



HAL
open science

Etude multicentrique des leucémies aiguës promyélocytaires de haut risque en France

Audrey da Rocha

► **To cite this version:**

Audrey da Rocha. Etude multicentrique des leucémies aiguës promyélocytaires de haut risque en France. *Hématologie*. 2023. dumas-04501258

HAL Id: dumas-04501258

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04501258>

Submitted on 12 Mar 2024

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

UNIVERSITE AMIENS PICARDIE JULES VERNE

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de
Docteur en Médecine
Spécialité HEMATOLOGIE

Soutenue publiquement à la Faculté de Médecine d'Amiens

Le 18 Décembre 2023

Par

Audrey DA ROCHA

Numéro de thèse : 2023-199

**Etude multicentrique
des leucémies aiguës promyélocytaires
de haut risque en France**

Président du jury :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Lionel ADES

Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Monsieur le Docteur Thomas BOYER

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Delphine LEBON

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chef du Service Hématologie clinique et cellulaire

Chef du Pôle « Oncopôle »

CHU Amiens

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse.

Je tiens à vous remercier particulièrement pour m'avoir acceptée avec mon parcours atypique et telle que je suis, avec mes failles et mon envie permanente de progresser dans cette spécialité que j'aime profondément !

Monsieur le Professeur Lionel ADES

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Service d'Hématologie Sénior,

Hôpital Saint-Louis, Paris

Vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse.

Je vous remercie d'apporter votre expérience précieuse à la critique de ce travail.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma plus grande reconnaissance.

Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Assesseur 2ème cycle

Chef du Service de Médecine Intensive Réanimation

CHU Amiens

Vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse.

Votre rigueur, votre disponibilité et vos précieux conseils pendant mes gardes en réanimation m'ont fait grandir dans ma pratique quotidienne.

Monsieur le Docteur Thomas BOYER

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Service d'Hématologie Biologique

CHU Amiens

Cher Thomas,

*Je te remercie d'avoir accepté de participer au jury
de cette thèse.*

*Ton enthousiasme communicatif à propos de la
cytologie ne peut que me donner envie de découvrir
cet autre versant de l'hématologie prochainement.*

J'espère que nos chemins se recroiseront bientôt !

Madame le Docteur Delphine LEBON

Praticien Hospitalier

Hématologie clinique et thérapie cellulaire

CHU Amiens

Chère Delphine,

Je te remercie d'avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse. Dès le début de mon internat, tu m'as prise sous ton aile et j'ai énormément appris à tes côtés.

Tu as su éveiller pendant l'externat mon intérêt pour l'hématologie grâce à tes cours.

Tu fais partie du « Trio magique » qui m'a donné envie d'apprendre cette spécialité à Amiens.

Merci pour ta patience, tes encouragements et tes conseils !

Aux équipes d'hématologie du CHU d'Amiens

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans le service avec bienveillance.

Pensée particulière aux 2 autres membres de mon « Trio magique » :

A Mathieu S, mon premier interne qui savait tout faire, merci de m'avoir tant appris pendant l'externat puis l'internat, en hémato comme en réanimation.

A Lydia, ma maman d'hémato, qui a su me guider dès mon premier semestre et quelle joie d'avoir débuté mon périple à ses côtés !

Petit clin d'œil à Alexis qui, même de l'autre côté de l'Atlantique, a continué de veiller sur moi !

A la Team Blood, en particulier Caroline, future spécialiste des statistiques et Alphane, mon p'tit bouchon qui a osé choisir la plus belle des spécialités !

A Louis J, mon externe préféré désormais bébé anesth réa (personne n'est parfait... ☺)

A Mme Leduc, pour sa patience et sa bienveillance !

Aux équipes de néphrologie du CHU d'Amiens

J'ai eu le plaisir de débiter mon externat à vos côtés, et l'audace (ou l'inconscience ☺) de renouveler l'expérience pendant l'internat.

A Pierre P, pour sa vivacité d'esprit et sa répartie, son caractère parfois imprévisible et cette rencontre originale lors d'un brancardage de légende,

A Pierre L, pour sa gentillesse, ses beaux et bons gâteaux et Muse Forever !

A Thomas L, rencontré en hémato, devenu bébé néphro (mais n'oublie pas que 6 mois en hémato peuvent être sympathiques !)

Pensées particulières pour Wendy, Charlène et Chloé, infirmières de choc

A l'équipe du service d'oncologie du CH de Creil

J'ai énormément appris et grandi à vos côtés pendant ce semestre parfois rock'n'roll !
A Audrey et Sandy, mes phares dans la tempête !

Aux équipes de réanimation médicale du CHU d'Amiens

J'avais hâte de découvrir le monde de la réanimation et j'ai été ravie de partager ce semestre avec vous !

Aux co-internes de choc, en particulier Marie, pour son sourire et sa bonne humeur ; Maude, soutien indéfectible de l'hémato à la réa, sans oublier l'année recherche et Charlotte, mon 10-10 préféré, j'ai appris à te connaître en néphro et j'ai découvert mon double en réa.

Aux belles rencontres de l'année recherche

A la team de Pasteur : Merci François, pour qui la biochimie n'a aucun secret, et heureusement que toi, le Normalien, était là pour des cours de soutien (et de survie) ! Merci Morgane pour tes encouragements et ta merveilleuse capacité à transformer des concepts abstraits en explications pratico-pratiques qu'un médecin peut comprendre !

Un grand merci au Pr Jardin qui a accepté de m'accueillir dans l'unité INSERM U1245 de Rouen et à Mélody pour son encadrement pendant mon stage, et sa passion contagieuse pour la recherche fondamentale.

Aux amis depuis l'École de Sage-femme

A Lise, mon acolyte de médecine et de conf', à Nicolas pour sa gentillesse et son écoute en toute circonstance,

A Léa et Bertille, mes amies fidèles avec qui j'ai commencé mon parcours hospitalier,

Aux amis de longue date

A Alice et nos 28 ans d'amitié ; à Apolline et notre rencontre en CP, à Marie et notre correspondance épistolaire,

A Mathilde et Stéphane, pour avoir toujours pris soin de moi au conservatoire,

Sans oublier Mme El Khoury, pour cette discussion mémorable place du marché qui restera dans les annales et Mme Dron qui m'a montré très tôt que la médecine pouvait s'exercer au féminin avec beaucoup d'humanité.

Un grand merci aux Professeurs Cassinat, Recher, Hunault-Berger et aux Docteurs Heiblig, Bonmati, Roth-Guepin, Berthon, Duployez, Willekens, Gallego Hernanz, Ochmann, pour avoir accepté de participer à ce travail.

Un merci tout particulier au Professeur Cluzeau, au Docteur Zilliox, et à Marie Laloi pour leur aide dans le recueil de données.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION.....	6
1.1. Données épidémiologiques des leucémies aiguës promyélocyaires	6
1.2. Particularités clinico-biologiques des patients avec LAP	7
1.2.1. Coagulopathie	7
1.2.2. Hyperleucocytose.....	7
1.3. Données cytologiques.....	8
1.4. Données cytogénétiques et moléculaires	8
1.4.1. Forme classique	8
1.4.2. Autres anomalies.....	9
1.4.3. Anomalies moléculaires additionnelles	9
1.5. Score pronostique	10
1.6. Prise en charge thérapeutique	10
1.6.1. Chimiothérapie.....	10
1.6.2. ATRA	12
1.6.3. Trioxyde d'arsenic	13
1.6.4. Indications des traitements.....	16
1.6.5. Stratégies thérapeutiques dans les LAP de haut risque.....	16
1.6.5.1. Place de l'ATO/ATRA.....	16
1.6.5.2. Traitements de cytoréduction chez les patients hyperleucocytaires.....	18
1.6.5.3. Place de la prophylaxie neuro-méningée	19
1.6.5.4. Recommandations thérapeutiques actuelles chez les patients de haut risque	20
1.7. Objectifs de l'étude.....	21
2. PATIENTS ET METHODES.....	22
2.1. Élaboration de l'étude	22
2.2. Recueil des données	23
2.2.1. Caractéristiques des patients	23
2.2.2. Caractéristiques biologiques et cliniques au diagnostic.....	23
2.2.3. Caractéristiques des traitements.....	23
2.2.4. Statut du patient aux dernières nouvelles.....	24
2.3. Critères de jugement	24
2.4. Analyses statistiques.....	24

3. <i>RESULTATS</i>	26
3.1. Caractéristiques de la cohorte	26
3.2. Caractéristiques biologiques au diagnostic	27
3.3. Caractéristiques de la LAP	28
3.4. Traitements	29
3.4.1. Traitements d'induction	29
3.4.1.1. Type de traitement.....	29
3.4.1.2. Taux de rémission post induction.....	29
3.4.1.3. Traitements de cytoréduction	30
3.4.1.4. Prévention du syndrome de différenciation.....	30
3.4.1.5. Ponction lombaire et système nerveux central.....	30
3.4.1.6. Tolérance et effets secondaires.....	31
3.4.2. Traitements de consolidation et de maintenance	31
3.5. Rechutes	32
3.6. Devenir et survie de la cohorte	33
3.6.1. Survie globale	33
3.6.2. Survie en fonction du traitement d'induction	33
3.6.3. Décès précoces et en cours de suivi.....	34
3.6.4. Facteurs prédictifs de survie	34
3.6.4.1. Analyses univariées.....	34
3.6.4.2. Analyses multivariées	35
3.7. Analyse du sous-groupe traité par ATO dès l'induction et stratégies de cytoréduction	36
4. <i>DISCUSSION</i>	38
5. <i>CONCLUSION</i>	43
6. <i>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>	44

Table des tableaux et des figures

Tableau 1 - Caractéristiques cytologiques des formes de LAP	8
Tableau 2 - Stratification du risque selon Sanz (12).....	10
Tableau 3 - Principales séries de patients traités par chimiothérapie seule, d'après Sanz et Barragan (34).....	11
Tableau 4 - Traitement d'induction avec ATRA seul, d'après Sanz et Barragan (34)	12
Tableau 5 - Schéma séquentiel avec ATRA seul puis chimiothérapie lors de l'induction, d'après Sanz et Barragan (34).....	13
Tableau 6 - Études basées sur l'ATO chez les LAP en 1ère ligne, d'après Sanz et Barragan (34).....	14
Tableau 7 - Études avec cytoréduction par GO	19
Tableau 8 - Caractéristiques générales des patients de la cohorte	27
Tableau 9 - Caractéristiques biologiques au diagnostic.....	28
Tableau 10 – Caractéristiques biologiques de la LAP	29
Tableau 11 - Taux de réponse et de décès précoces selon l'administration d'ATO lors de l'induction	30
Tableau 12 - Traitements de cytoréduction en fonction du groupe de traitement	30
Tableau 13 - Nombre de patients bénéficiant d'une PL exploratrice et/ou PL thérapeutique	31
Tableau 14 - Traitements de consolidation	32
Tableau 15 - Traitements reçus en rechute	32
Tableau 16 - Analyses univariées	35
Tableau 17 - Modèle multivarié.....	36
Tableau 18 - Détails de la stratégie de cytoréduction dans le groupe ATRA-ATO	36
Tableau 19 - Caractéristiques des patients en fonction de la stratégie de cytoréduction dans le groupe ATRA-ATO	37
Tableau 20 - Taux de RC et de décès précoces en fonction de la stratégie de cytoréduction dans le groupe ATRA-ATO.....	37

Figure 1 - Taux de mortalité en excès (a) et survie nette (b) en fonction du temps selon l'âge au diagnostic	6
Figure 2 - Survie avec traitement par Daunorubicine, d'après Bernard et al (11)	11
Figure 3 - Schéma de traitement selon Lo Coco (67).....	15
Figure 4 - EFS et OS en fonction du traitement administré, d'après Lo Coco et al (67).....	15
Figure 5 - Courbe de survie des patients hyperleucocytaires, d'après Burnett et al (68).....	17
Figure 6 - Courbe de survie selon le groupe de risque, d'après Abaza et al (80)	17
Figure 7 - Flow Chart	22
Figure 8 - Courbe de survie globale de la cohorte	33
Figure 9 - Courbe de survie globale en fonction de l'administration ou non d'ATO lors de l'induction	33
Figure 10 - Courbe de survie en fonction de l'administration ou non d'une cytoréduction lors de l'induction	34
Figure 11 - Courbes de survie en fonction du traitement d'induction, de la cytoréduction et de l'ECOG.....	35

Liste des abréviations

6-MP: 6-Mercaptopurine

ATO: Trioxyde d'arsenic

ATRA: Acide tout transrétinoïque

BCR: Breakpoint Cluster Region

CHU: Centre hospitalier universitaire

CIVD : Coagulation intra-vasculaire disséminée

CSH: cellules souches hématopoïétiques

CT: Chimiothérapie

DFS: Disease-Free Survival

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Statut

EFS: Event-Free Survival

ELN: European LeukemiaNet

FAB: French-American-British Classification

FeVG: Fonction d'éjection du ventricule gauche

FISH : fluorescence in situ hybridization

FTL3: FMS-like tyrosine kinase 3

GO: Gemtuzumab ogamicin

IMC : Indice de masse corporelle

ITD: Internal tandem duplication

LAM : Leucémie aiguë myéloblastique

LAP : Leucémie aiguë promyélocytaire

MRD : Maladie résiduelle

OS: Overall Survival

PCR: polymerase chain-reaction

PLZF: promyelocytic leukemia zinc finger

PML : Promyelocytic leukemia

RAR α : retinoic acid receptor alpha

RC : Rémission complète

SG : Survie globale

SNC: Système nerveux central

TKD: tyrosine kinase domain

1. INTRODUCTION

1.1. Données épidémiologiques des leucémies aiguës promyélocytaires

Les leucémies aiguës promyélocytaires (LAP) représentent environ 7% de toutes les leucémies aiguës de l'adulte en 2018 (1). En France, environ 100 à 150 nouveaux cas de LAP sont diagnostiqués chaque année.

Au sein du groupe des leucémies aiguës myéloïdes (LAM), la LAP est une hémopathie de pronostic favorable avec une survie nette standardisée à 1 an de 74% et à 5 ans de 67%.

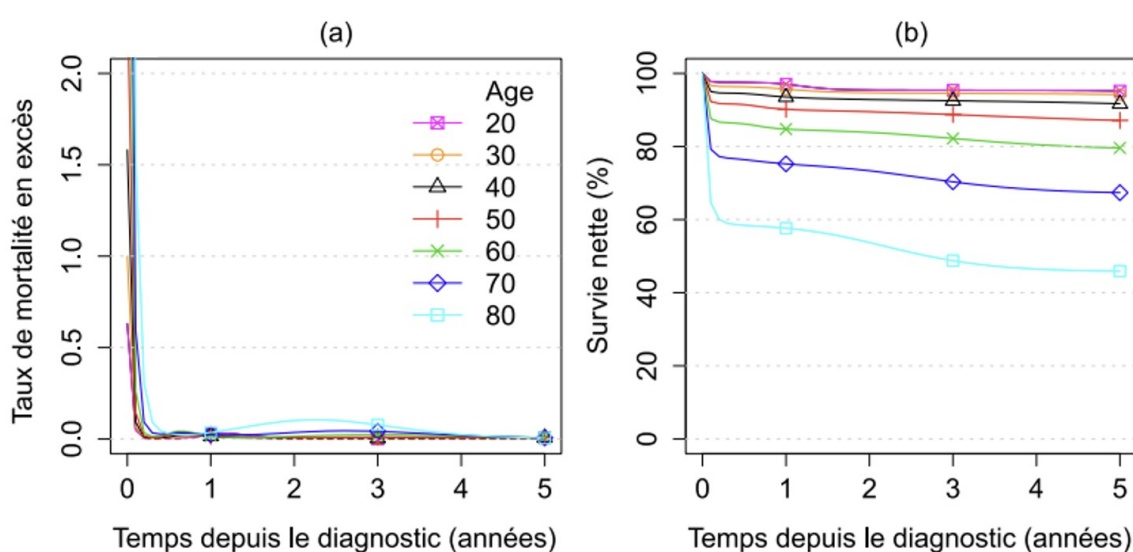


Figure 1 - Taux de mortalité en excès (a) et survie nette (b) en fonction du temps selon l'âge au diagnostic

Le diagnostic des LAP survient généralement entre 20 et 50 ans, avec 80% des patients diagnostiqués avant l'âge de 60 ans. Cela diffère des autres sous-types de LAM où l'incidence augmente de manière importante après 60 ans.

La plupart des LAP sont *de novo*. Cependant, il existe des *therapy-related APL*, environ 10% des LAP nouvellement diagnostiquées (2–4), (surtout décrites après l'utilisation d'anthracyclines ou d'agents alkylants). Plusieurs études rétrospectives ont rapporté que les caractéristiques cliniques et la survie de ces patients étaient comparables aux LAP *de novo* (5,6). Braun et al a confirmé dans une étude prospective que les patients avec LAP secondaires avaient des caractéristiques cliniques et des résultats en termes de taux de rémission complète (RC), incidence cumulée de rechute et taux de survie globale similaires à ceux des patients avec LAP *de novo* (7).

1.2. Particularités clinico-biologiques des patients avec LAP

1.2.1. Coagulopathie

Les troubles de coagulation sont fréquemment observés et sont le résultat de plusieurs mécanismes. Tout d'abord, l'accumulation de promyélocytes dans la moelle osseuse perturbe la production normale des autres cellules comme les plaquettes, le patient est donc thrombopénique et peut entraîner des anomalies de coagulation et de saignements. Les blastes peuvent également libérer des substances pro-coagulantes comme des facteurs de coagulation ou des cytokines inflammatoires, déclenchant des mécanismes de coagulation inappropriés et à la formation de thrombus (8). Enfin, une activation inappropriée de la coagulation peut se produire avec une CIVD où de petits thrombus se forment dans toute la circulation entraînant une consommation excessive de plaquettes et de facteurs de coagulation, ce qui peut conduire à des hémorragies et une coagulation inappropriée dans le même temps (9).

Dès les premières descriptions en 1957 par Hillestad, il est observé un taux de mortalité particulièrement élevé secondaire à des saignements graves, et une forte prévalence de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (10). La plupart des patients présente en effet un tableau clinique associant CIVD et fibrinolyse avec un risque hémorragique élevé, surtout au niveau du système nerveux central, d'autant plus si le patient est thrombopénique. Ces observations ont ensuite été confirmées par d'autres équipes comme celles de Jean Bernard (11).

1.2.2. Hyperleucocytose

L'hyperleucocytose dans les LAP est définie par un taux de globules blancs sanguins au diagnostic supérieur à 10 G/L (12) et représente une minorité des LAP. Le travail qui suit s'intéressera particulièrement à cette présentation au diagnostic.

Les patients hyperleucocytaires au diagnostic sont plus à risque de présenter certaines complications comme la leucostase.

Les patients atteints de leucostase pulmonaire peuvent donc avoir des symptômes respiratoires graves avec dyspnée, toux, insuffisance respiratoire jusqu'à nécessité d'une intubation orotrachéale.

Ces patients sont également plus à risque d'avoir une leucostase cérébrale. Divers symptômes neurologiques peuvent être retrouvés comme des céphalées, une confusion, des troubles de conscience, des convulsions ou encore un coma.

1.3. Données cytologiques

Au niveau cytologique, la LAP est caractérisée par un blocage de maturation des progéniteurs myéloïdes au stade de promyélocytes. Il existe 2 formes distinctes : la forme classique (3/4 des LAP) (LAM3 dans la classification FAB) et la forme variante (1/4 des cas), LAM3v selon la classification FAB (13). Cette dernière est plus fréquemment associée à une hyperleucocytose au diagnostic (Tableau 1).

Tableau 1 - Caractéristiques cytologiques des formes de LAP

	LAM 3	LAM 3 variante
Blastes	Granules azurophiles en nombre	Hypogranuleux +/- Noyau bilobé
Corps d'Auer	En fagots +++	Plus rares

Une grande hétérogénéité cellulaire, avec variation en taille et en forme des blastes est possible dans les 2 cas.

Ces différentes caractéristiques cytologiques permettent de faire le diagnostic sur lecture du frottis sanguin ou médullaire devant une suspicion de LAP.

La variante morphologique se caractérise par une leucocytose plus importante avec de nombreux promyélocytes anormaux circulants, mais présente les mêmes caractéristiques cytogénétiques et moléculaires que la LAP classique.

1.4. Données cytogénétiques et moléculaires

1.4.1. Forme classique

La LAP est un sous-type de LAM caractérisé par la translocation t(15 ;17)(q22 ;q11) entraînant la formation d'un transcrite de fusion PML/RAR α , pathognomonique des LAP (14,15). La découverte du réarrangement des gènes PML/RAR α (Promyelocytic Leukemia et Récepteur de l'acide rétinoïque alpha) a permis une avancée dans la compréhension de la LAP. Le séquençage du gène RAR α et de son point de cassure ont été résolus par 3 équipes simultanément (16–18), puis le gène PML a également été séquencé (19,20).

La protéine de fusion PML/RAR α entraîne le blocage de différenciation tout en empêchant l'apoptose et en permettant la prolifération des cellules leucémiques. Elle agit comme un répresseur transcriptionnel inhibant la différenciation myéloïde normale. Les précurseurs myéloïdes avec cette anomalie restent bloqués au stade promyélocytaire, s'accumulant dans la moelle osseuse et le sang.

Cette découverte a également permis d'améliorer le diagnostic avec le développement de stratégies basées sur la polymérase chain reaction (PCR) et de permettre un suivi de la maladie résiduelle (21,22). La majorité des patients avec LAP vont avoir une translocation « classique » avec le transcrite de fusion PML-RAR α .

1.4.2. Autres anomalies

Cependant, certains patients peuvent présenter des translocations cryptiques avec insertions ou d'autres échanges chromosomiques plus complexes qui rendent la détection de la t(15;17) difficile en cytogénétique conventionnelle, détectable uniquement en FISH (fluorescence in situ hybridization) (23,24).

Il peut exister des anomalies additionnelles au niveau chromosomique. La plus fréquente est la trisomie 8 (26%) dans l'étude française APL 93. Cependant, ces anomalies supplémentaires ne semblaient pas avoir d'impact sur le pronostic (25,26).

Chez certains patients, il peut exister un caryotype complexe, avec plusieurs anomalies cytogénétiques impliquées.

Environ 5% des patients vont présenter une autre translocation comme celle PLZF/RAR α . Ces derniers auront une réponse moins bonne à l'acide tout trans-rétinoïque (ATRA) et un devenir moins bon (26).

1.4.3. Anomalies moléculaires additionnelles

FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication (FLT3-ITD) est l'anomalie moléculaire plus fréquemment observée dans les LAP (35 à 40 %) que dans les autres sous-types de LAM (20 à 25 %) (27–30).

Historiquement, la présence de FLT3-ITD est associée à une survie moins bonne chez les patients avec LAP, mais sa signification n'est pas bien établie (31). Des données récentes utilisant des modèles murins *in vitro* suggèrent que FLT3-ITD pourrait contribuer au

développement de la résistance à l'ATRA (27) et la signalisation P53 est également perturbée.

Cependant, une analyse récente menée durant l'ère du trioxyde d'Arсениc (ATO) n'a pas montré d'influence pronostique de la mutation FLT3 chez les patients avec LAP traités par ATRA-ATO (32).

1.5. Score pronostique

Les patients avec LAP peuvent être classés en 3 catégories selon le taux de globules blancs et celui de plaquettes au diagnostic selon l'index de Sanz (12) (Tableau 2). En pratique, les patients sont classés en 2 catégories. D'une part, les patients ayant un taux de globules blancs inférieur à 10 G/L seront de risque standard (risque bas et intermédiaire selon la classification) et les patients avec un taux de globules blancs supérieur à 10 G/L seront considérés à haut risque.

Tableau 2 - Stratification du risque selon Sanz (12)

	Taux de globules blancs (G/L)	Taux de plaquettes (G/L)
Low	≤ 10	> 40
Intermediate	≤ 10	≤ 40
High	> 10	

1.6. Prise en charge thérapeutique

1.6.1. Chimiothérapie

Au début des années 1970, la LAP était considérée comme une forme grave de leucémie aiguë avec un pronostic très sombre. Le traitement standard reposait sur l'utilisation de chimiothérapie à base d'anthracyclines comme la daunorubicine à haute dose (11). Elle permettait l'obtention d'une rémission complète (RC) dans 50% des cas avec une durée médiane de rémission de 26 mois. On retrouvait également une forte prévalence des décès précoces dans le premier mois suivant le diagnostic (Figure 2).

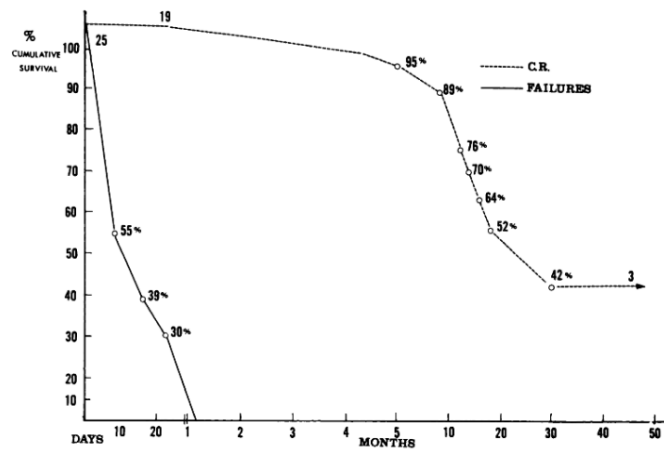


Figure 2 - Survie avec traitement par Daunorubicine, d'après Bernard et al (11)

Deux approches se sont ensuite développées. La première se basait sur l'administration d'un schéma classique de LAM avec association d'une anthracycline à la cytarabine, la deuxième sur un schéma adapté à la LAP basé sur l'administration d'une anthracycline seule. Ce deuxième schéma a été privilégié par la plupart des centres européens, avec des taux de RC entre 50 et 88% (Tableau 3). La majorité des études associant anthracycline et cytarabine ne semblait pas mettre en évidence une amélioration du taux de rémission complète. A noter, qu'une seule étude randomisée comparant l'idarubicine seule à l'idarubicine associée à la cytarabine, menée par le groupe italien GIMEMA (avant l'ère ATRA) a montré de meilleurs résultats avec l'idarubicine seule en termes de survie sans événement, mais aucune différence n'était observée concernant le taux de RC (33).

Tableau 3 - Principales séries de patients traités par chimiothérapie seule, d'après Sanz et Barragan (34)

	Patients (n)	RC (%)	Patients hyperleucocytaires (n)
Daunorubicine seule			
Bernard et al(35)	34	55	-
Marty et al (36)	83	64	13 (> 30G/L)
Sanz et al (37)	34	68	-
Fenaux et al (35)	35	88	-
Idarubicine seule			
Avvisati et al (38)	27	81	-
Avvisati et al (33)	131	76	-
Antracycline + AraC+/- autres			
Kantarjian et al (39)	60	53	-
Cunningham et al (40)	57	72	18 (> 10 G/L)
Thomas et al (41)	67	49	-
Willemze et al (42)	80	54	45 (> 5 G/L)

Concernant les traitements de consolidation post induction avant l'ère de l'ATRA, différents schémas ont été utilisés, reprenant les stratégies des autres types de LAM. Initialement des schémas de consolidation d'intensité modérée ont été proposés puis l'introduction de schémas d'intensités plus élevées a été proposée avec le recours à l'autogreffe ou l'allogreffe

(43). Cependant, l'ATRA combiné à la chimiothérapie permettant de très bons résultats, l'utilisation de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) a cessé d'avoir sa place en RC1. Elle est désormais utilisée pour les patients en RC2 ou plus après traitement de rattrapage dans les LAP récidivantes.

Pour le traitement de maintenance, 2 études avaient montré l'importance d'un traitement par 6- mercaptopurine (6-MP) et Methotrexate (36,39).

1.6.2. ATRA

Les travaux de Sachs et al ont permis une avancée majeure dans le traitement des LAP. En effet, ils ont démontré que les cellules leucémiques de LAP pouvaient se différencier sous l'action de certaines thérapies, contestant le dogme de l'irréversibilité de la cellule leucémique (44). Par la suite, il a été montré que l'ATRA, un dérivé de la vitamine A, pouvait induire la maturation morphologique et fonctionnelle des cellules myéloïdes de la lignée HL-60, dérivée d'une LAP (45,46). Ce même phénomène de différenciation a également été retrouvé *in vitro* sur des cellules de LAP de patients en présence de rétinoïdes (45,46).

À la suite de ces observations, différents essais ont été menés afin d'utiliser l'ATRA chez les patients atteints de LAP dès le milieu des années 1980. Cela a marqué le début de l'ère ATRA avec le premier modèle de thérapie ciblée utilisé en onco-hématologie (40,47). L'idée était que l'ATRA pourrait être utilisé pour induire la maturation des promyélocytes, les poussant à se différencier en cellules saines et matures (48).

Contrairement à la chimiothérapie, l'ATRA ne provoquait pas d'aplasie ni d'alopécie, les infections étaient moins nombreuses et la coagulopathie initiale était d'amélioration rapide. Avec l'ATRA, les taux de rémission étaient plus importants (Tableau 4). Cependant, plus de la moitié des patients ayant répondu finissait par rechuter (avec une médiane de 5 mois) et la survie globale à 2 ans était de 30 à 40 % (40,47).

Tableau 4 - Traitement d'induction avec ATRA seul, d'après Sanz et Barragan (34)

	Patients (n)	RC (%)	Rechute (n)	Patients hyperleucocytaires (n)
Huang et al (48)	24	100	8	1
Castaigne et al (49)	22	64	9	1
Warrel et al (50)	11	82	1	-
Chen et al (51)	50	94	19	7

L'ATRA a été ensuite intégré dans les protocoles de traitements, en association avec de la chimiothérapie. Cette approche combinée ciblait à la fois la prolifération et la maturation blastique, avec des résultats très prometteurs.

Une étude randomisée menée par le groupe européen (essai APL 91) a comparé la chimiothérapie seule (daunorubicine + cytarabine) à l'ATRA suivi d'une chimiothérapie (52). Les taux de RC n'étaient pas significativement différents entre les groupes, cependant, l'étude a été interrompue précocement en raison d'un taux de rechute et d'une survie sans maladie significativement plus faible dans le groupe ATRA suivi de chimiothérapie. D'autres études ont ensuite confirmé ces résultats (Tableau 5).

Tableau 5 - Schéma séquentiel avec ATRA seul puis chimiothérapie lors de l'induction, d'après Sanz et Barragan (34)

	Patients (n)	Anthracycline	RC (%)	OS (%)	Patients hyperleucocytaires (n)
Fenaux et al (52)	54	Dauno	95	76 (4 ans)	16
Tallman et al (53)	172	Dauno	72	71 (3 ans)	31
Asou et al (54)	62	Dauno, Aclarubicine, Mitoxantrone	88	74 (4 ans)	-
Fenaux et al (55)	109	Dauno	95	81 (2 ans)	-

Un autre schéma a ensuite été étudié, celui de l'administration simultanée de l'ATRA et de la chimiothérapie. Ce dernier s'est avéré supérieur par rapport au traitement séquentiel dans l'étude randomisée du groupe européen (55). Ces résultats ont été confirmés par d'autres études durant les années 1990 (54,56). L'European Leukemia Network (ELN) a par la suite proposé comme standard de traitement l'association d'ATRA avec une anthracycline pour l'induction suivie de 2 à 3 cures de consolidation à base d'anthracycline pour les LAP en première ligne (57).

1.6.3. Trioxyde d'arsenic

Le trioxyde d'arsenic (ATO) a été utilisé dans le traitement des LAP à partir des années 1990. Historiquement, les composés à base d'Arsenic étaient utilisés pour traiter différentes maladies comme la leucémie myéloïde chronique ou la syphilis (58). Les premières études dans la LAP ont été publiées par le groupe de Shanghai (59,60).

Niu et al ont rapporté des résultats encourageants en 1999 (61) : sur 58 cas de LAP (avec 11 nouveaux cas 47 rechutes), l'ATO en monothérapie permettait l'obtention d'une RC dans 73% et 85% respectivement. La survie sans leucémie chez les patients en rechute était de 41,6% à 2 ans.

Une étude américaine a ensuite confirmé l'efficacité de l'ATO pour obtenir une RC chez 11 des 12 patients avec LAP en rechute après un traitement intensif (62). Un essai multicentrique aux Etats-Unis a ensuite été mené dans lequel l'ATO était administré comme traitement de rattrapage chez des patients en rechute après un traitement ATRA-Chimiothérapie (63). Parmi les 40 patients, 34 ont obtenu une RC avec l'ATO seul, montrant que l'ATO était efficace pour les patients en rechute.

Les essais se sont ensuite intéressés à l'utilisation de l'ATO chez les patients nouvellement diagnostiqués, seul ou en association avec l'ATRA. Les taux de RC étaient très encourageants. Cependant les protocoles étaient différents, l'ATO était parfois associé à l'ATRA (64,65) et/ou à la chimiothérapie (64,66) et/ou au Gemtuzumab ozogamicin (GO) (65), en particulier chez les patients avec hyperleucocytose initiale (Tableau 6).

Tableau 6 - Études basées sur l'ATO chez les LAP en 1ère ligne, d'après Sanz et Barragan (34)

	Patients (n)	Induction	RC (%)	DFS (%)	Patients hyperleuco (n)
Niu et al (61)	11	ATO +/- CT	73	100 (1 an)	3
Shen et al (60)	41	ATO +/- ATRA	90-95	87-100 (2 ans)	10
Mathews et al (66)	72	ATO	86	87 (3 ans)	0
Estey et al (65)	44	ATO+ATRA+/-CT	89	84 (2 ans)	19

Deux essais multicentriques de phase 3 ont comparé l'efficacité et la sécurité de l'ATRA-ATO par rapport à l'ATRA-Chimiothérapie (67,68).

En 2013, Lo-Coco et al a montré que la combinaison ATRA-ATO (Figure 3) chez les patients non hyperleucocytaires permettait d'améliorer la Disease Free Survival (DFS) à 2 ans à 97% contre 90% dans le bras ATRA-Idarubicine (schéma AIDA) avec moins de toxicité (p=0.11) (67). Les consolidations reposaient également sur l'ATRA et l'ATO et il n'y avait pas de maintenance. Lors du suivi à long terme, l'Overall Survival (OS) et l'Event-Free Survival (EFS) à 2 ans étaient meilleures dans le groupe ATRA-ATO (99% et 97%) que dans le groupe ATRA-CT (90% et 86%) (Figure 4).

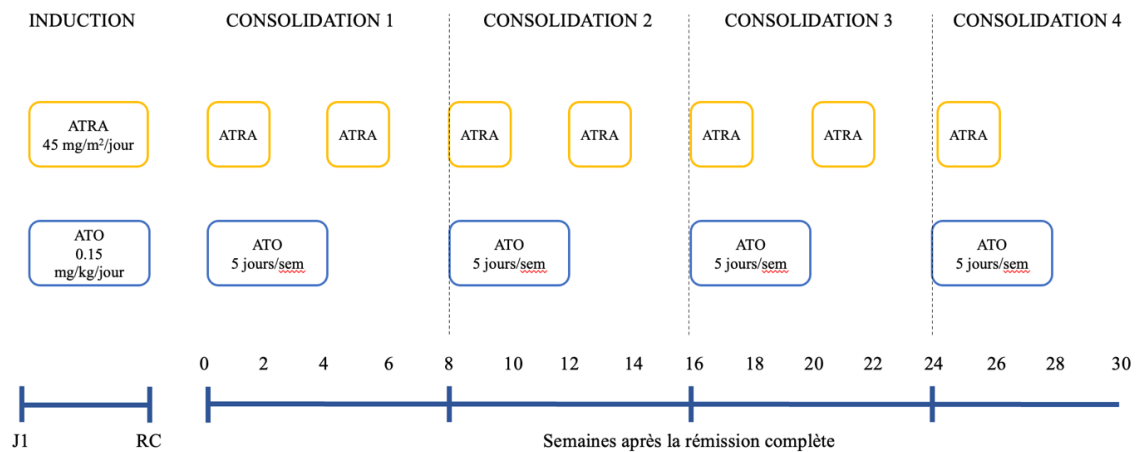


Figure 3 - Schéma de traitement selon Lo Coco (67)

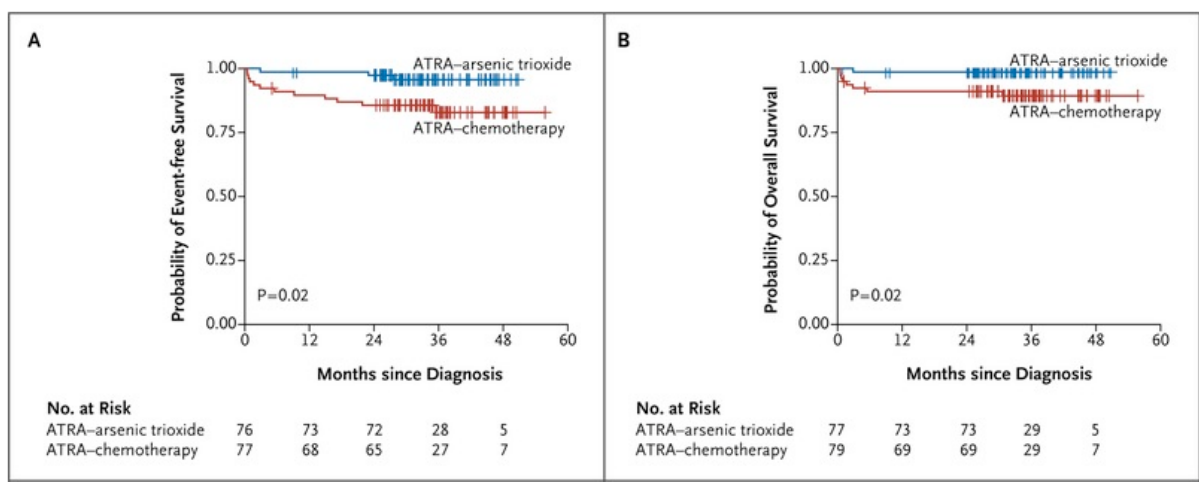


Figure 4 - EFS et OS en fonction du traitement administré, d'après Lo Coco et al (67)

L'ATO est actuellement utilisé sous la forme intraveineuse, mais il existe une forme per os, commercialisé uniquement en Chine (69). Il a été montré que cette forme per os présente une efficacité clinique comparable à celle des formes IV, avec une meilleure qualité de vie et des coûts médicaux réduits (70,71). Cela permettrait également d'envisager un traitement de consolidation ambulatoire avec l'ATRA et l'ATO disponibles en forme per os.

Le traitement par ATO et/ou ATRA peut se compliquer de syndrome de différenciation, décrit pour la première fois en 1992 (72), suite à l'administration d'ATRA. Le tableau complet est caractérisé par une fièvre inexplicable, une prise de poids, des œdèmes périphériques, une dyspnée avec infiltrats pulmonaires interstitiels, un épanchement pleural et péricardique, une hypotension et une insuffisance rénale aiguë. Le diagnostic de syndrome de différenciation peut être difficile à poser avec certitude compte tenu des symptômes pouvant être liés à d'autres complications comme les infections, chocs septiques ou encore surcharges.

Environ un quart des patients bénéficiant d'un traitement par ATRA avec chimiothérapie présente au moins un de ces symptômes (73). L'incidence pourrait être plus élevée en cas d'association ATRA avec ATO.

Une excellente réponse aux corticoïdes a été retrouvée très tôt (72). L'administration précoce de dexaméthasone est désormais une pratique centrale dans la prise en charge du syndrome de différenciation et a permis la réduction de la mortalité associée à cette complication (73). Une prophylaxie par corticoïdes a été utilisée dans certaines études (67,74,75) afin de prévenir le syndrome de différenciation et son usage est désormais recommandé chez les patients avec LAP surtout à haut risque (76).

1.6.4. Indications des traitements

En classant les patients dans différents groupes de risque, une intensité différente de traitement pourrait être proposée aux patients. Une réduction de la dose intensité pourrait être proposée aux patients à plus faible risque afin de réduire la toxicité sans compromettre le taux de rémission. Des études du GIMEMA et du PETHEMA ont été menées dans ce sens (77–79). L'intensité du traitement était modulée en fonction de l'âge où les patients âgés étaient plus sujets au neutropénie fébrile et à une mortalité accrue liée à la toxicité des traitements, mais aussi en fonction d'autres facteurs de risque liés à la rechute, comme l'hyperleucocytose initiale.

Les taux de guérison à long terme avec l'association ATRA-ATO chez les patients non hyperleucocytaires au diagnostic dépasse les 90-95%. C'est donc la norme actuelle pour le traitement de cette catégorie de patients (76). Au contraire de nombreuses pathologies malignes hématologiques, la LAP est désormais une pathologie pouvant se traiter sans chimiothérapie, avec des traitements appartenant à la catégorie des agents de différenciation.

1.6.5. Stratégies thérapeutiques dans les LAP de haut risque

1.6.5.1. Place de l'ATO/ATRA

Concernant les patients avec LAP de haut risque, ils sont peu inclus dans les études et leur traitement est moins bien codifié.

L'essai mené par Burnett et al en 2015 est un des premiers à montrer la faisabilité du schéma ATRA-ATO chez les patients de haut risque (68). Sur les 56 patients hyperleucocytaires au

diagnostic, 30 ont été traités dans le bras ATRA-ATO avec 98% recevant du GO dans un but de cytoréduction. L'EFS était meilleure dans le groupe ATRA-ATO (87%) comparé au groupe ATRA-CT (64%), sans différence significative ($p=0,07$) et l'OS était similaire entre les 2 groupes (Figure 5).

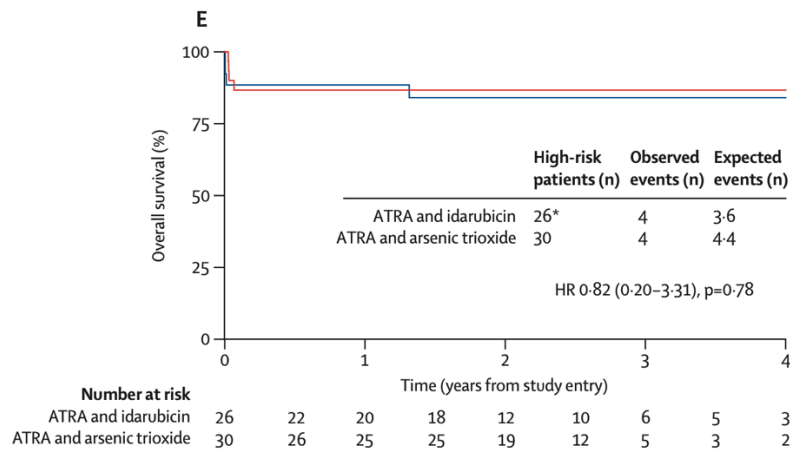


Figure 5 - Courbe de survie des patients hyperleucocytaires, d'après Burnett et al (68)

Une autre étude non randomisée mais incluant des patients hyperleucocytaires (n=54) traités par ATRA-ATO et GO (80) retrouvait des résultats similaires (RC chez 52/54 patients hyperleucocytaires) (Figure 6).

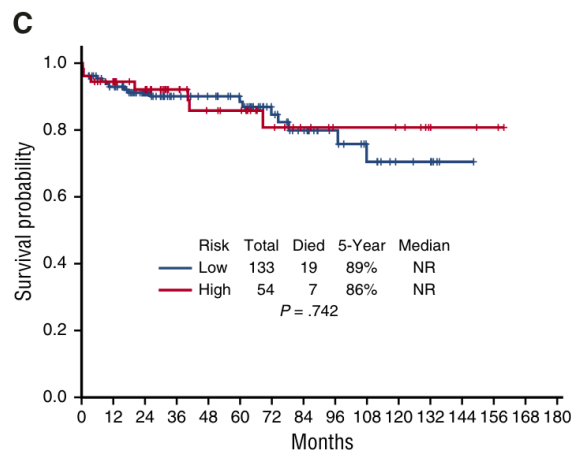


Figure 6 - Courbe de survie selon le groupe de risque, d'après Abaza et al (80)

Même si de grands progrès ont été réalisés dans la prise en charge, les décès précoces demeurent un obstacle majeur pour réussir à guérir tous ces patients. Le fait d'être hyperleucocytaire au diagnostic reste un des facteurs les plus importants dans le risque de décès précoce (81-84).

1.6.5.2. Traitements de cytoréduction chez les patients hyperleucocytaires

L'hydroxyurée est un traitement possible pour contrôler l'hyperleucocytose initiale des patients avec LAP. Afin de réduire rapidement la charge tumorale, plusieurs mécanismes interviennent. L'hydroxyurée agit en inhibant l'enzyme ribonucléotide réductase, qui est essentielle à la synthèse d'ADN. En réduisant la disponibilité des désoxynucléotides nécessaires à la réplication de l'ADN, il interfère avec la division cellulaire, ralentissant la croissance des promyélocytes (85,86).

Chez les patients recevant un traitement d'induction par ATRA-ATO, une anthracycline peut être utilisée les premiers jours dans un but de cytoréduction rapide. L'idarubicine sera alors utilisée et une seule injection peut être suffisante pour limiter l'hyperleucocytose initiale (57,76,87).

Le GO est un anticorps monoclonal couplé à une molécule cytotoxique, la calichéamicine, qui cible les cellules exprimant le CD33 (95%-100% des LAP) (88,89), un antigène présent à la surface des blastes. Son utilisation, en association avec d'autres traitements, vise à contrôler rapidement l'hyperleucocytose initiale.

Avec le succès de l'induction sans chimiothérapie dans les LAP non hyperleucocytaires, (DFS à 50 mois de plus de 97% dans l'essai APL0406 (90)), l'induction sans anthracycline a été étudiée chez les patients à haut risque dans le but d'atténuer la toxicité cardiaque et hématologique et de réduire les besoins en soins de supports comme les transfusions.

En 2010, une étude du MDACC a montré que l'ajout de GO à l'ATRA avec ATO permettait d'obtenir un taux de réponse complète (RC) de 98% et un taux d'EFS à 5 ans de 86% (74). En 2015, une partie de l'étude AML17 menée au Royaume-Uni a montré que l'ATRA associée ATO (à des doses plus élevées sur moins de jours que dans le protocole Lo-Coco) combiné au GO produisait des taux de RC et de réponse globale similaires à ceux de l'ATRA-ATO-Idarubicine (68). Une étude de phase 2 réalisée en 2020 a confirmé l'efficacité de l'ATRA -ATO et GO dans le traitement des LAP de haut risque ; cependant, le traitement post-rémission était intensif et incluait davantage de GO, et plus d'un tiers des patients n'ont pas pu compléter toutes les phases comme prévu (68). En effet, Lancet et al ont rapporté une étude dans laquelle le GO était administré aux patients avec de l'ATO et de l'ATRA pendant l'induction, suivi d'une consolidation avec de l'ATRA, de la daunorubicine et du GO et d'un

entretien avec de l'ATRA, de la 6-MP et du méthotrexate. Ils ont rapporté un taux de mortalité à 6 semaines de 11% et une EFS et OS à 3 ans de 78% et 86% respectivement.

Dans l'étude d'Abaza et al (80), les patients atteints de LAP à haut risque ont reçu une dose unique de GO ou d'idarubicine pendant l'induction, suivie d'une consolidation avec de l'ATO et de l'ATRA. Avec ce protocole de traitement, ils ont rapporté une EFS et une OS à 5 ans de 85% et 88% respectivement. Cependant, cette étude incluait peu de patients à haut risque (28,8%) (Tableau 7).

Tableau 7 - Études avec cytoréduction par GO

	Patients (n)	Schéma d'induction	Cytoréduction	RC (%)	EFS (%)	Patients hyperleuco (n)
Ravandi et al (74)	104	ATRA+ATO	GO pour haut risque	98%	86% à 5 ans	31
Lancet et al (91)	70	ATRA+ATO	GO	86%	78% à 3 ans	70
Abaza et al (80)	239	ATRA+ATO	GO	96%	85% à 5 ans	54

1.6.5.3. Place de la prophylaxie neuro-méningée

Les patients avec LAP de haut risque, en particulier ceux avec hémorragie intracrânienne sont à risque d'envahissement neuro-méningé et de rechute au niveau du système nerveux central (SNC) (92).

Bien que l'ATRA et l'ATO pénètrent le SNC, les études diffèrent quant à savoir si les niveaux thérapeutiques sont atteints (93–95). C'est pourquoi la chimiothérapie intrathécale (IT) est une alternative utilisée pour la prophylaxie du système nerveux central, même si cette dernière n'était pas utilisée dans les principaux essais cliniques étudiant l'association ATRA+ATO. Certaines équipes ont proposé l'utilisation de Mannitol pour améliorer la pénétrance de l'arsenic dans le SNC (86).

Abaza et al (80) ont rapporté dans leur série, sur 187 patients avec LAP nouvellement diagnostiquées et ayant reçu comme traitement d'induction ATRA+ATO (sans prophylaxie par IT), 5 patients avec LAP de haut risque ont rechuté dont 3 avec envahissement neuro-méningé.

Cependant, il n'existe pas de données formelles d'incidence ou de données suggérant la nécessité d'une prophylaxie neuro-méningée lorsqu'un traitement par ATRA-ATO est réalisé (76).

Si une prophylaxie est réalisée, elle est limitée aux patients de haut risque ou ceux présentant une hémorragie du SNC, et ne doit être effectuée qu'après obtention de la RC et résolution de la coagulopathie (76).

1.6.5.4. Recommandations thérapeutiques actuelles chez les patients de haut risque

Les recommandations publiées en 2019 proposent 2 attitudes chez les patients hyperleucocytaires pour le traitement d'induction (76) :

- L'ATRA associée à l'ATO avec une chimiothérapie cytoréductrice (Idarubicine 12 mg/m² ou GO 6-9 mg/m²)
- L'ATRA avec une chimiothérapie basée sur une anthracycline et une combinaison possible avec la Cytarabine.

Aucune des 2 stratégies n'a pour l'instant montré une meilleure efficacité dans une étude randomisée. Cependant, l'utilisation de l'ATO chez les patients hyperleucocytaires peut poser des difficultés (aux Etats-Unis ou en Europe), car l'autorisation d'utilisation de la FDA et de l'EMA concerne uniquement les patients non à haut risque.

1.7. Objectifs de l'étude

Le traitement des LAP non à haut risque repose désormais sur un schéma sans chimiothérapie.

En revanche, chez les patients à haut risque, l'utilisation de l'ATO combiné à l'ATRA dans un schéma sans chimiothérapie dès l'induction pose toujours question.

L'objectif principal de notre travail était donc d'étudier le devenir des patients avec LAP hyperleucocytaires en France en fonction des traitements reçus lors de l'induction.

Le critère de jugement principal était la survie globale (SG).

Les objectifs secondaires étaient de définir les réponses aux traitements reçus, les toxicités, la prophylaxie neuro-méningée et les stratégies de cytoréduction.

2. PATIENTS ET METHODES

2.1. Élaboration de l'étude

Nous avons mené une étude en vie réelle, multicentrique réalisée dans 12 centres français. Nous avons inclus les patients de plus de 18 ans au diagnostic présentant une LAP hyperleucocytaire durant la période de janvier 2010 à novembre 2021.

Les critères d'exclusion étaient les sujets de moins de 18 ans et ceux non hyperleucocytaires au diagnostic. Nous n'avons donc pas inclus les patients présentant une hyperleucocytose après initiation d'un traitement par ATRA.

Les données développées ci-dessous ont été recueillies à partir des dossiers médicaux, informatisés ou non selon les centres, jusqu'en décembre 2022.

Cette étude a recueilli des données de santé, elle s'inscrit donc dans le cadre d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine. Elle est donc exclue du champ d'application de la loi Jardé de 2016. La méthodologie de référence utilisée pour cette étude est désignée sous le code MR-004.

Nous avons pris contact avec le service de biologie moléculaire de l'Hôpital Saint Louis afin d'obtenir une base de patients suivis pour une LAP, chez qui la recherche du transcrit PML-RAR α avait été effectuée. Nous avons obtenu une liste de 1054 patients. 27 centres en France métropolitaine ont été contactés.

La cohorte est donc constituée de 135 patients traités dans 12 centres différents. (Figure 7).

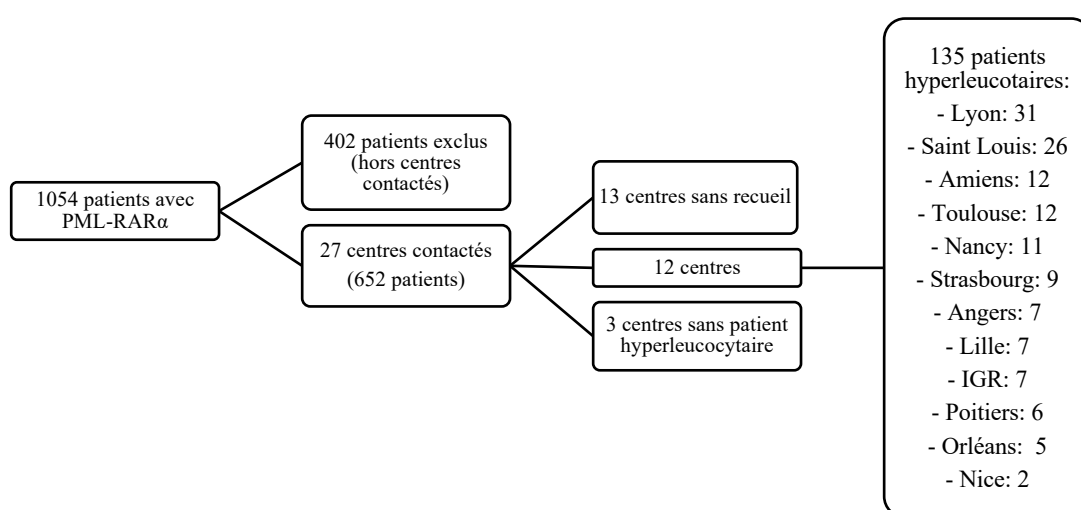


Figure 7 - Flow Chart

2.2. Recueil des données

Les données ont été recueillies de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux des patients issus des 12 centres français. Selon les centres, toutes les données étaient informatisées ou uniquement sur dossiers papiers. Quatre sous-parties de données ont été définies : les caractéristiques générales des patients, les données au diagnostic, les caractéristiques des traitements d'induction et de consolidation et le statut du patient à la date du dernier suivi.

2.2.1. Caractéristiques des patients

Les données recueillies étaient les suivantes : l'âge au diagnostic, le sexe, le caractère *de novo* ou antécédent de cancer, le poids, la taille, la surface corporelle, l'ECOG.

2.2.2. Caractéristiques biologiques et cliniques au diagnostic

Les données relatives à l'hémopathie collectées étaient les suivantes : la classification FAB, les localisations extra-médullaires, les données cytogénétiques et de biologie moléculaire, l'hémogramme, la blastose sanguine et médullaire au diagnostic. Le bilan de coagulation, la créatinine sanguine, le bilan hépatique et la FeVG ont également été recueillis ainsi que les comorbidités au diagnostic.

2.2.3. Caractéristiques des traitements

Les données relatives aux traitements utilisées étaient les suivantes : la date du début de l'induction (J1), le choix d'une stratégie de traitement entre ATRA-Chimio et ATRA-ATO, les différents traitements reçus avec la durée et la posologie quand les informations étaient disponibles, l'évaluation neuro-méningée, la réponse au traitement avec la date d'évaluation et l'obtention ou non d'une rémission complète, les toxicités des traitements, le nombre de jours d'hospitalisation en hématologie et/ou en réanimation. Il était également recueilli les informations concernant les traitements de consolidation et de maintenance.

Nous avons donc défini deux groupes pour le traitement d'induction : un groupe ayant reçu de l'ATO et un groupe sans administration d'ATO. Dans le groupe avec ATO, tous les patients ont également reçu de l'ATRA. Le groupe sans ATO comportait les patients n'ayant

reçu aucun traitement en raison d'un décès très précoce, ceux n'ayant reçu que de l'ATRA et ceux ayant reçu de l'ATRA associé à une chimiothérapie de type « 3+7 » avec de la Cytarabine 200 mg/m² de J1 à J7 et une anthracycline à 9-12 mg/m² de J1 à J3.

Les stratégies de cytoréduction étaient différentes selon l'administration ou non d'ATO pendant l'induction. Dans le groupe avec ATO, plusieurs stratégies étaient possibles avec de l'Hydroxyurée, de l'Idarubicine ou l'association des 2. Dans le groupe sans ATO, seul l'Hydroxyurée était utilisé à but de cytoréduction.

2.2.4. Statut du patient aux dernières nouvelles

La date du dernier suivi était colligée avec la notion de perdu de vue ou non. Il était également recueilli la persistance ou non d'une rémission complète avec recherche de la MRD, la rechute avec sa date le cas échéant, l'obtention d'une nouvelle RC, le recours ou non à une greffe (auto ou allogreffe) et les informations concernant un éventuel décès (date, en rechute ou en RC, et les causes du décès). Un décès était considéré comme précoce s'il survenait pendant la période d'induction.

2.3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie globale selon l'utilisation d'ATO ou non durant l'induction.

Les critères de jugement secondaires étaient le taux de réponse, le taux de rechute et la réponse avec la survie en fonction du traitement de cytoréduction.

2.4. Analyses statistiques

Des analyses descriptives ont été effectuées pour décrire la population de patients dans sa totalité (n=135) ainsi qu'en fonction de la stratégie de traitement administré lors de l'induction, comparant le groupe de patients ayant reçu de l'ATO *versus* celle sans ATO (dans sa globalité ou en séparant les patients avec cytoréduction et sans). Les caractéristiques démographiques des patients ont été synthétisées comme suit :

Les variables numériques (âge, valeurs biologiques, etc...) selon leurs valeurs médianes (extremum). Dans le cas de distributions normales dans les deux principaux groupes de traitement, un test t de Student était effectué, sinon un test U non-paramétrique de Mann-Whitney pour comparer statistiquement les groupes. Lors de la comparaison entre le groupe

sans ATO avec et sans cytoréduction et le groupe ATO, des ANOVA étaient prévues en cas de normalité de distributions et un test de Kruskal-Wallis dans le cas contraire.

Les variables qualitatives (binaires, catégorielles ou discrètes) par leurs effectifs et pourcentages calculés sur le nombre de données valables, accompagné d'un test de Chi² de Pearson avec correction de continuité pour comparer les deux groupes (avec le cas échéant l'emploi de la méthode de Monte-Carlo avec 20000 simulations si l'un des effectifs étaient inférieur à 5).

Pour chaque variable, quelle que soit leur nature, le nombre de valeurs manquantes était indiqué. Ces analyses descriptives comparatives entre les différents groupes de traitement permettaient également de déceler les variables confondantes (c'est-à-dire avec des distributions significativement différentes) qui serviront de variables d'ajustement pour les analyses qui suivent.

Les courbes et probabilités de survie ont été représentées et calculées suivant la méthode de Kaplan-Meier, avec comme critère le décès de toute cause. Le suivi a été calculé depuis le premier jour de l'induction jusqu'à la date de dernière nouvelle ou de greffe (censure). Un test de log-rank était effectué lors de la comparaison de courbes de survie.

L'association entre les variables cliniques d'intérêt et la mortalité au cours du temps a été effectuée par le biais de régressions univariées de Cox. Un modèle multivarié de Cox intégrant la variable de stratégies de traitement ainsi que les principales variables d'ajustement ayant un impact sur la survie été produit. Des effets d'interaction ont également été étudiés grâce des ANOVA pour affiner la modélisation ainsi que des analyses en sous-groupes le cas échéant.

D'autres analyses (descriptives, survie) dans le sous-groupe de patients avec ATO ont été réalisées en suivant le processus décrit afin d'étudier l'effet de la stratégie de cytoréduction. Le seuil bilatéral de significativité pour les p-values a été fixé à 5%, impliquant l'estimation d'intervalles de confiance de 95% pour les hazard-ratios. Toutes les analyses statistiques et représentations graphiques ont été effectuées sur le logiciel R v.4.1.2, avec l'assistance des bibliothèques 'ggplot2' et 'survival'.

3. RESULTATS

3.1. Caractéristiques de la cohorte

Parmi les 135 patients inclus dans notre étude, la majorité des patients étaient des hommes (n=83, 62 %) contre 52 femmes. L'âge médian au moment du diagnostic était de 46 ans (18-89 ans). L'indice de masse corporelle (IMC) médian était de 26,52 kg/m² (16,3-46,25). Trente-sept patients avaient un IMC supérieur ou égal à 30 (27,4%) dont 10 avec un IMC supérieur à 35 (7,4%).

Cent douze patients présentaient des manifestations hémorragiques lors du diagnostic (82%), principalement avec des saignements cutanéomuqueux et 9 patients avaient une hémorragie au niveau du système nerveux central. Six patients (4%) présentaient un événement thrombotique. Dix patients, soit 7%, présentaient une leucostase pulmonaire au moment du diagnostic, tandis que 14 patients, soit 10%, présentaient une leucostase cérébrale.

Il n'y avait pas de différence entre les patients qui avaient reçus de l'ATO durant l'induction et ceux n'en ayant pas reçu, hormis au niveau de la classification ECOG. Les patients ayant reçu de l'ATO étaient surtout classés ECOG 1 et 2 alors qu'ils étaient principalement ECOG 0-1 dans le groupe sans ATO.

Les caractéristiques de la population sont disponibles dans le Tableau 8.

Quatre-vingt-deux patients présentaient au moins un antécédent (62%). Sept patients avaient des antécédents de cancer, (2 patients avec cancer du sein, 2 avec cancer du côlon, 2 avec cancer de la prostate et 1 avec cancer hépatique). Sur les 7 patients, seulement 2 avaient reçu un traitement par chimiothérapie, et 2 autres avaient reçu une radiothérapie.

Il est à noter que le diagnostic a été réalisé chez 3 femmes pendant leur grossesse.

Tableau 8 - Caractéristiques générales des patients de la cohorte

	Induction sans ATO (n=85)	Induction avec ATO (n=50)	Total (n=135)	p-value
Age (années), médiane (min-max)	42 (18 ; 89)	48 (18 ; 80)	46 (18 ; 89)	0.655
Sexe, n (%)				0.930
Hommes	53 (62.35)	30 (60.00)	83 (61.48)	
Femmes	32 (37.65)	20 (40.00)	52 (38.52)	
ECOG, n (%)	(n=80)	(n=50)	(n=130)	0.019
0	26 (32.50)	6 (12.00)	32 (24.62)	
1	27 (33.75)	25 (50.00)	52 (40.00)	
2	15 (18.75)	15 (30.00)	30 (23.08)	
3	9 (11.25)	4 (8.00)	13 (10.00)	
4	3 (3.75)	0 (0.00)	3 (2.31)	
IMC (kg/m ²), médiane (min-max)	27.31 (16.3 ; 46.25)	25.88 (17.99 ; 44.3)	26.52 (16.3 ; 46.25)	0.985
FeVG (%) médiane, (min-max)	65 (40 ; 80)	65 (27 ; 78)	65 (27 ; 80)	0.670
Leucostase pulmonaire, n (%)	7 (8.24)	3 (6.00)	10 (7.41)	0.741
Leucostase cérébrale, n (%)	11 (12.94)	3 (6.00)	14 (10.37)	0.253
Syndrome hémorragique, n (%)	73 (85.88)	39 (78.00)	112 (82.96)	0.348
Syndrome thrombotique, n (%)	3 (3.53)	3 (6.00)	6 (4.44)	0.668
Infection au diagnostic, n (%)	16 (18.82)	15 (30.00)	31 (22.96)	0.201
Comorbidités, n (%)				0.472
Aucune	35 (41.18)	18 (36.00)	53 (39.26)	
1	19 (22.35)	15 (30.00)	34 (25.19)	
2	14 (16.47)	8 (16.00)	22 (16.30)	
3 ou plus	17 (20.00)	9 (18.00)	26 (19.25)	
HTA, n (%)	19 (22.35)	11 (22.00)	30 (22.22)	1.000
Maladie rénale, n (%)				
Légère	8 (9.41)	9 (18.00)	17 (12.59)	0.236
Sévère	2 (2.35)	1 (2.00)	3 (2.22)	1.000
Arythmie, n (%)	5 (5.88)	1 (2.00)	6 (4.44)	0.409
Cardiopathie, n (%)	10 (11.76)	5 (10.00)	15 (11.11)	0.787
Pathologies valvulaires, n (%)	1 (1.18)	2 (4.00)	3 (2.22)	0.550
Maladie hépatique, n (%)				
Légère	7 (8.24)	5 (10.00)	12 (8.89)	0.756
Sévère	0 (0.00)	3 (6.00)	3 (2.22)	0.049
IMC > 35 kg/m ² , n (%)	4 (4.71)	6 (12.00)	10 (7.41)	0.170
Diabète, n (%)	10 (11.76)	11 (22.00)	21 (15.56)	0.181
Dyslipidémie, n (%)	14 (16.47)	3 (6.00)	17 (12.59)	0.107
ATCD de cancer, n (%)	3 (3.53)	4 (8.00)	7 (5.19)	0.421

3.2. Caractéristiques biologiques au diagnostic

Lors du diagnostic, le nombre médian de leucocytes était de 39,1 G/L (10-270) avec un nombre médian de blastes sanguins de 35,15 G/L (5,42-260). Dans la moelle osseuse, la médiane du pourcentage de blastes était de 90% (16,5-99).

Les patients étaient anémiés avec une hémoglobine médiane de 9,5 g/dL (3,5-17) et thrombopéniques. Au diagnostic, 124 patients présentaient une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Les données biologiques au diagnostic sont disponibles dans le Tableau 9.

Tableau 9 - Caractéristiques biologiques au diagnostic

	Induction sans ATO (n=85)	Induction avec ATO (n=50)	Total (n=135)	p-value
Leucocytes (G/L), médiane (min-max)	40 (10 ; 270)	35.5 (10.42 ; 167)	39.1 (10 ; 270)	0.487
Neutrophiles (G/L), médiane (min-max)	1.3 (0 ; 12.2)	1.3 (0 ; 10.6)	1.3 (0 ; 12.2)	0.868
Blastes sanguins (G/L), médiane (min-max)	36.4 (6.7 ; 260)	27.5 (5.42 ; 155)	35.15 (5.42 ; 260)	0.328
Hb (g/dL), médiane (min-max)	9.45 (5.6 ; 17)	9.55 (3.5 ; 15.4)	9.5 (3.5 ; 17)	0.800
Plaquettes (G/L), médiane (min-max)	25 (5 ; 344)	32 (5 ; 94)	27 (5 ; 344)	0.049
TP (%), médiane (min-max)	50 (16 ; 76)	50.5 (29 ; 76)	50 (16 ; 76)	0.842
TCA (sec), médiane (min-max)	1.02 (0.5 ; 3.5)	1 (0.79 ; 1.99)	1 (0.5 ; 3.5)	0.677
Fibrinogène, (g/L) médiane (min-max)	1.13 (0.3 ; 6.1)	1.15 (0.4 ; 5)	1.13 (0.3 ; 6.1)	0.974
CIVD au diagnostic, n (%)	77 (90.59)	47 (94.00)	124 (91.85)	0.530
Créatininémie (µmol/L), médiane (min-max)	76 (41 ; 180)	82.5 (40 ; 214)	78 (40 ; 214)	0.200
ASAT (UI/L), médiane (min-max)	31.5 (8 ; 180)	31.5 (9 ; 394)	31.5 (8 ; 394)	0.548
ALAT (UI/L), médiane (min-max)	28 (11 ; 260)	26.5 (8 ; 285)	27.5 (8 ; 285)	0.294
Bilirubine totale (UI/L), médiane (min-max)	11 (4.1 ; 60)	11.3 (2 ; 29)	11 (2 ; 60)	0.872

3.3. Caractéristiques de la LAP

Quarante-sept patients (35%) étaient classés comme ayant une forme M3 selon la classification FAB (French-American-British), tandis que 88 patients (65 %) étaient classés comme ayant une forme variante (M3v).

Cinq patients présentaient des localisations extra-médullaires, tous avec des leucémides.

Concernant la classification cytogénétique, 122 patients avaient un caryotype anormal dont 97 (80%) présentaient la translocation t(15;17), tandis que 25 (20%) avaient la translocation t(15;17) associée à d'autres anomalies.

La recherche de la protéine PML-RAR α était positive chez 123 patients, et les résultats n'étaient pas disponibles pour 12 patients (souvent chez les patients décédés précocement).

Les données concernant les caractéristiques biologiques de la LAP sont disponibles dans le Tableau 10.

Tableau 10 – Caractéristiques biologiques de la LAP

	Induction sans ATO (n=85)	Induction avec ATO (n=50)	Total (n=135)	p-value
LAP de novo, n (%)	83 (97.65)	48/50 (96.00)	131/135 (97.04)	0.626
Classification FAB, n (%)				0.434
LAM3	27 (31.76)	20/50 (40.00)	47/135 (34.81)	
LAM3v	58 (68.24)	30/50 (60.00)	88/135 (65.19)	
Localisation extra médullaire, n (%)	2 (2.35)	3/50 (6.00)	5/135 (3.70)	0.354
Caryotype, n (%)				0.217
Non fait	7 (8.24)	1/50 (2.00)	8/135 (5.93)	
Normal	2 (2.35)	3/50 (6.00)	5/135 (3.70)	
Anormal	76 (89.41)	46/50 (92.00)	122/135 (90.37)	
Caryotype anormal, n (%)	(n=76)	(n=46)	(n=122)	0.362
t(15;17)	61 (80.26)	36 (78.26)	97 (79.51)	
t(15;17)+autre anomalie	15 (19.74)	10 (21.74)	25 (20.49)	
Trisomie 8	12/15 (80.00)	6/10 (60.00)	18/25 (72.00)	0.378
Complexe	13/15 (86.67)	9/10 (90.00)	22/25 (88.00)	1.000
FISH t(15;17), n (%)				
Non disponible	41 (48.24)	12 (24.00)	53 (39.26)	
Positive	40 (47.06)	36 (72.00)	76 (56.30)	
Négative	4 (4.71)	2 (4.00)	6 (4.44)	
PML/RAR α , n (%)				0.294
Positif	76	47	123	
BCR 1	23 (30.26)	21 (44.68)	44 (35.77)	
BCR 2	3 (3.95)	1 (2.13)	4 (3.25)	
BCR 3	50 (65.79)	25 (53.19)	75 (60.98)	
Recherche FLT3-ITD, n (%)				1.00
Faite	21 (24.71)	7 (14.00)	28 (20.74)	
Positive	17/21 (80.95)	5/7 (71.43)	22/28 (78.57)	
Négative	4/21 (19.05)	2/7 (28.57)	6/28 (21.43)	

3.4. Traitements

3.4.1. Traitements d'induction

3.4.1.1. Type de traitement

Concernant le choix du traitement d'induction, 50 patients (38%), ont été traités avec une combinaison ATRA-ATO alors que 85 patients (62%), étaient dans le groupe sans ATO.

3.4.1.2. Taux de rémission post induction

À la fin de la phase d'induction, 110 patients étaient en RC, sans différence entre les 2 bras même si on note une tendance à la significativité en faveur du groupe avec ATO. Un patient était réfractaire et 24 patients étaient décédés (Tableau 11).

Tableau 11 - Taux de réponse et de décès précoces selon l'administration d'ATO lors de l'induction

	Induction sans ATO (n=85)	Induction avec ATO (n=50)	Total (n=135)	p-value
RC post induction, n (%)	65 (76.47)	45 (90.00)	110 (81.48)	0.067
Réfractaire à l'induction, n (%)	1 (1.18)	0 (0.00)	1 (0.74)	-
Décès précoce, n (%)	19 (22.35)	5 (10.00)	24 (17.78)	0.103

Concernant la NFS post induction, il n'y a pas de différence significative de reconstitution hématologique entre les 2 groupes.

3.4.1.3. Traitements de cytoréduction

Concernant les stratégies de cytoréduction utilisées lors de l'induction, détaillées dans le Tableau 12, 56 patients n'en ont reçu aucune (41%), 36 patients ont reçu de l'Hydroxyurée seul (27%). Aucun patient dans notre cohorte n'a reçu de GO dans un but de cytoréduction.

Tableau 12 - Traitements de cytoréduction en fonction du groupe de traitement

	Induction sans ATO (n=85)	Induction avec ATO (n=50)	Total (n=135)	p-value
Cytoréduction, n (%)				<0.001
Aucune	56 (65.88)	0 (0.00)	56 (41.48)	
Hydroxyurée	29 (34.12)	7 (14.00)	36 (26.67)	
Idarubicine	0 (0.00)	17 (34.00)	17 (12.59)	
Hydroxyurée + Idarubicine	0 (0.00)	26 (52.00)	26 (19.26)	

3.4.1.4. Prévention du syndrome de différenciation

Quatre-vingt-cinq patients (63%) ont bénéficié d'un traitement préventif pour le syndrome de différenciation par corticothérapie (administration de 10 mg/12 h de dexaméthasone par voie intraveineuse pendant au moins 3 jours).

Quarante-sept patients ont présenté un syndrome de différenciation, dont 16 n'avaient pas reçu de traitement prophylactique. Il n'y avait pas de différence de survenue de syndrome de différenciation selon l'administration ou non d'ATO pendant l'induction.

3.4.1.5. Ponction lombaire et système nerveux central

78 patients ont bénéficié d'une PL exploratrice, principalement lors de l'induction (70%) avec 9 envahissements neuroméningés au total dans la cohorte.

77 patients ont bénéficié d'au moins une PL thérapeutique pendant le suivi. Les données détaillées concernant ces PL sont disponibles dans le Tableau 13.

Tableau 13 - Nombre de patients bénéficiant d'une PL exploratrice et/ou PL thérapeutique

	PL exploratrice	Envahissement neuro-méningé	PL thérapeutique	Nbre de PL, Médiane (min-max)
Induction	55	8	52	1 (1-4)
Conso 1	22	1	67	2 (1-7)
Conso 2	1	0	61	2 (1-4)
Conso 3	0	-	22	1 (1-2)
Conso 4	0	-	14	1 (1-2)
Maintenance	0	-	6	1 (1-2)

Le nombre médian de PL chez les patients avec envahissement du SNC était de 7 (1-12) et le nombre médian de PL chez les patients sans envahissement du SNC était de 5 (1-6).

L'hyperleucocytose initiale au diagnostic était l'indication la plus retrouvée, suivie de la présence de signes neurologiques.

3.4.1.6. Tolérance et effets secondaires

Concernant les toxicités et effets secondaires lors de l'induction, la plupart des patients ont présenté au moins un épisode de sepsis (n=120), 20 patients ont présenté des complications hémorragiques, 13 patients ont présenté des complications neurologiques et 11 patients ont présenté des complications cardiologiques dont 5 patients avec allongement du QT lors du traitement par Arsenic.

Lors de l'induction, 81 patients ont séjourné en réanimation. La durée médiane de séjour était de 2 jours (0-49). On observe une différence significative au niveau de la survie globale entre les patients ayant séjourné en réanimation et ceux hospitalisés en hématologie durant toute l'induction.

3.4.2. Traitements de consolidation et de maintenance

Les données concernant les consolidations sont résumées dans le Tableau 14.

Les complications infectieuses étaient moins fréquentes dans le groupe ATRA-ATO que dans les consolidations sans ATO (5 patients *versus* 41 en conso 1 ; 5 patients *versus* 29 en conso

2 et 2 *versus* 5 en conso 3). Ces complications infectieuses ont d'ailleurs entraîné en séjour en réanimation de 8 et 15 jours pour 2 patients après la consolidation n°2.

Tableau 14 - Traitements de consolidation

	Consolidation 1 (n=105)	Consolidation 2 (n=105)	Consolidation 3 (n=59)	Consolidation 4 (n=44)
Type				
ATRA-ATO	49	51	47	44
ATRA-CT	10	11	7	-
ATRA-ATO-CT	2	1	-	-
ATO-CT	26	22	-	-
CT	18	16	1	-
ATO	-	4	4	-
Patients recevant de l'ATRA	61	61	54	44
Patients recevant de l'ATO	77	78	51	44
Première exposition à l'ATO	36	3	-	-
Toxicités				
Sepsis	46	34	7	-
QTc allongé	3	7	1	-

Un traitement de maintenance a été effectué pour 57 patients (avec 4 maintenances en cours lors du recueil de données) avec de l'ATRA associé au 6-MP et au Méthotrexate. Parmi ces patients, 7 ont reçu en plus de l'ATO. La durée médiane du traitement de maintenance était de 24 mois (6-27). Les principaux effets secondaires étaient les cytopénies (n=18) et la cytolyse (n=10).

3.5. Rechutes

Lors du suivi, 6 patients ont rechuté. Un avait reçu de l'ATO pendant l'induction. L'un d'entre eux est décédé après trois rechutes méningées. Les 5 autres patients sont vivants après avoir bénéficié d'un ou plusieurs traitements de rattrapage (Tableau 15).

Tableau 15 - Traitements reçus en rechute

Patient	
1	ATO + Allogreffe
2	*ATRA-ATO-CT-GO + Allogreffe
3	ATRA-ATO + PL thérapeutique + Radiothérapie
4	ATRA-ATO + Autogreffe
5	ATO + Allogreffe
6	ATRA-ATO + Autogreffe (1 ^{ère} rechute) ATRA-ATO + GO + Allogreffe (2 ^e rechute)

* Patient ayant reçu de l'ATO pendant l'induction

3.6. Devenir et survie de la cohorte

3.6.1. Survie globale

La médiane de survie n'est pas atteinte dans notre cohorte avec un suivi médian de 34.6 mois (0-121.1) (Figure 8).

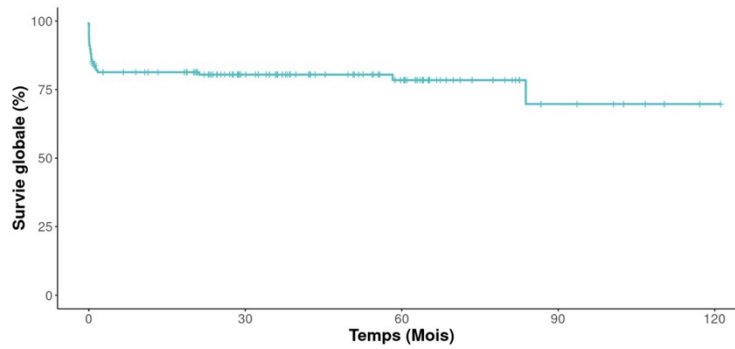


Figure 8 - Courbe de survie globale de la cohorte

Survie globale à 1 mois : 84.4% (78.5-90.8) ; à 1 an : 81.3% (75-88.2) ; à 5 ans : 78.4% (71.2-86.5)

3.6.2. Survie en fonction du traitement d'induction

La survie globale était meilleure dans le groupe recevant de l'ATO pendant l'induction (SG à 5 ans de 89.86% (81.81- 98.70) contre 72.69% (63.30- 83.47 dans le groupe sans ATO (p=0.035) (Figure 9).

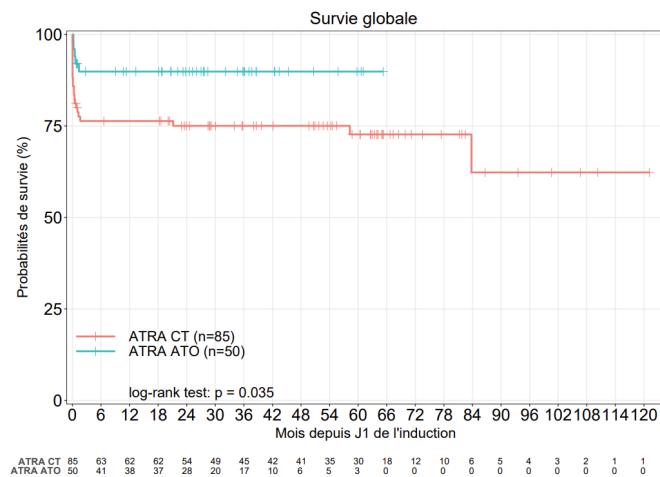


Figure 9 - Courbe de survie globale en fonction de l'administration ou non d'ATO lors de l'induction

Lorsqu'on compare les patients ayant reçu ou non une cytoréduction lors de l'induction, on remarque une différence au niveau de la survie en faveur du groupe ATRA-ATO avec cytoréduction (Figure 10).

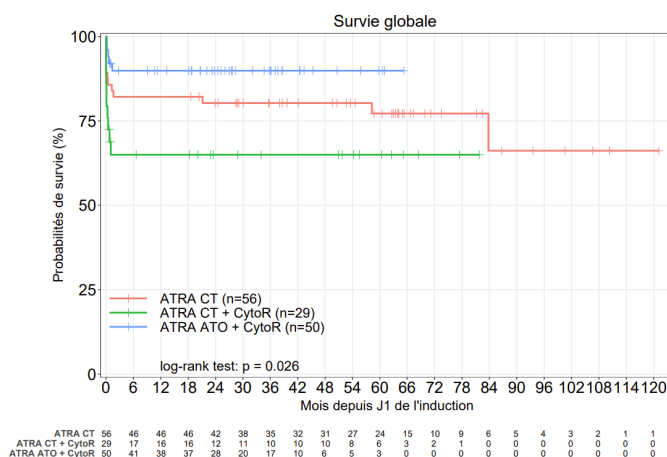


Figure 10 - Courbe de survie en fonction de l'administration ou non d'une cytoréduction lors de l'induction
 Survie globale à 5 ans dans le groupe ATRA-CT sans cytoréduction : 77.19% (66.36- 89.79), dans le groupe ATRA-CT avec cytoréduction : 64.97% (49.58- 85.15) et dans le groupe ATRA-ATO avec cytoréduction : 89.86% (81.81- 98.70)

3.6.3. Décès précoces et en cours de suivi

24 patients sont décédés à l'induction avec une durée médiane entre le diagnostic et le décès de 4,5 jours (0-42). Les causes de ces décès étaient principalement liées aux complications hémorragiques (n=11) et aux complications infectieuses (n=10).

4 autres décès ont ensuite été recensés dans la cohorte, 1 chez un patient en rechute et 3 autres dus à d'autres causes chez des patients en RC.

3.6.4. Facteurs prédictifs de survie

3.6.4.1. Analyses univariées

Le taux de plaquettes au diagnostic pouvait être un possible facteur de confusion compte tenu de la différence observée dans les analyses descriptives, mais il n'y a pas d'effet au niveau de la survie dans les analyses univariées (Tableau 16).

Tableau 16 - Analyses univariées

	HR [95% CI]	p-value
Age au diagnostic (variable continue)	1.05 [1.03-1.08]	<0.001
IMC (variable continue)	1.07 [1.01-1.14]	0.030
ECOG		
1 vs 0	0.99 [0.24- 4.18]	0.994
2 vs 0	3.89 [1.01- 15.03]	0.048
3 vs 0	7.38 [1.81- 30.07]	0.005
4 vs 0	30.70 [5.87-160.49]	<0.001
Créatininémie au diagnostic	1.02 [1.01-1.03]	0.002
CIVD	0.49 [0.17-1.40]	0.182
Plaquettes au diagnostic	1.00 [0.99-1.01]	0.595
Leucostase pulmonaire	4.00 [1.61-9.95]	0.003
Leucostase cérébrale	9.52 [4.28-21.19]	<0.001
Hémorragie cérébrale au diagnostic	4.48 [1.69-11.90]	0.003
Traitement d'induction (ATRA-ATO vs ATRA-CT)	0.36 [0.14-0.96]	0.042

3.6.4.2. Analyses multivariées

En observant la survie en fonction du traitement d'induction, de la cytoréduction et de l'ECOG au diagnostic, on constate qu'il y a une différence entre les groupes de patients. En effet, la survie est beaucoup moins bonne pour les groupes ATRA-Chimio – ECOG ≥ 2 avec ou sans cytoréduction (33.65% (14.56- 77.76) et 55.10% (33.63- 90.29) comparée au groupe ATRA-ATO – ECOG ≥ 2 (89.16% (76.04-100.00), $p < 0.001$).

On constate donc qu'il y aurait un avantage à l'utilisation de l'ATO lors de l'induction chez les patients altérés avec un ECOG ≥ 2 , alors qu'il n'y a pas de différence chez les patients avec un ECOG 0-1 (Figure 11 et Tableau 17).

L'utilisation de l'ATO est donc particulièrement bénéfique chez les patients altérés au diagnostic et améliore la survie pour ces derniers avec ECOG ≥ 2 (HR=0.15 [0.03- 0.64], $p < 0.011$).

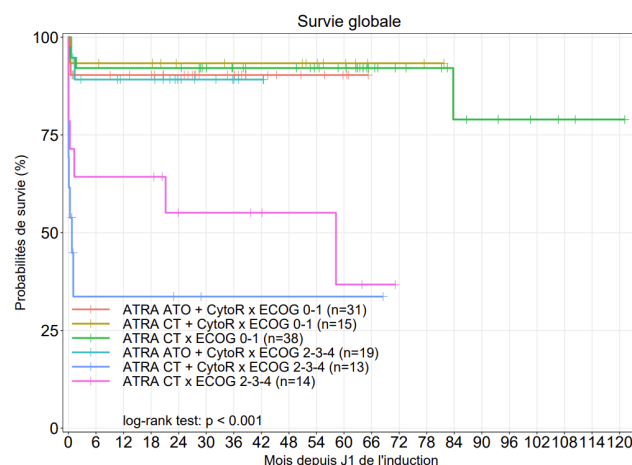


Figure 11 - Courbes de survie en fonction du traitement d'induction, de la cytoréduction et de l'ECOG

Tableau 17 - Modèle multivarié

	HR [95% CI]	p-value
ATRA ATO vs ATRA-CT	0.39 [0.05- 3.29]	0.390
ECOG		
1 vs 0	1.21 [0.28- 5.24]	0.802
2 vs 0	5.25 [1.32- 20.88]	0.018
3 vs 0	8.04 [1.93- 33.45]	0.004
4 vs 0	25.06 [4.37-143.87]	<.001
Cytoréduction		
Hydroxyurée vs Aucune	1.12 [0.38- 3.27]	0.837
Idarubicine vs Aucune	1.02 [0.05- 19.89]	0.988
Hydro+Ida vs Aucune	0.99 [0.08- 11.82]	0.994

3.7. Analyse du sous-groupe traité par ATO dès l'induction et stratégies de cytoréduction

Parmi les 50 patients ayant reçu de l'ATO pendant l'induction, la plupart ont reçu une ou plusieurs doses d'Idarubicine dans un but de cytoréduction (Tableau 18).

Tableau 18 - Détails de la stratégie de cytoréduction dans le groupe ATRA-ATO

	n=50
Hydroxyurée	7 (14%)
Hydroxyurée + Ida	
1 dose	2 (4%)
2 doses ou +	24 (48%)
Idarubicine	
1 dose	4 (8%)
2 doses ou +	13 (26%)

Les données descriptives en fonction du groupe de cytoréduction (Hydroxyurée ou Idarubicine ou combinaison des 2) mettent en évidence peu de différences, hormis pour le taux de leucocytes au diagnostic, la blastose circulante et dans une moindre mesure l'ECOG, l'IMC et le taux de plaquettes au diagnostic (Tableau 19).

Tableau 19 - Caractéristiques des patients en fonction de la stratégie de cytoréduction dans le groupe ATRA-ATO

	Hydroxyurée (n=7)	Idarubicine (n=17)	Hydro+Ida (n=26)	Total (n=50)	p-value
Age (années), médiane (min-max)	54 (25 ; 67)	48 (25 ; 71)	47.5 (18 ; 80)	48 (18 ; 80)	0.740
ECOG, n (%)					0.053
0	1 (14.29%)	2 (11.76%)	3 (11.54%)	6 (12.00%)	
1	2 (28.57%)	13 (76.47%)	10 (38.46%)	25 (50.00%)	
2	2 (28.57%)	2 (11.76%)	11 (42.31%)	15 (30.00%)	
3	2 (28.57%)	0 (0.00%)	2 (7.69%)	4 (8.00%)	
IMC (kg/m ²), médiane (min-max)	30.86 (23.04 ; 40.09)	23.89 (17.99 ; 43.37)	27.22 (18.84 ; 44.3)	25.88 (17.99 ; 44.3)	0.057
Leucocytes (G/L), médiane (min-max)	16.32 (10.42 ; 28.4)	51.2 (12.7 ; 165)	43.35 (10.5 ; 167)	35.5 (10.42 ; 167)	0.009
Plaquettes (G/L), médiane (min-max)	48 (23 ; 94)	32 (9 ; 72)	23 (5 ; 74)	32 (5 ; 94)	0.058
Blastes sanguins (G/L), médiane (min-max)	14.5 (7.8 ; 26.9)	47 (10.4 ; 155)	34.6 (5.42 ; 142.5)	27.5 (5.42 ; 155)	0.016

Il n'est pas observé de différence significative au niveau du taux de RC post-induction ni au niveau du nombre de décès précoces en fonction des groupes de cytoréduction (Tableau 20).

Tableau 20 - Taux de RC et de décès précoces en fonction de la stratégie de cytoréduction dans le groupe ATRA-ATO

	Hydroxyurée (n=7)	Idarubicine (n=17)	Hydro+Ida (n=26)	Total (n=50)	p-value
RC post induction, n (%)	6 (85.71%)	16 (94.12%)	23 (88.46%)	45 (90.00%)	0.857
Délai J1-RC (jours), médiane (min-max)	34 (27 ; 51)	29 (22 ; 55)	31 (13 ; 52)	31.5 (13 ; 55)	0.656
Décès précoce, n (%)	1 (14.29%)	1 (5.88%)	3 (11.54%)	5 (10.00%)	0.852

Lorsqu'on compare la survie globale en fonction de la stratégie de cytoréduction, il n'y a pas de différence significative entre les groupes (OS à 5 ans pour le groupe Hydroxyurée à 85.71% (63.34-100.00), pour le groupe Idarubicine à 94.12% (83.57-100.00) et pour le groupe Hydroxyurée + Idarubicine à 88.29% (76.68-100.00), p=0.765) mais les effectifs sont faibles. Cela laisse cependant à penser qu'à efficacité identique, l'utilisation d'une molécule moins cardiotoxique au long terme (Hydroxyurée) est tout aussi pertinente que l'administration d'Idarubicine.

4. DISCUSSION

Ce travail constitue la première étude de vraie vie de grande ampleur sur les LAP hyperleucocytaires au diagnostic et qui montre une efficacité du traitement d'induction basé sur ATO-ATRA par rapport au traitement sans ATO.

Dans notre cohorte, le taux médian de globules blancs au diagnostic était de 39,1 G/L avec un taux était légèrement plus élevé dans le groupe sans ATO (40 G/L) contre 35 G/L dans le groupe recevant de l'ATO. Il est possible qu'au départ, les patients les plus hyperleucocytaires et potentiellement les plus graves ne recevaient pas le schéma à base d'ATO du fait du manque de données sur la faisabilité de ce traitement dans ce sous-groupe de patients.

Iland et al ont publié récemment une série de 37 cas avec une hyperleucocytose extrême au diagnostic (> 100 G/L) (96) . Seulement 12 patients de notre cohorte présentaient une hyperleucocytose > 100 G/L et la plupart ont été traité sans ATO. Dans l'étude d'Iland, le taux médian de GB au diagnostic était de 124 G/L et 30% des patients avaient reçu un schéma lors de l'induction avec de l'ATO +/- Anthracycline +/- Hydroxyurée alors que le reste de la cohorte avait reçu de l'ATRA associé à une anthracycline +/- Hydroxyurée.

A 5 ans, l'OS médiane était de 76% (58%-87%), similaire à celle observée dans notre cohorte (78.4% (71.2-86.5)). Lorsqu'il était réalisé une stratification selon que le traitement incluait ou non l'ATO, on observait une différence statistiquement significative pour l'OS au bénéfice du traitement par ATO ($p=0.043$). Des résultats similaires sont observés dans notre étude où l'OS à 5 ans est meilleure dans le groupe ATO (89,86%) que dans le groupe sans ATO à l'induction (72,69%) ($p=0.035$).

Historiquement, la LAP de haut risque a été associée à un taux de mortalité précoce de 20 %, certains rapports indiquant des taux proches de 30 % (78,83,97). Nous avons observé seulement 17.8% de décès précoces, principalement dus aux complications hémorragiques ou infectieuses. Cela reste l'obstacle principal chez ces patients mais tend à être réduit chez ceux ayant reçu de l'ATO durant l'induction. Lancet et al (91) avait rapporté des résultats encourageants avec seulement 11% de décès précoces chez des patients hyperleucocytaires traités par ATRA-ATO et GO, décès secondaires à des complications hémorragiques et infectieuses principalement. Zhu et al en 2018 (98) avait rapporté une série de 20 patients hyperleucocytaires traités par ATRA et la forme orale de l'ATO. Aucun décès précoce n'était survenu. Une cytoréduction par Hydroxuyrée était faite pour les patients avec un taux de GB

entre 10 et 20 G/L et de l'Hydroxyurée associé à la Cytarabine pour les patients avec une hyperleucocytose > 20 G/L.

Nous avons par ailleurs observé dans notre travail un avantage à traiter les patients hyperleucocytaires ECOG ≥ 2 avec de l'ATO dès l'induction. L'altération de l'état général au diagnostic est un facteur pronostic péjoratif bien connu dans les autres sous-types de LAM. Kantarjian et al (99) a rapporté une série de 998 patients âgés de plus de 65 ans atteints de LAM ou de syndrome myélodysplasique à haut risque traités par chimiothérapie intensive. Parmi ces patients, la plupart avait un ECOG 0-1 (63%), un quart avait un ECOG 2 et 12% avait un ECOG 3-4. La mortalité à 8 semaines était beaucoup plus importante dans le groupe ECOG 3-4 (72%) comparée aux autres groupes (ECOG 0-1 : 23%, ECOG 2 : 40%, $p < 0.001$). La survie à un an était très faible pour le groupe ECOG 3-4 (7%) contre 35% dans le groupe ECOG 0-1 et 25% dans le groupe ECOG 2 ($p < 0,001$). En analyse multivariée, l'ECOG < 2 était un facteur de mauvais pronostic pour la mortalité à 8 semaines et la survie. Dans notre cohorte, nous avons trouvé un avantage à traiter les patients hyperleucocytaires avec un ECOG ≥ 2 avec de l'ATO dès l'induction.

Dans les essais cliniques, les patients altérés avec des ECOG ≥ 2 sont souvent peu inclus ou exclus (27% des patients dans l'essai de Lancet et al (91) et 10% dans l'essai de Burnett (68)), d'où l'importance de réaliser également des études de vraie vie (49% de patients avec ECOG ≥ 2 (100)). L'altération rapide de l'état général est aussi plus fréquemment retrouvée chez les patients hyperleucocytaires avec présentations plus graves au diagnostic. En effet, dans le travail de Kayser (101) portant sur les LAP de risque standard, 82% des patients étaient ECOG 0-1 au moment du diagnostic.

En utilisant 2 agents différenciants dès l'induction, on pourrait s'attendre à une plus forte incidence du taux de syndrome de différenciation dans ce groupe. Cependant, nous n'avons pas retrouvé de différence entre les 2 groupes. 47 syndromes de différenciation ont été rapportés lors de l'induction (34,8%) dont la plupart avait reçu une prophylaxie par corticoïdes. Sur une série reprenant plus de 700 patients, 24,8% avaient présenté un syndrome de différenciation après un traitement par ATRA+Idarubicine (73). De façon surprenante, Lancet et al (91) ont rapporté seulement 9% de syndrome de différenciation dans leur étude incluant uniquement des patients de haut risque traités par ATRA et ATO et Abaza (80) en a rapporté 11% avec des patients traités par ATRA et ATO mais avec peu de patients hyperleucocytaires au diagnostic. Notre fréquence de syndrome de différenciation

est donc supérieure à ce qui est rapportée dans la littérature. Cela doit être pondéré par le fait que le diagnostic de syndrome de différenciation peut être rendu malaisé par la survenue de complications infectieuses intriquées à la survenue d'hémorragie intra-alvéolaire avec manifestations respiratoires.

Wu et al dans leur abstract de l'ASH 2023 (#1528) propose une nouvelle stratégie pour la gestion des syndromes de différenciation afin de réduire les décès précoces. Cette étude incluait 111 patients dont 33 hyperleucocytaires au diagnostic. Une prévention par Dexaméthasone était réalisée si le patient était hyperleucocytaire au diagnostic et le Ruxolitinib était utilisé en molécule de 2^e ligne si le syndrome de différenciation persistait malgré une corticothérapie toutes les 12h. Un syndrome de différenciation est survenu chez 36,9% des patients et 18 ont présenté une résistance aux corticoïdes avec administration de Ruxolitinib pour contrôler le syndrome de relargage cytokinique. Parmi ces patients, 12 ont présenté une amélioration rapide des symptômes et les 6 autres patients ont vu l'ATRA suspendu.

La LAP est généralement considérée comme hautement curable. Cependant, les patients atteints de LAP à haut risque ont historiquement connu des taux importants de rechutes. Plusieurs études récentes ont démontré une amélioration des résultats chez les patients atteints de LAP traités avec des schémas contenant de l'ATO pendant l'induction et/ou la consolidation, une minorité de patients dans ces essais présentaient une maladie à haut risque, ce qui rend difficile l'évaluation de l'efficacité d'un schéma contenant de l'ATO dans ce sous-groupe de patients (68,80,96).

Seuls 6 cas de rechute se sont produits au cours du suivi dans notre étude dont seulement chez un seul patient ayant reçu de l'ATO pendant l'induction. Dans la cohorte d'Iland (96), 2 des patients sans ATO pendant l'induction ont rechuté et 4 rechutes ont été retrouvées dans la cohorte de Lancet (91). Ces données sont donc rassurantes par rapport à l'utilisation de l'ATO dès l'induction dans les LAP de haut risque, n'augmentant le risque de rechute même chez les patients de haut risque.

Un des enjeux majeurs dans la gestion des LAP hyperleucocytaires est de cytoréduire en étant le moins toxique possible à l'ère des schémas de traitement sans chimiothérapie. Dans notre cohorte, les patients étaient cytoréduits majoritairement par Hydroxyurée ou Idarubine. Aucun patient dans notre cohorte n'a bénéficié de GO dans un but de cytoréduction. L'ajout de cette molécule à l'association ATO + ATRA en induction est une approche de plus en plus utilisée.

Dès 2010, Ravandi et al (74) publiait une série de patients traités par ATRA-ATO et cytoréduits par GO si hyperleucocytaires. Seulement 2 patients sont décédés pendant l'induction. Le taux de survie à 5 ans était estimé à 88 % et seuls 5 des patients ayant obtenu une RC ont rechuté.

Dans l'étude de Lancet et al (91), le GO a été administré aux patients avec de l'ATO et de l'ATRA pendant l'induction, suivi d'une consolidation avec de l'ATRA, de la daunorubicine et du GO et d'un entretien avec de l'ATRA, de la 6-mercaptopurine et du méthotrexate. Ils ont rapporté un taux de mortalité à 6 semaines de 11% et une OS à 3 ans de 86%. Dans l'étude d'Abaza et al (80), les patients atteints de LAP à haut risque ont reçu une dose unique de GO ou d'idarubicine pendant l'induction, suivie d'une consolidation avec de l'ATO et de l'ATRA. Avec ce protocole de traitement, ils ont rapporté une OS à 5 ans de 88%. A noter que la cytoréduction par Idarubicine n'a été administrée qu'à 9 patients du fait d'une brève période d'indisponibilité du GO. Cependant, leur étude incluait peu de patients à haut risque (28,8%).

Sa non-utilisation dans la cohorte est possiblement liée à son prix élevé et au fait que le GO ne possède pas l'AMM dans cette indication.

Benitez et al dans leur abstract de l'ASH 2023 (#4267) propose une description des patients avec LAP de haut risque en vie réelle, en comparant la toxicité entre 2 schémas : l'APML4 (induction avec ATRA, ATO et idarubicine ; deux cycles de consolidation avec ATRA+ATO ; et entretien avec ATRA, méthotrexate et mercaptopurine) donc sans GO et ATRA+ATO+GO. Cette étude de cohorte rétrospective multicentrique incluait des patients traités dans six centres américains, où les patients avaient reçu au moins une dose du traitement d'induction. Cinquante-sept patients avec LAP de haut risque ont été inclus, 41 traités APML4 et 16 traités par ATRA+ATO+GO. L'hydroxyurée a été utilisée plus souvent dans la cohorte APML4 ($p=0,033$) et l'idarubicine dans la cohorte ATRA+ATO+GO ($p<0,001$). La mortalité à l'induction était de 7%, dont 3 décès dans la cohorte APML4 et 1 dans la cohorte ATRA+ATO+GO.

Avec un suivi médian de 35 mois, aucun groupe n'a atteint la médiane pour la survie globale et la survie estimée à 36 mois était similaire entre les cohortes : 92,5% pour APML4 et 94,1% pour ATRA+ATO+GO.

Certaines équipes proposent comme stratégie de cytoréduction la leucaphérèse afin de réduire rapidement la charge des cellules leucémiques dans le sang. Cette technique est rarement réalisée en pratique devant le risque de coagulopathie secondaire à cette procédure

invasive et n'est pas préconisée dans les recommandations de 2019 (76). Une étude récente publiée en 2023 a étudié l'intérêt de la leucaphérèse sur une cohorte de patients avec LAP (102). Parmi 85 patients qui avaient un taux de globules blancs au diagnostic > 40 G/L, 39 ont bénéficié d'une leucaphérèse avant le traitement d'induction. Il a été retrouvé une tendance en faveur d'une meilleure survie à 30 jours dans le groupe ayant bénéficié d'une leucaphérèse (76.9 vs 67.4%, p=0.24). Il n'y avait pas de différence significative dans les complications entre les 2 groupes surtout concernant les complications hémorragiques. A noter qu'un des biais majeurs de cette étude était que la plupart des patients avaient reçu de l'hydroxyurée en parallèle (84.6% dans le groupe leucaphérèse et 91,3% dans le groupe sans leucaphérèse, p=0.34).

D'autres stratégies sont étudiées afin d'améliorer la cytoréduction. Le vénétoclax, un inhibiteur de BCL-2, s'est avéré efficace dans le traitement de la LAP en rechute/réfractaire chez l'adulte (103). Une étude publiée en 2023 s'est intéressée à cette molécule à faible dose comme thérapie de cytoréduction pour la LAP dans une population pédiatrique et a obtenu des résultats encourageants (104). Contrairement à la thérapie de cytoréduction conventionnelle (Hydroxyurée et/ou Idarubicine ou Cytarabine), l'utilisation d'une cytoréduction par vénétoclax a entraîné la suspension de l'ATRA et de l'ATO chez seulement un des cinq patients, principalement en raison d'un syndrome de différenciation mal contrôlé. A l'inverse, dans le groupe traité par cytoréduction conventionnelle, l'ATRA et l'ATO ont été suspendus chez cinq des six patients. Le taux de leucocytes a diminué jusqu'à atteindre des niveaux minimaux après l'administration d'une à trois doses de vénétoclax.

Une des limites de notre travail, notamment dû au caractère rétrospectif de l'étude, est la longue période d'inclusion des patients sur plus de 10 ans, période au cours de laquelle les pratiques de traitement ont évolué. Il existe également un biais de sélection car les données de 12 centres français (sur 27) ont pu être recueillies. Un biais de prise en charge est aussi à prendre en compte : cette dernière n'étant pas commune et harmonisée dans les LAP de haut risque. Il serait intéressant de confirmer les résultats de notre étude avec une autre cohorte de patients avec LAP hyperleucocytaires.

5. CONCLUSION

La place de l'ATO dans le traitement des LAP de risque standard est clairement démontrée en association à l'ATRA. Cependant, pour les patients avec LAP de haut risque, son utilisation dès l'induction est encore discutée.

Parmi les 135 patients de haut risque de notre étude, 50 ont reçu dès l'induction un traitement par ATRA-ATO. La survie à 5 ans est meilleure dans ce groupe comparativement au groupe sans ATO, sans impact de la stratégie de cytoréduction.

La mortalité précoce reste un problème majeur chez ces patients, où les décès sont souvent dus à des complications hémorragiques et infectieuses. Cependant, il semble qu'ils soient réduits dans le groupe recevant de l'ATO.

Notre étude montre ainsi toute l'importance du traitement par ATO dès l'induction chez les patients avec LAP de haut risque et souligne que le schéma de traitement selon Lo-Coco est également adapté pour cette catégorie de patients.

6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Mounier M, Cornet E, Orazio S, Monnereau A, X Troussard, C, Maynadié M et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer Juin 2021, 8 p.
2. Beaumont M, Sanz M, Carli PM, Maloïsel F, Thomas X, Detourmignies L, et al. Therapy-Related Acute Promyelocytic Leukemia. *JCO*. 1 juin 2003;21(11):2123-37.
3. Mistry AR, Felix CA, Whitmarsh RJ, Mason A, Reiter A, Cassinat B, et al. DNA Topoisomerase II in Therapy-Related Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 14 avr 2005;352(15):1529-38.
4. Kayser S, Krzykalla J, Elliott MA, Norsworthy K, Gonzales P, Hills RK, et al. Characteristics and outcome of patients with therapy-related acute promyelocytic leukemia front-line treated with or without arsenic trioxide. *Leukemia*. nov 2017;31(11):2347-54.
5. Pulsoni A, Pagano L, Lo Coco F, Avvisati G, Mele L, Di Bona E, et al. Clinicobiological features and outcome of acute promyelocytic leukemia occurring as a second tumor: the GIMEMA experience. *Blood*. 15 sept 2002;100(6):1972-6.
6. Dayyani F, Kantarjian H, O'Brien S, Pierce S, Jones D, Faderl S, et al. Outcome of therapy-related acute promyelocytic leukemia with or without arsenic trioxide as a component of frontline therapy. *Cancer*. 1 janv 2011;117(1):110-5.
7. Braun T, Cereja S, Chevret S, Raffoux E, Beaumont M, Detourmignies L, et al. Evolving characteristics and outcome of secondary acute promyelocytic leukemia (APL): A prospective analysis by the French-Belgian-Swiss APL group. *Cancer*. 15 juill 2015;121(14):2393-9.
8. Zhao S, Ge Y, Li Z, Yang T. Influence of cytokines on early death and coagulopathy in newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia. *Front Immunol*. 31 mars 2023;14:1100151.
9. Arbuthnot C, Wilde JT. Haemostatic problems in acute promyelocytic leukaemia. *Blood Reviews*. nov 2006;20(6):289-97.
10. Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand*. 29 nov 1957;159(3):189-94.
11. Bernard J, Weil M, Boiron M, Jacquillat C, Flandrin G, Gemon MF. Acute promyelocytic leukemia: results of treatment by daunorubicin. *Blood*. avr 1973;41(4):489-96.
12. Sanz MA, Lo Coco F, Martín G, Avvisati G, Rayón C, Barbui T, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*. 15 août 2000;96(4):1247-53.
13. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. A VARIANT FORM OF HYPERGRANULAR PROMYELOCYTIC LEUKAEMIA (M3). *Br J Haematol*. janv 1980;44(1):169-70.
14. Rowley JanetD, Golomb HarveyM, Dougherty C. 15/17 TRANSLOCATION, A CONSISTENT CHROMOSOMAL CHANGE IN ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKAEMIA. *The Lancet*. mars 1977;309(8010):549-50.
15. Larson RA, Kondo K, Vardiman JW, Butler AE, Golomb HM, Rowley JD. Evidence for a 15; 17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *The American Journal of Medicine*. mai 1984;76(5):827-41.
16. De Thé H, Chomienne C, Lanotte M, Degos L, Dejean A. The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukaemia fuses the retinoic acid receptor α gene to a novel transcribed locus. *Nature*. 11 oct 1990;347(6293):558-61.
17. Borrow J, Goddard AD, Sheer D, Solomon E. Molecular Analysis of Acute Promyelocytic Leukemia Breakpoint Cluster Region on Chromosome 17. *Science*. 28 sept 1990;249(4976):1577-80.
18. Longo L, Pandolfi PP, Biondi A, Rambaldi A, Mencarelli A, Lo Coco F, et al. Rearrangements and aberrant expression of the retinoic acid receptor alpha gene in acute promyelocytic leukemias. *The Journal of experimental medicine*. 1 déc 1990;172(6):1571-5.

19. De Thé H, Lavau C, Marchio A, Chomienne C, Degos L, Dejean A. The PML-RAR α fusion mRNA generated by the t(15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. *Cell.* août 1991;66(4):675-84.
20. Kakizuka A, Miller WH, Umesono K, Warrell RP, Frankel SR, Murty VVVS, et al. Chromosomal translocation t(15;17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR α with a novel putative transcription factor, PML. *Cell.* août 1991;66(4):663-74.
21. Lo Coco F, Diverio D, Pandolfi PP, Biondi A, Rossi V, Avvisati G, et al. Molecular evaluation of residual disease as a predictor of relapse in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet.* 12 déc 1992;340(8833):1437-8.
22. Grimwade D, Howe K, Langabeer S, Burnett A, Goldstone A, Solomon E. Minimal residual disease detection in acute promyelocytic leukemia by reverse-transcriptase PCR: evaluation of PML-RAR alpha and RAR alpha-PML assessment in patients who ultimately relapse. *Leukemia.* janv 1996;10(1):61-6.
23. Grimwade D, Biondi A, Mozziconacci MJ, Hagemeyer A, Berger R, Neat M, et al. Characterization of acute promyelocytic leukemia cases lacking the classic t(15;17): results of the European Working Party. Groupe Français de Cytogénétique Hématologique, Groupe de Français d'Hématologie Cellulaire, UK Cancer Cytogenetics Group and BIOMED 1 European Community-Concerted Action «Molecular Cytogenetic Diagnosis in Haematological Malignancies». *Blood.* 15 août 2000;96(4):1297-308.
24. Luquet I, Bidet A, Cuccuini W, Lafage-Pochitaloff M, Mozziconacci MJ, Terré C. Cytogenetics in the management of acute myeloid leukemia: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Annales de biologie clinique.* sept 2016;74(5):535-46.
25. De Botton S, Chevret S, Sanz M, Dombret H, Thomas X, Guerci A, et al. Additional chromosomal abnormalities in patients with acute promyelocytic leukaemia (APL) do not confer poor prognosis: results of APL 93 trial. *Br J Haematol.* déc 2000;111(3):801-6.
26. Guarnera L, Ottone T, Fabiani E, Divona M, Savi A, Travaglini S, et al. Atypical Rearrangements in APL-Like Acute Myeloid Leukemias: Molecular Characterization and Prognosis. *Front Oncol.* 12 avr 2022;12:871590.
27. Esnault C, Rahmé R, Rice KL, Berthier C, Gaillard C, Quentin S, et al. FLT3-ITD impedes retinoic acid, but not arsenic, responses in murine acute promyelocytic leukemias. *Blood.* 28 mars 2019;133(13):1495-506.
28. Beitinjaneh A, Jang S, Roukoz H, Majhail NS. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations in acute promyelocytic leukemia: a systematic review. *Leuk Res.* juill 2010;34(7):831-6.
29. Kainz B, Heintel D, Marculescu R, Schwarzinger I, Sperr W, Le T, et al. Variable prognostic value of FLT3 internal tandem duplications in patients with de novo AML and a normal karyotype, t(15;17), t(8;21) or inv(16). *Hematol J.* 2002;3(6):283-9.
30. Miller CA, Wilson RK, Ley TJ. Genomic landscapes and clonality of de novo AML. *N Engl J Med.* 10 oct 2013;369(15):1473.
31. Li AY, Kashanian SM, Hambley BC, Zacholski K, Duong VH, El Chaer F, et al. FLT3-ITD Allelic Burden and Acute Promyelocytic Leukemia Risk Stratification. *Biology.* 21 mars 2021;10(3):243.
32. Deka RR, Naseem S, Bhatia P, Binota J, Sonam P, Rana P, et al. 'FLT3-ITD Mutation Does Not Influence Survival Outcome in Adult Acute Promyelocytic Leukemia Patients Treated With ATO and ATRA-Based Therapeutic Regimen: Experience From a North Indian Tertiary Care Centre'. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.* juin 2022;22(6):416-23.
33. Avvisati G. Induction therapy with idarubicin alone significantly influences event-free survival duration in patients with newly diagnosed hypergranular acute promyelocytic leukemia: final results of the GIMEMA randomized study LAP 0389 with 7 years of minimal follow-up. *Blood.* 16 oct 2002;100(9):3141-6.
34. Sanz MA, Barragán E. History of Acute Promyelocytic Leukemia: CHI. 2021;3(4):142.
35. Fenaux P, Pollet JP, Vandenbossche-simon L, Morel P, Zandecki M, Jouet JP, et al. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia: A Report of 70 Cases. *Leukemia & Lymphoma.* janv 1991;4(4):239-48.

36. Marty M, Ganem G, Fischer J, Flandrin G, Berger R, Schaison G, et al. [Acute promyelocytic leukemia: retrospective study of 119 patients treated with daunorubicin]. *Nouv Rev Fr Hematol* (1978). 1984;26(6):371-8.
37. Sanz MA, Jarque I, Martín G, Lorenzo I, Martínez J, Rafecas J, et al. Acute promyelocytic leukemia. Therapy results and prognostic factors. *Cancer*. 1 janv 1988;61(1):7-13.
38. Avvisati G, Mandelli F, Petti MC, Vegna ML, Spadea A, Liso V, et al. Idarubicin (4-demethoxydaunorubicin) as single agent for remission induction of previously untreated acute promyelocytic leukemia: A pilot study of the Italian cooperative group GIMEMA. *European Journal of Haematology*. 24 avr 1990;44(4):257-60.
39. Kantarjian HM, Keating MJ, Walters RS, Estey EH, McCredie KB, Smith TL, et al. Acute promyelocytic leukemia. *The American Journal of Medicine*. mai 1986;80(5):789-97.
40. Cunningham I, Gee T, Reich L, Kempin S, Naval A, Clarkson B. Acute promyelocytic leukemia: treatment results during a decade at Memorial Hospital. *Blood*. 1 avr 1989;73(5):1116-22.
41. Thomas X, Archimbaud E, Treille-ritouet D, Fiere D. Prognostic Factors in Acute Promyelocytic Leukemia: A Retrospective Study of 67 Cases. *Leukemia & Lymphoma*. janv 1991;4(4):249-56.
42. Willemze R, Suciú S, Mandelli F, de Witte T, Cadiou M, Castoldi GL, et al. Treatment of patients with acute promyelocytic leukemia. The EORTC-LCG experience. EORTC Leukemia Cooperative Group. *Leukemia*. 1994;8 Suppl 2:S48-55.
43. Mandelli F, Labopin M, Granena A, Iriondo A, Prentice G, Bacigalupo A, et al. European survey of bone marrow transplantation in acute promyelocytic leukemia (M3). Working Party on Acute Leukemia of the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation (EMBT). *Bone Marrow Transplant*. août 1994;14(2):293-8.
44. Sachs L. Control of normal cell differentiation and the phenotypic reversion of malignancy in myeloid leukaemia. *Nature*. août 1978;274(5671):535-9.
45. Breitman TR, Selonick SE, Collins SJ. Induction of differentiation of the human promyelocytic leukemia cell line (HL-60) by retinoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*. mai 1980;77(5):2936-40.
46. Breitman T, Collins S, Keene B. Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid. *Blood*. 1 juin 1981;57(6):1000-4.
47. Rodeghiero F, Avvisati G, Castaman G, Barbui T, Mandelli F. Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients [see comments]. *Blood*. 1 juin 1990;75(11):2112-7.
48. Huang M, Ye Y, Chen S, Chai J, Lu J, Zhou L, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1 août 1988;72(2):567-72.
49. Castaigne S, Chomienne C, Daniel M, Ballerini P, Berger R, Fenaux P, et al. All-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. Clinical results [see comments]. *Blood*. 1 nov 1990;76(9):1704-9.
50. Warrell RP, Frankel SR, Miller WH, Scheinberg DA, Itri LM, Hittelman WN, et al. Differentiation Therapy of Acute Promyelocytic Leukemia with Tretinoin (All-trans-Retinoic Acid). *N Engl J Med*. 16 mai 1991;324(20):1385-93.
51. Chen ZX, Xue YQ, Zhang R, Tao RF, Xia XM, Li C, et al. A clinical and experimental study on all-trans retinoic acid-treated acute promyelocytic leukemia patients. *Blood*. 15 sept 1991;78(6):1413-9.
52. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, Archimbaud E, Chomienne C, Link H, et al. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood*. 1 déc 1993;82(11):3241-9.
53. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, et al. All- *trans* -Retinoic Acid in Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 9 oct 1997;337(15):1021-8.
54. Asou N, Adachi K, Tamura J, Kanamaru A, Kageyama S, Hiraoka A, et al. Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. Japan Adult Leukemia Study Group. *JCO*. janv 1998;16(1):78-85.

55. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Dombret H, Archimbaud E, et al. A randomized comparison of all-trans-retinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood*. 15 août 1999;94(4):1192-200.
56. Estey E, Thall P, Kantarjian H, Pierce S, Kornblau S, Keating M. Association between increased body mass index and a diagnosis of acute promyelocytic leukemia in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1 oct 1997;11(10):1661-4.
57. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 26 févr 2009;113(9):1875-91.
58. Kulkarni U, Mathews V. Evolving Chemotherapy Free Regimens for Acute Promyelocytic Leukemia. *Front Oncol*. 25 févr 2021;11:621566.
59. Chen GQ, Shi XG, Tang W, Xiong SM, Zhu J, Cai X, et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): I. As₂O₃ exerts dose-dependent dual effects on APL cells. *Blood*. 1 mai 1997;89(9):3345-53.
60. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, Li XS, Xiong SM, Qiu QY, et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood*. 1 mai 1997;89(9):3354-60.
61. 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.
62. 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.
63. 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. *JCO*. 15 sept 2001;19(18):3852-60.
64. Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, Gu BW, Li JM, Zhu YM, et al. All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 13 avr 2004;101(15):5328-35.
65. Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Faderl S, Verstovsek S, Jones D, et al. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1 mai 2006;107(9):3469-73.
66. Mathews V, George B, Lakshmi KM, Viswabandya A, Bajel A, Balasubramanian P, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity. *Blood*. 1 avr 2006;107(7):2627-32.
67. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 11 juill 2013;369(2):111-21.
68. 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. *The Lancet Oncology*. oct 2015;16(13):1295-305.
69. Zhu HH, Hu J, Lo-Coco F, Jin J. The simpler, the better: oral arsenic for acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 15 août 2019;134(7):597-605.
70. Zhu HH, Wu DP, Jin J, Li JY, Ma J, Wang JX, et al. Oral Tetra-Arsenic Tetra-Sulfide Formula Versus Intravenous Arsenic Trioxide As First-Line Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *JCO*. 20 nov 2013;31(33):4215-21.
71. Zhu HH, Wu DP, Du X, Zhang X, Liu L, Ma J, et al. Oral arsenic plus retinoic acid versus intravenous arsenic plus retinoic acid for non-high-risk acute promyelocytic leukaemia: a non-inferiority, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. juill 2018;19(7):871-9.

72. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell RP. The « Retinoic Acid Syndrome » in Acute Promyelocytic Leukemia. *Ann Intern Med.* 15 août 1992;117(4):292-6.
73. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, Rayón C, Parody R, De La Serna J, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood.* 22 janv 2009;113(4):775-83.
74. Ravandi F, Estey EH, Cortes JE, O'Brien S, Pierce SA, Brandt M, et al. Phase II Study of All-Trans Retinoic Acid (ATRA), Arsenic Trioxide (ATO), with or without Gemtuzumab Ozogamicin (GO) for the Frontline Therapy of Patients with Acute Promyelocytic Leukemia (APL). *Blood.* 19 nov 2010;116(21):1080-1080.
75. Iland HJ, Collins M, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Hertzberg M, et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APML4 study: a non-randomised phase 2 trial. *The Lancet Haematology.* sept 2015;2(9):e357-66.
76. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood.* 11 avr 2019;133(15):1630-43.
77. Sanz MA. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood.* 23 oct 2003;103(4):1237-43.
78. Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, De La Serna J, Parody R, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood.* 15 oct 2008;112(8):3130-4.
79. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Breccia M, Gallo E, Rambaldi A, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood.* 28 oct 2010;116(17):3171-9.
80. Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Estey E, Borthakur G, Jabbour E, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood.* 9 mars 2017;129(10):1275-83.
81. Gill H, Raghupathy R, Lee CYY, Yung Y, Chu HT, Ni MY, et al. Acute promyelocytic leukaemia: population-based study of epidemiology and outcome with ATRA and oral-ATO from 1991 to 2021. *BMC Cancer.* 10 févr 2023;23(1):141.
82. Infante J, Esteves G, Raposo J, De Lacerda JF. Predictors of very early death in acute promyelocytic leukemia: a retrospective real-world cohort study. *Ann Hematol [Internet].* 31 août 2023 [cité 25 sept 2023]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s00277-023-05422-z>
83. Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, Antunovic P, Deneberg S, Möllgård L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia.* juill 2011;25(7):1128-34.
84. Zhu HH, Ma YF, Yu K, Ouyang GF, Luo WD, Pei RZ, et al. Early Death and Survival of Patients With Acute Promyelocytic Leukemia in ATRA Plus Arsenic Era: A Population-Based Study. *Front Oncol.* 16 nov 2021;11:762653.
85. Warrell RP, Maslak P, Eardley A, Heller G, Miller WH, Frankel SR. Treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid: an update of the New York experience. *Leukemia.* 1994;8 Suppl 2:S33-37.
86. Wang HY, Gong S, Li GH, Yao YZ, Zheng YS, Lu XH, et al. An effective and chemotherapy-free strategy of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia in all risk groups (APL15 trial). *Blood Cancer J.* 21 nov 2022;12(11):158.
87. Yang S, Ma R, Yuan X, Jiang L, Shi J, Yang J, et al. Improved Outcomes of All-trans-retinoic Acid and Arsenic Trioxide Plus Idarubicin as a Frontline Treatment in Adult Patients With Acute Promyelocytic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* juill 2020;20(7):e382-91.

88. Lin P, Hao S, Medeiros LJ, Estey EH, Pierce SA, Wang X, et al. Expression of CD2 in acute promyelocytic leukemia correlates with short form of PML-RARalpha transcripts and poorer prognosis. *Am J Clin Pathol.* mars 2004;121(3):402-7.
89. Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood.* 1 mars 2008;111(5):2505-15.
90. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, et al. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *JCO.* 20 févr 2017;35(6):605-12.
91. Lancet JE, Moseley AB, Coutre SE, DeAngelo DJ, Othus M, Tallman MS, et al. A phase 2 study of ATRA, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin in patients with high-risk APL (SWOG 0535). *Blood Advances.* 28 avr 2020;4(8):1683-9.
92. Iyer SG, Elias L, Stanchina M, Watts J. The treatment of acute promyelocytic leukemia in 2023: Paradigm, advances, and future directions. *Front Oncol.* 18 janv 2023;12:1062524.
93. Au WY, Tam S, Fong BM, Kwong YL. Determinants of cerebrospinal fluid arsenic concentration in patients with acute promyelocytic leukemia on oral arsenic trioxide therapy. *Blood.* 1 nov 2008;112(9):3587-90.
94. Au WY, Tam S, Kwong YL. Entry of elemental arsenic into the central nervous system in patients with acute promyelocytic leukemia during arsenic trioxide treatment. *Leukemia Research.* févr 2008;32(2):357-8.
95. Knipp S, Gattermann N, Schapira M, Käferstein H, Germing U. Arsenic in the cerebrospinal fluid of a patient receiving arsenic trioxide for relapsed acute promyelocytic leukemia with CNS involvement. *Leukemia Research.* nov 2007;31(11):1585-7.
96. Iland HJ, Russell N, Dillon R, Schuh AC, Tedjaseputra A, Wei A, et al. Characteristics and outcomes of patients with acute promyelocytic leukemia and extreme hyperleukocytosis at presentation. *Blood Advances.* 13 juin 2023;7(11):2580-5.
97. Powell BL, Moser B, Stock W, Gallagher RE, Willman CL, Stone RM, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood.* 11 nov 2010;116(19):3751-7.
98. Zhu HH, Liu YR, Jia JS, Qin YZ, Zhao XS, Lai YY. Oral arsenic and all-trans retinoic acid for high-risk acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 28 juin 2018;131(26):2987-9.
99. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome:: Predictive prognostic models for outcome. *Cancer.* mars 2006;106(5):1090-8.
100. Kungwankiatichai S, Owattanapanich W, Rattanathamthee T, Rattarittamrong E, Chanswangphuwana C, Polprasert C, et al. Does leukocytosis remain a predictive factor for survival outcomes in patients with acute promyelocytic leukemia receiving ATRA plus a chemotherapy-based regimen? A prospective multicenter analysis from TALWG. *Hematology.* 31 déc 2023;28(1):2191462.
101. Kayser S, Schlenk RF, Lebon D, Carre M, Götze KS, Stölzel F, et al. Characteristics and outcome of patients with low-/intermediate-risk acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide: an international collaborative study. *Haematologica.* 1 déc 2021;106(12):3100-6.
102. Lee H, Yoon JH, Cho BS, Kim HJ, Jekarl DW, Kim Y. Clinical outcomes of therapeutic leukapheresis in acute promyelocytic leukemia: A single-center retrospective cohort study. *Cytotherapy.* juin 2023;25(6):659-69.
103. Wang QQ, Wang H, Zhao J, Naranmandura H, Jin J, Zhu H. Venetoclax for arsenic-resistant acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* [Internet]. juin 2022 [cité 16 nov 2023];197(5). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.18061>
104. Qi P, Wang L, Li H, Wu Y, Fan J, Huang P, et al. Venetoclax as a cytoreduction therapy for acute promyelocytic leukaemia: A single-centre experience. *Br J Haematol.* 20 sept 2023;bjh.19119.

Etude multicentrique des leucémies aiguës promyélocytaires de haut risque en France

Introduction : Le traitement des patients avec LAP de risque standard est bien codifié. Concernant les patients de haut risque, un traitement à base d'ATRA associé à une chimiothérapie intensive ou à de l'Arsenic peut être utilisé.

Patients et Méthodes : A partir d'une cohorte de 135 patients traités dans 12 centres français entre 2010 et 2021, nous avons étudié le devenir des patients, selon l'administration ou non d'Arsenic dès l'induction. L'objectif principal était la survie globale (SG).

Résultats : Parmi les 135 patients, 50 ont reçu dès l'induction un traitement par ATRA-ATO. La survie à 5 ans était meilleur dans ce groupe (89.86% (81.81- 98.70)) comparée au groupe sans ATO pendant l'induction (72.69% (63.30- 83.47)).

Le taux de RC était de 81,48%, sans différence significative entre les 2 groupes.

Conclusion : Cette étude rétrospective montre l'importance du traitement par Arsenic dès l'induction chez les patients avec LAP de haut risque et souligne que le schéma de traitement selon Lo-Coco est également adapté chez cette catégorie de patients

Mots-Clés : LAM3, Arsenic, ATRA, Leucémie aiguë promyélocytaire, Hyperleucocytose

Multicenter study of high-risk acute promyelocytic leukemia in France

Introduction: Treatment of patients with standard-risk LAP is well codified. For high-risk patients, treatment with ATRA combined with intensive chemotherapy or Arsenic could be used.

Patients and Methods: Based on a cohort of 135 patients treated in 12 French centers between 2010 and 2021, we studied patient outcomes according to whether Arsenic was administered at induction. The primary objective was overall survival (OS).

Results: Of the 135 patients, 50 received ATRA-ATO at induction. Survival at 5 years was better in this group (89.86% (81.81- 98.70)) compared with the non-ATO group (72.69% (63.30- 83.47)).

The CR rate was 81.48%, with no significant difference between the 2 groups.

Conclusion: This retrospective study shows the importance of Arsenic treatment from induction in patients with high-risk LAP and underlines that the Lo-Coco treatment regimen is also suitable in this category of patients.

Keywords : AML M3, Arsenic, ATRA, acute promyelocytic leukemia, leukocytosis