 1995;75(8):2186-95.
6. Stevens (MRCPath.) A, Lowe JS. *Human Histology*. Elsevier/Mosby; 2005. 444 p.
7. Royer B, Arock M. Utilisations thérapeutiques des facteurs de croissance hématopoïétiques. I. Erythropoïétine et thrombopoïétine. *Ann Biol Clin (Paris)*. 26 mars 1998;56(2):143-52.
8. Féger F, Vainchenker W. Hématopoïèse et facteurs de croissance. *Datatraite* 13-16906 [Internet]. [cité 12 juin 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/785>
9. Kierszenbaum AL. *Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique*. De Boeck Supérieur; 2006. 648 p.
10. Dombret H. *Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques: guide pratique*. John Libbey Eurotext; 1996. 148 p.
11. Hope KJ, Jin L, Dick JE. Acute myeloid leukemia originates from a hierarchy of leukemic stem cell classes that differ in self-renewal capacity. *Nat Immunol*. juill 2004;5(7):738-43.

12. Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The molecular basis of leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;80-97.
13. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest*. 2005;23(1):60-75.
14. Kinlen L. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *The Lancet*. 10 déc 1988;332(8624):1323-7.
15. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer*. mars 2006;6(3):193-203.
16. Greaves M, Buffler PA. Infections in early life and risk of childhood ALL. *Br J Cancer*. 10 mars 2009;100(5):863.
17. Rudant J, Orsi L, Menegaux F, Petit A, Baruchel A, Bertrand Y, et al. Childhood acute leukemia, early common infections, and allergy: The ESCALE Study. *Am J Epidemiol*. 1 nov 2010;172(9):1015-27.
18. Urayama KY, Ma X, Selvin S, Metayer C, Chokkalingam AP, Wiemels JL, et al. Early life exposure to infections and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer*. 1 avr 2011;128(7):1632-43.
19. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. *Environ Health Perspect*. janv 2007;115(1):138-45.
20. Turner MC, Wigle DT, Krewski D. Residential Pesticides and Childhood Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect*. janv 2010;118(1):33-41.
21. Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A, Nelken B, Bertrand Y, et al. Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: The ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect*. déc 2007;115(12):1787-93.
22. Carlos-Wallace FM, Zhang L, Smith MT, Rader G, Steinmaus C. Parental, In Utero, and Early-Life Exposure to Benzene and the Risk of Childhood Leukemia: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 1 janv 2016;183(1):1-14.
23. Amigou A, Sermage-Faure C, Orsi L, Leverger G, Baruchel A, Bertrand Y, et al. Road Traffic and Childhood Leukemia: The ESCALE Study (SFCE). *Environ Health Perspect*. avr 2011;119(4):566-72.
24. Marquant F, Goujon S, Faure L, Guissou S, Orsi L, Hémon D, et al. Risk of Childhood Cancer and Socio-economic Disparities: Results of the French Nationwide Study Geocap 2002-2010. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;30(6):612-22.

25. Orsi L, Rudant J, Ajrouche R, Leverger G, Baruchel A, Nelken B, et al. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy, and childhood acute leukemia: the ESTELLE study. *Cancer Causes Control CCC*. juill 2015;26(7):1003-17.
26. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 30 sept 1999;341(14):1051-62.
27. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 21 janv 2010;115(3):453-74.
28. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. août 1976;33(4):451-8.
29. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. oct 1985;103(4):620-5.
30. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. déc 1999;10(12):1419-32.
31. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 2016;127(20):2391-405.
32. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 24 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/hematologie-et-pathologie-generale/63-1-morphologie-phenotype-cytogenetique-des-lam-myeloblastes-promyelocytes>
33. Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhao L, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. août 1988;72(2):567-72.
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*. 1 nov 1990;76(9):1710-7.
35. DEGOS L. Histoire(s) de la leucémie aiguë. *Rev Prat*. 2015;65:5.

36. Testi AM, Biondi A, Francesco Lo Coco, Moleti ML, Giona F, Vignetti M, et al. GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood*. 15 juill 2005;106(2):447-53.
37. GIBSON B. ICC APL STUDY 01 - Treatment study for children and adolescents with Acute Promyelocytic Leukemia. 2008;109.
38. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 sept 2001;19(18):3852-60.
39. Lo-Coco F. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 11 juill 2013;369(2):111-21.
40. 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*. 15 nov 1999;94(10):3315-24.
41. Ablat O, Kutny MA, Testi AM, Feusner JH, Creutzig U, Gregory J, et al. Management of relapsed and refractory childhood acute promyelocytic leukaemia: recommendations from an international expert panel. *Br J Haematol*. 2016;175(4):588-601.
42. Testi AM, D'Angiò M, Locatelli F, Pession A, Lo Coco F. Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Comparison Between Children and Adults. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 15 avr 2014 [cité 30 juin 2018];6(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4010611/>
43. Zhang L, Zhu X. Epidemiology, diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia in children: the experience in china. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4(1):e2012012.
44. Wang H, Hao L, Wang X, Li J, Wu Q, Bian S. Retrospective study of arsenic trioxide for childhood acute promyelocytic leukemia in China: a single-center experience. *Int J Hematol*. juin 2010;91(5):820-5.
45. Zhou J, Zhang Y, Li J, Li X, Hou J, Zhao Y, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 4 mars 2010;115(9):1697-702.
46. Zhang L, Zhu X, Zou Y, Chen Y, Chen X. Effect of arsenic trioxide on the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia in China. *Int J Hematol*. févr 2011;93(2):199-205.

47. Cheng Y, Zhang L, Wu J, Lu A, Wang B, Liu G. Long-term prognosis of childhood acute promyelocytic leukaemia with arsenic trioxide administration in induction and consolidation chemotherapy phases: a single-centre experience. *Eur J Haematol.* déc 2013;91(6):483-9.
48. Lallemand-Breitenbach V, Zhu J, de Thé H. La leucémie aiguë promyeloctaire : un paradigme des traitements ciblés sur l'oncogène ? *MS Médecine Sci Rev Pap* ISSN 0767-0974 2001 Vol 17 N° 1 P14-22 [Internet]. 2001 [cité 3 juill 2018]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/1783>
49. 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.* 18 oct 1999;147(2):221-34.
50. Quignon F, De Bels F, Koken M, Feunteun J, Ameisen JC, de Thé H. PML induces a novel caspase-independent death process. *Nat Genet.* nov 1998;20(3):259-65.
51. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, Jhanwar S, Calleja E, Dardashti LJ, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med.* 5 nov 1998;339(19):1341-8.
52. Zhu J, Koken MH, Quignon F, Chelbi-Alix MK, Degos L, Wang ZY, et al. Arsenic-induced PML targeting onto nuclear bodies: implications for the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 avr 1997;94(8):3978-83.
53. Torii S, Egan DA, Evans RA, Reed JC. Human Daxx regulates Fas-induced apoptosis from nuclear PML oncogenic domains (PODs). *EMBO J.* 1 nov 1999;18(21):6037-49.
54. Giannì 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.* 1 juin 1998;91(11):4300-10.
55. de Botton S, Coiteux V, Chevret S, Rayon C, Vilmer E, Sanz M, et al. Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 avr 2004;22(8):1404-12.
56. Creutzig U, Dworzak MN, Bochennek K, Faber J, Flotho C, Graf N, et al. First experience of the AML-Berlin-Frankfurt-Münster group in pediatric patients with standard-risk acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide and all-trans retinoid acid. *Pediatr Blood Cancer.* août 2017;64(8).

57. Ortega JJ, Madero L, Martín G, Verdeguer A, García P, Parody R, et al. Treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for children with acute promyelocytic leukemia: a multicenter study by the PETHEMA Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2005;23(30):7632-40.
58. Zhu H, Hu J, Chen L, Zhou W, Li X, Wang L, et al. The 12-year follow-up of survival, chronic adverse effects, and retention of arsenic in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 15 2016;128(11):1525-8.
59. Mathews V, George B, Chendamarai E, Lakshmi KM, Desire S, Balasubramanian P, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term follow-up data. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2010;28(24):3866-71.
60. Schumacher A, Wewers D, Heinecke A, Sauerland C, Koch OM, van de Loo J, et al. Fatigue as an important aspect of quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. avr 2002;26(4):355-62.
61. Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, Cottone F, Ferrara F, Di Bona E, et al. Randomized Phase III Trial of Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Versus Retinoic Acid and Chemotherapy in Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Health-Related Quality-of-Life Outcomes. *J Clin Oncol*. 20 oct 2014;32(30):3406-12.
62. Lou Y, Ma Y, Sun J, Suo S, Tong H, Qian W, et al. Effectivity of a modified Sanz risk model for early death prediction in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol*. nov 2017;96(11):1793-800.
63. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. oct 2015;16(13):1295-305.

VII. ANNEXES

ANNEXE 1 : Notice d'information pour le patient.

EVALUATION DU TRAITEMENT PAR TRIOXYDE D'ARSENIC (ATO) DANS LES LEUCEMIES PROMYELOCYTAIRES DE L'ENFANT, TOLERANCE ET DEVENIR. (Etude multicentrique)
--

NOTICE D'INFORMATION POUR LE PATIENT

Madame, Monsieur,

L'introduction du trioxyde d'arsenic (ATO) dans la prise en charge des leucémies aiguës promyélocyaires de l'enfant a profondément modifié la vie des patients atteints de cette pathologie.

De nombreuses études chez l'adulte mettent en avant l'efficacité et la bonne tolérance de cette molécule. Malgré la bonne réponse observée en pédiatrie depuis le début de l'utilisation de l'ATO, il n'existe pas d'étude décrivant sa tolérance chez l'enfant. De la même façon, le devenir des patients pédiatriques traités par cette molécule n'a pas encore été décrit en France.

Ces éléments nous amènent à réaliser une étude qui a pour but d'évaluer la tolérance et la survenue d'effets secondaires liés à l'ATO chez des enfants traités pour une leucémie aiguë promyélocytaire dans les centres membres de la Société Française de lutte contre les Cancers et le leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE). Votre enfant a pu bénéficier de ce traitement, ou en bénéficie actuellement, dans un Centre Hospitalier Universitaire membre de la SFCE.

Afin de permettre la réalisation de cette étude, nous avons besoin de recueillir des éléments concernant votre enfant pendant la période durant laquelle il a été traité par trioxyde d'arsenic. Les données recueillies porteront sur l'âge, les dates de découverte de la maladie, l'histoire thérapeutique, les effets secondaires observés durant la phase de traitement, et les résultats biologiques pendant et après le traitement.

La participation à cette étude ne nécessitera aucune visite médicale supplémentaire, aucun examen complémentaire supplémentaire et ne modifiera pas vos soins et votre traitement.

Toutes les données recueillies resteront strictement confidentielles. La partie du dossier médical de votre enfant concernant l'étude ne pourra être consultée que par les personnes qui collaborent à la recherche et éventuellement un représentant des autorités de santé.

Il est important de noter que dans le cadre de cette étude il n'y a ni contrainte ni bénéfice personnel à attendre. Par l'intermédiaire du service clinique dans lequel vous consultez, vous pourrez être informés des résultats de cette étude, dès qu'ils seront disponibles si vous le désirez.

Ce projet est réalisé dans le cadre d'une thèse de médecine et en partenariat avec la SFCE.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette note d'information. En cas de non opposition, nous recueillerons les informations nécessaires concernant le traitement de votre enfant. Bien entendu, il vous est possible de refuser de participer à cette recherche, sans aucune justification. Votre non-participation ne modifiera en rien le traitement et le suivi médical de votre enfant. Les données seront anonymisées et ne pourront pas permettre de reconnaître votre enfant. En revanche, conformément aux dispositions de la CNIL (loi du 6 janvier 1978 modifiée « relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés »), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données concernant votre enfant : pour cela, il suffit d'en faire part au médecin qui vous suit habituellement et qui communiquera ces données.

Après avoir lu cette lettre d'information, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous désirez à votre médecin.

Cadre réservé au service

Centre :

Identifiant du patient (2 premières lettres du nom/2 premières lettres du prénom) :

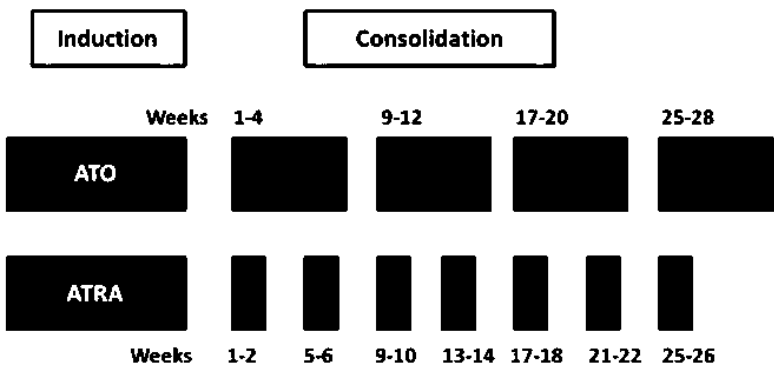
Opposition exprimée : ☐ oui ☐ non

Date de délivrance de l'information :

Nom et signature du médecin responsable du patient et ayant délivré l'information :

TREATMENT GUIDELINES FOR STANDARD-RISK CHILDREN WITH APL (01/2015)

STUDY SYNOPSIS

CONDITION	Newly diagnosed standard-risk acute promyelocytic leukemia (APL/AML M3) with WBC < 10 x 10 ⁹ /L
TREATMENT PLAN	<u>Treatment plan:</u> Arsenic trioxide (ATO) and ATRA  Weeks 1-4 9-12 17-20 25-28 Weeks 1-2 5-6 9-10 13-14 17-18 21-22 25-26
KEY INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA	<u>Key inclusion criteria:</u> - Newly diagnosed APL confirmed by the presence of <i>PML/RARα</i>, <i>NPM1-RARα</i> or <i>NUMA-RARα</i> fusion - Age <18 years - WBC at diagnosis ≤10 x 10⁹/L - Bilirubin serum levels ≤3 mg/dL - Creatinine serum levels ≤2 times the normal value for age <u>Exclusion criteria</u> -Patients with a clinical diagnosis of APL but subsequently found to have <i>PLZF-RARα</i> fusion or lacking <i>PML-RARα</i>, <i>NPM1-RARα</i> or <i>NUMA-RARα</i> rearrangement should be withdrawn from the study and treated on an alternative protocol - WBC at diagnosis >10 x 10⁹/L -Significant arrhythmias, ECG abnormalities (*see below), other cardiac contraindications (L-FEV < 50%) or neuropathy -Concurrent active malignancy -Uncontrolled life-threatening infections -Pregnant or lactating females -Patients who had received alternative therapy (APL not initially suspected; ATRA and/or ATO not available) *ECG abnormalities: Congenital long QT syndrome

	History or presence of significant ventricular or atrial tachyarrhythmia Clinically significant resting bradycardia (< 50 beats per minute) QTc > 450 msec documented during screening EKG
TREATMENT	<u>Induction</u> ATO 0.15 mg/kg iv over 2 hours daily starting on day 1. If acute vasomotor reaction occurs, the infusion duration may be prolonged to 4 hours. ATO will be continued until achievement of hematological remission or for a maximum of 60 days. The first bone marrow aspirate to document achievement of hematological remission will be performed on day +28 and then repeated weekly whenever indicated/necessary. ATRA 25 mg/m²/day will be administered orally in two equally divided doses and rounded to the nearest 10 mg increment, starting on day 1. ATRA treatment will be continued until hematological remission for a maximum of 60 days. <u>Consolidation</u> ATO 0.15 mg/kg iv over 2 hours daily for 5 days every week. Treatment will be continued for 4 weeks on and 4 weeks off, for a total of 4 cycles. ATRA 25 mg/m²/day will be administered orally in two equally divided doses and rounded to the nearest 10 mg increment. Treatment will be administered for 2 weeks on 2 weeks off and for a total of 7 cycles. A lumbar puncture with intrathecal injection of Ara-C (dose chosen according to patient's age) will be performed at the beginning of the first and 3 course of consolidation therapy. <u>Concomitant therapies</u> ✓ Prednisone 0.5 mg/kg/day from day 1 day +21 of induction to prevent differentiation syndrome (once known as ATRA syndrome). In case it will occur, Dexamethasone at 10 mg/m²/day in 3 divided doses will be employed until resolution of symptoms. ✓ Platelet concentrate transfusions to maintain platelets >50x10⁹/l during the first 10 days. After day 10, platelets concentrates will be transfused when platelets count is <20x10⁹/l or in presence of hemorrhagic symptoms. ✓ Packed red cell concentrates must be transfused to maintain Hb levels > 8 g/dl. ✓ Supplemental electrolytes administered intravenously, to maintain potassium concentrations above 4 mEq/l and magnesium concentrations above 1.8 mg/dl (0.74 mmol/l) in order to reduce the risk of cardiac arrhythmia.

	<u>Concomitant therapies in case of leukocytosis</u> Guidelines for administering hydroxyurea (HU) in patients who will develop leukocytosis after initiation of therapy, are detailed in the table below: WBC 10 – 50 x 10⁹/L HU 20 - 30 mg/kg per day in 2 divided doses WBC > 50 x 10⁹/L HU 40 – 60 mg/kg per day in 2 divided doses HU must be discontinued when the WBC count will decrease to <10x10⁹/L.
ASSESSMENT OF RESPONSE	One or more bone marrow (BM) aspirates will be carried out after induction therapy, prior to the first block of consolidation therapy to document the achievement of morphological complete remission (CR). BM aspirates will be repeated also after the 3rd consolidation course to document the achievement of molecular remission, after treatment discontinuation and then at 3 months, 6 months, 9 months and 12 months after treatment discontinuation Definitions All responses may be hematological, cytogenetic or molecular. <i>Complete remission (CR)</i> • Hematological Remission – the bone marrow is regenerating normal hematopoietic cells and contains < 5% blast cells by morphology. The absolute neutrophil count in the peripheral blood should be > 1.0 x 10⁹/l and the platelet count > 80 x 10⁹/l. • Cytogenetic Remission – disappearance of the diagnostic clonal abnormality [i.e. t(15;17)] • Molecular Remission – absence of PML/RARα or NPM1-RARα or NUPA-RARα fusion transcripts in bone marrow by RQ-PCR, with an assay sensitivity of at least 10⁻⁴. Treatment failure • Early death (ED) – any death occurring within 14 days from diagnosis from any cause • Induction Death (ID) – any death occurring after 14 days from diagnosis, but before achieving CR • Death in CR – any death occurring in patients who are in CR • Resistant/Refractory Disease (RD) – persistent morphological evidence of APL at the end of induction • Molecular Resistant/Refractory Disease (mRD) – persistence of the hybrid transcripts in bone marrow cells at the end of the 3rd consolidation course. Molecular resistance will always be confirmed in two consecutive marrow samples taken 2 weeks apart • Hematological Relapse – reappearance of

	promyeloblasts/abnormal promyelocytes (> 5%) in the bone marrow • <i>Cytogenetic Relapse</i> – reappearance of the cytogenetic abnormality t(15,17) after repeated negative cytogenetic analysis as determined by karyotype and/or FISH • <i>Molecular relapse</i> – reappearance of the transcripts in two successive samples in patients previously in molecular remission
--	---

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

Evaluation du traitement par trioxyde d'arsenic dans la prise en charge des leucémies aiguës promyélocytaires de l'enfant, tolérance et devenir.

Introduction : Depuis 2015, le traitement des leucémies aiguës promyélocytaires (LAP) de risque standard chez l'enfant en France, est basé sur le trioxyde d'arsenic (ATO) et l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA), sans chimiothérapie, ou sur l'association ATRA/chimiothérapie. Si l'ATO est utilisé depuis 2015, il n'existe pas d'étude évaluant sa tolérance et la survenue d'effets indésirables chez les enfants et les adolescents traités pour une LAP ainsi que leur devenir. **Objectif :** L'objectif de notre étude était d'évaluer la tolérance et l'apparition d'effets indésirables chez les enfants traités dans les centres de la *Société française de lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et de l'adolescent*. **Résultats :** Vingt et un patients ont été traités dans sept centres de référence. Parmi eux, 3 enfants avaient une LAP de haut risque avec une leucocytose supérieure à 10 G/L au diagnostic. Une courte suspension d'ATO a été nécessaire pour 3 patients. Quelques effets indésirables ont été relevés (Grade < 3) selon la Common Terminology Criteria for Adverse Effects. Tous les patients étaient en rémission cytologique en fin d'induction. Tous les patients ont obtenu une rémission moléculaire au cours du traitement. La survie globale et la survie sans rechute avec une médiane de suivi à 17 mois étaient de 100%. **Conclusion :** Le traitement par ATRA et ATO a été bien toléré chez les patients de risque standard, sans effets indésirables graves. Cette étude est prometteuse pour la prise en charge des LAP de haut risque, et nécessite une période de suivi plus importante.

Arsenic trioxide tolerance, with all-trans retinoid acid in acute promyelocytic leukemia: French report of 21 children.

Background: Since 2015, the treatment of standard-risk acute promyelocytic leukemia (APL) in children in France is based on arsenic trioxide (ATO)/all trans-retinoid acid (ATRA) without chemotherapy, or on the ATRA/chemotherapy combination. Although ATO treatment has been used since 2015, there are no studies evaluating its tolerance in children and adolescents treated for APL and their future. **Purpose:** Objective of our study was to evaluate the tolerance and occurrence of ATO-related side effects in children treated in the centers of *Société française de lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et de l'adolescent*. **Results:** Twenty-one patients were treated in seven reference centers. Among them, 3 patients had high-risk acute promyelocytic leukemia with white blood cells greater than 10 G/L. A short discontinuation of ATO was required for 3 patients. Some side effects (Grade $\leq$ 3) were observed, according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events. All patients were in cytological remission after induction. All patients achieved molecular remission during treatment. Overall survival and relapse free survival with mean follow-up at 17 months was 100%. **Conclusions:** Therapy with ATRA and ATO in our pediatric standard risk patients with APL was well tolerated without serious adverse effects. This study was promising for the management of high-risk promyelocytic leukemia, but required longer-term follow-up.

Discipline administrative : PEDIATRIE

Mots clés : leucémie aiguë promyélocytaire, enfant, arsenic

UFR Santé, Université de La Réunion
117 rue du Général Ailleret, 97430 Le Tampon