

ARTICLE ORIGINAL

Caractéristiques clinico-biologiques et thérapeutiques des leucémies aiguës promyélocyaires: à propos de 43 cas.

Clinico-biological and therapeutic features of promyelocytic acute leukemias: about 43 cases

Wided Maatamri¹,
Haifa Regaieg²,
Amira Braham¹,
Halima Sendi³,
Yosra Ben Youssef²,
Néjia Braham Jmili¹,
Mondher Kortas¹

1 Laboratoire d'Hématologie
CHU Farhat Hached
Sousse - Tunisie

2 Service d'hématologie
CHU Farhat Hached
Sousse - Tunisie

3 Laboratoire de cytogénétique
CHU Farhat Hached
Sousse - Tunisie

Résumé

Introduction

La leucémie aiguë promyélocytaire constitue une entité particulière par ses caractéristiques cliniques, biologiques, cytogénétiques et thérapeutiques. Notre travail a pour objectif de dresser le profil clinico-biologique des leucémies aiguës promyélocyaires ainsi que leur prise en charge thérapeutique dans le Centre tunisien.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective incluant 43 patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire, diagnostiqués au Laboratoire d'Hématologie et traités au Service d'Hématologie Clinique de l'Hôpital Farhat Hached de Sousse (Tunisie) entre janvier 2005 et décembre 2017. Le diagnostic biologique a été posé sur une étude cytologique (hémogramme et myélogramme) et cytogénétique (caryotype et biologie moléculaire). Le traitement d'induction a été basé sur l'utilisation de l'acide tout transrétinoïque.

Résultats

Il s'agit de 43 patients, 22 femmes (51%) et 11 hommes (49%), d'âge moyen au diagnostic de 31,67 ans ($\pm 16,3$ ans). Les motifs de consultation sont en rapport avec les signes d'insuffisance médullaire : un syndrome anémique chez 41 patients (95%), suivi d'un syndrome hémorragique chez 33 patients (77%). L'hémogramme a montré une anémie normochrome normocytaire arégénérative chez 41 patients (95%), une thrombopénie chez 40 patients (93%) aggravée par une coagulation intravasculaire disséminée et une leucopénie chez 14 patients (33%). L'analyse cytologique de la moelle a permis le diagnostic de la leucémie aiguë promyélocytaire chez 41 patients (95%) avec distinction de 4 aspects morphologiques: leucémie aiguë promyélocytaire classique avec présence de corps d'Auer en fagots (32 cas soit 78%), microgranulaire (4cas, soit 9,8%), hyperbasophile (1 cas soit 2,4%) et mixte (4 cas soit 9,8%). Selon le score de SANZ, les patients sont classés en différents stades de risques : 10 patients à risque élevé, 23 à risque intermédiaire et 10 à risque faible, bénéficiant tous de l'acide transrétinoïque et traités selon l'un des deux protocoles : LPA99 ou AIDA. Le taux de rémission complète post induction était de 91% et la survie globale à 2 ans était de 72%.

Conclusion

Bien que les résultats concernant l'évolution des patients soient satisfaisants, des efforts supplémentaires sont à déployer afin d'améliorer le pronostic de ces patients.

Mots clés : *Leucémie aiguë promyélocytaire, coagulation intravasculaire disséminée, PML-RARalpha, acide tout transrétinoïque.*

Abstract

Introduction

Acute promyelocytic leukemia constitutes a particular entity by its clinical, biological, cytogenetic and therapeutic characteristics. The aim of our work is to draw up a clinico-biological profile of acute promyelocytic leukemia as well as the therapeutic management in central Tunisia.

Materials and methods

This is a retrospective descriptive study of 43 patients with acute promyelocytic leukemia diagnosed at the Hematology Laboratory and treated at the Clinical Hematology Department of Farhat Hached Hospital in Sousse (Tunisia), between January 2005 and December 2017. The biological diagnosis was made on cytological (blood count and myelogram) and cytogenetics (karyotype and molecular biology). The induction treatment was based on the use of all-transretinoic acid.

Results

We report 43 patients, 22 women (51%) and 11 men (49%), with a mean age at diagnosis 31.67 years (± 16 3years). The reasons for consultation were related to signs of bone marrow failure: anemic syndrome in 41 cases (95%) and a hemorrhagic syndrome in 33 cases (77%). The blood count showed normochromic normocytic anemia in 41 cases (95%), thrombocytopenia in 40 cases (93%) aggravated by disseminated intravascular coagulation and leukopenia in 14 cases (33%). Cytological analysis of marrow allowed the diagnosis of acute promyelocytic leukemia in 41 patients (95%) with distinction of 4 morphological aspects: classical acute promyelocytic leukemia with presence of bundled Auer bodies (32 cases, 78%), microgranular (4 cases, 9.8%), hyperbasophilic (1 case, 2.4%) and mixed (4 cases, 9.8%). According to the SANZ score, patients were classified into different risk stages: 10 high-risk, 23 intermediate-risk and 10 low-risk patients, all of whom received transretinoic acid and were treated according to one of the two protocols: LPA99 or AIDA. The post-induction complete remission rate was 91% and the overall survival at 2 years was 72%.

Conclusion

Although the results regarding the evolution of patients under treatment are satisfactory, further efforts are needed to improve the prognosis of these patients.

Key words: *Acute promyelocytic leukemia, disseminated intravascular coagulation, PML-RARalpha, all-transretinoic acid*

Introduction

En Tunisie, les leucémies représentent actuellement la première hémopathie maligne diagnostiquée et traitée, mais en l’absence de registre national de population, les laboratoires d’hématologie et les dossiers hospitaliers constituent les principales sources d’information sur l’épidémiologie des cancers du sang [1]. Les leucémies aiguës promyélocyaires (LAP) sont des affections rares selon le groupe RARECARE [2]. Elles sont caractérisées par une translocation réciproque entre les chromosomes 15 et 17. Cette anomalie chromosomique est responsable de la fusion du gène PML avec le gène tronqué RARA (récepteur à l’acide rétinoïque) entraînant la synthèse d’un récepteur à l’acide rétinoïque anormal (protéine PML/RAR α), qui bloque la différenciation des promyélocytes [3]. La prise en charge initiale des patients reste un défi majeur. En effet, la mortalité précoce est évaluée à 20-30%, principalement liée aux hémorragies induites par des coagulopathies [4]. L’objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques biologiques, cliniques et thérapeutiques des 43 patients diagnostiqués dans la région du Centre tunisien entre janvier 2005 et décembre 2017.

1-Matériel et méthodes

1-1-Patients

Il s’agit d’une étude descriptive rétrospective concernant 43 patients diagnostiqués et pris en charge à l’Hôpital Farhat Hached de Sousse. Le recueil des données a été réalisé sur des fiches d’analyse remplies à partir des dossiers cliniques des patients et à l’aide de fiches de confrontation cytologique-cytogénétique disponibles au niveau du laboratoire d’hématologie.

1-2-Prélèvements

Les échantillons de sang ont été prélevés par ponction veineuse sur des tubes EDTA (Éthylène diamine tétra acétique K3). La ponction de moelle osseuse a été pratiquée au niveau du sternum chez l’adulte et de l’épine iliaque postérieure chez l’enfant.

1-3-Méthodes

Un hémogramme a été réalisé pour chaque patient sur l’automate Beckman Coulter (MAXM, LH750). Trois lectures indépendantes des frottis de sang et de moelle ont été réalisées pour une analyse cytologique précise et une classification morphologique de l’infiltration blastique. L’immunophénotypage des blastes, a été effectué chez 23 patients (53,4%).

Le caryotype a été réalisé pour tous les patients. Le diagnostic et le suivi étaient appuyés chez certains patients par des techniques moléculaires : la technique cytogénétique sensibilisée par une sonde fluorescente FISH et la réaction de transcription inverse puis amplification RT-PCR.

Un bilan pré-thérapeutique comportant un bilan d’hémostase ainsi qu’un bilan métabolique, hépatique et rénal a été demandé avant l’instauration du traitement.

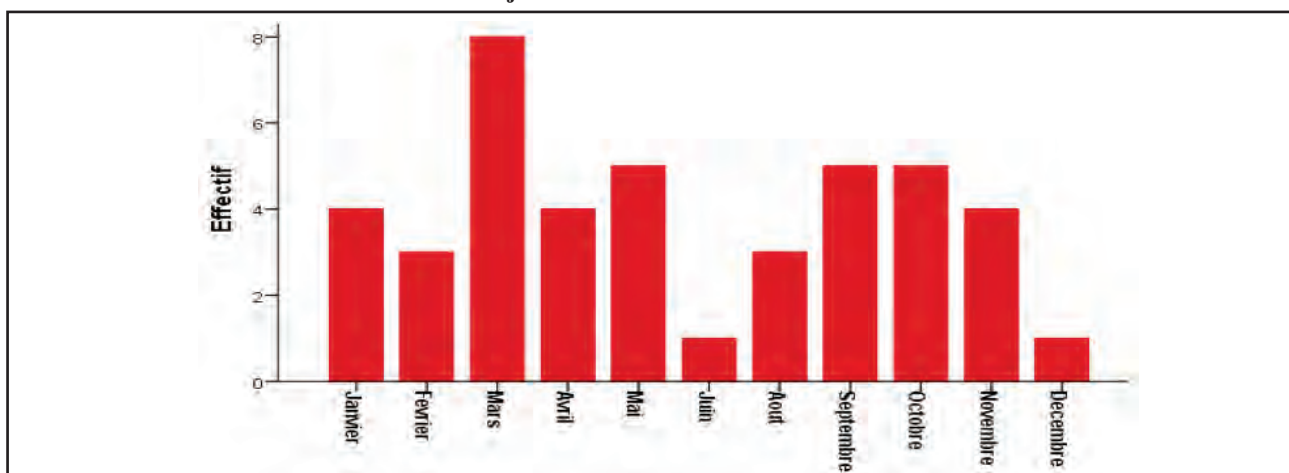
La prise en charge thérapeutique a comporté un traitement symptomatique, par des transfusions sanguines de culots globulaires et plaquettaires, une hydratation alcaline, une antibiothérapie à large spectre (aminoside-béta-lactamines) en cas de fièvre élevée ainsi qu’un antifongique (amphotéricine B ou voriconazole) en cas de suspicion d’infection fongique. Un traitement spécifique a été instauré selon deux protocoles: le protocole espagnol PETHEMA LPA99 (acide tout transrétinoïque (ATRA) + anthracycline), et le protocole AIDA (ATRA + idarubicine). Le protocole a été choisi selon le niveau de risque évalué par le score de Sanz. L’étude de la survie globale (SG) a été calculée en nombre d’années.

L’étude statistique a été réalisée à l’aide du logiciel SPSS (version 22).

2-Résultats

2-1-Données épidémiologiques: Nous avons diagnostiqué 43 cas de LAP parmi 488 cas de LAM entre janvier 2005 et décembre 2017. L’incidence des LAP était de 1 à 5 cas/an avec une répartition aléatoire sur toute la durée de l’étude et un pic de survenue au mois de mars (Figure1).

Figure 1 : Répartition des 43 cas de leucémies aiguës promyélocyaires selon le mois de diagnostic entre janvier 2005 et décembre 2017



La population d'étude était constituée de 4 enfants et 39 adultes, avec un âge moyen de 31,67ans (± 16,3 ans). L'adulte jeune (20-39 ans) représentait la tranche d'âge la plus fréquente (21 patients soit 47%). Nous avons noté une légère prédominance féminine avec un sexe ratio H/F égal à 0,86.

Quatre patients avaient un facteur de risque :

- Une exposition professionnelle à un produit potentiellement leucémogène (2 cas).
- Une radiothérapie pour un carcinome mammaire et une chimiothérapie pour un Sarcome d'Ewing.

2-2-Données cliniques

Les principales circonstances de découverte de la leucémie dans notre série étaient liées à l'insuffisance médullaire: un syndrome anémique chez 41 patients (95%), un syndrome hémorragique chez 37 patients (77%) et un syndrome infectieux rebelle aux antibiotiques chez 16 patients (37%). Un syndrome tumoral était présent chez 8 patients (18%) essentiellement sous forme de polyadénopathies cervicales.

2-3-Données biologiques

L'anémie était le signe biologique le plus fréquent dans notre série avec une anémie normochrome normocytaire chez 41 patients (95%) au diagnostic. Le taux médian d'hémoglobine était de 7,5 g/dL et 20 patients (49%) avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL. La médiane des globules blancs (GB) était de 4 G/L avec des extrêmes allant de 0,45 à 92 G/L. Les formes hyperleucocytaires étaient présentes chez 11 patients (24%). Quant aux plaquettes, le taux médian était de 25 G/L. Une numération des plaquettes inférieure à 50 G/L a été observée chez 36 patients (83,7%). Une blastose sanguine a été observée chez tous les patients et une neutropénie chez 37 patients (86%). Les formes pancytopeniques étaient présentes chez 7 patients (16%). Les anomalies de l'héogramme sont représentées sur la figure 2.

Le myélogramme a été réalisé chez tous les patients montrant des moelles de richesse variable (figure 3).

Figure 2 : Anomalies de l'héogramme chez les 43 patients à l'admission

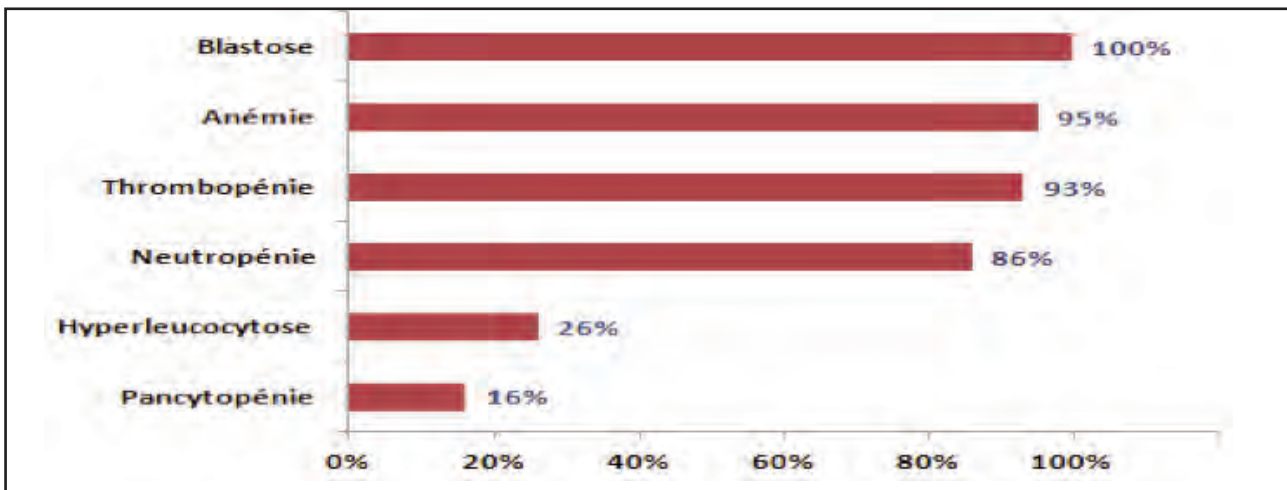
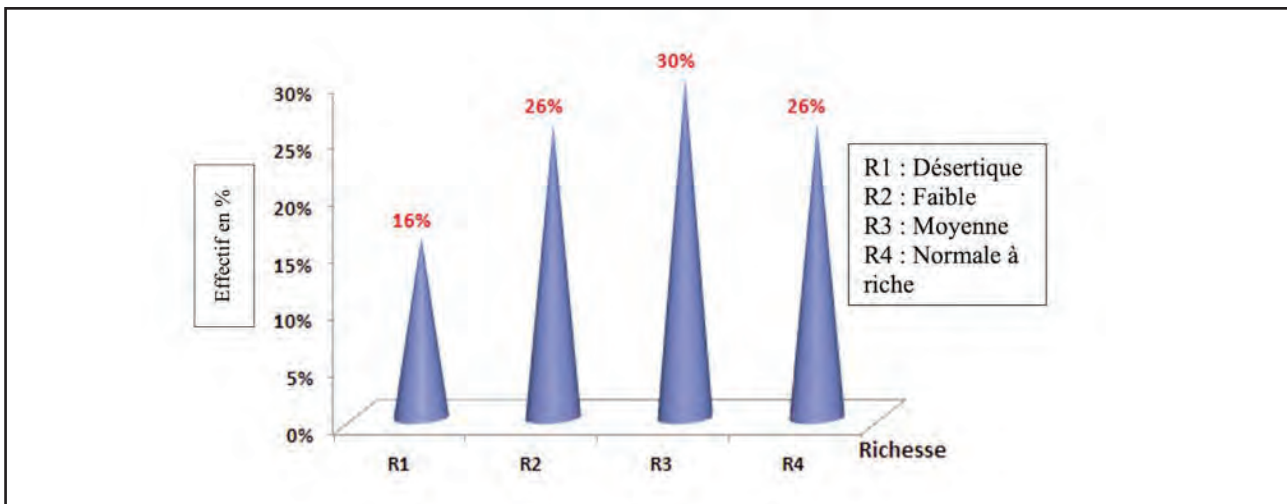


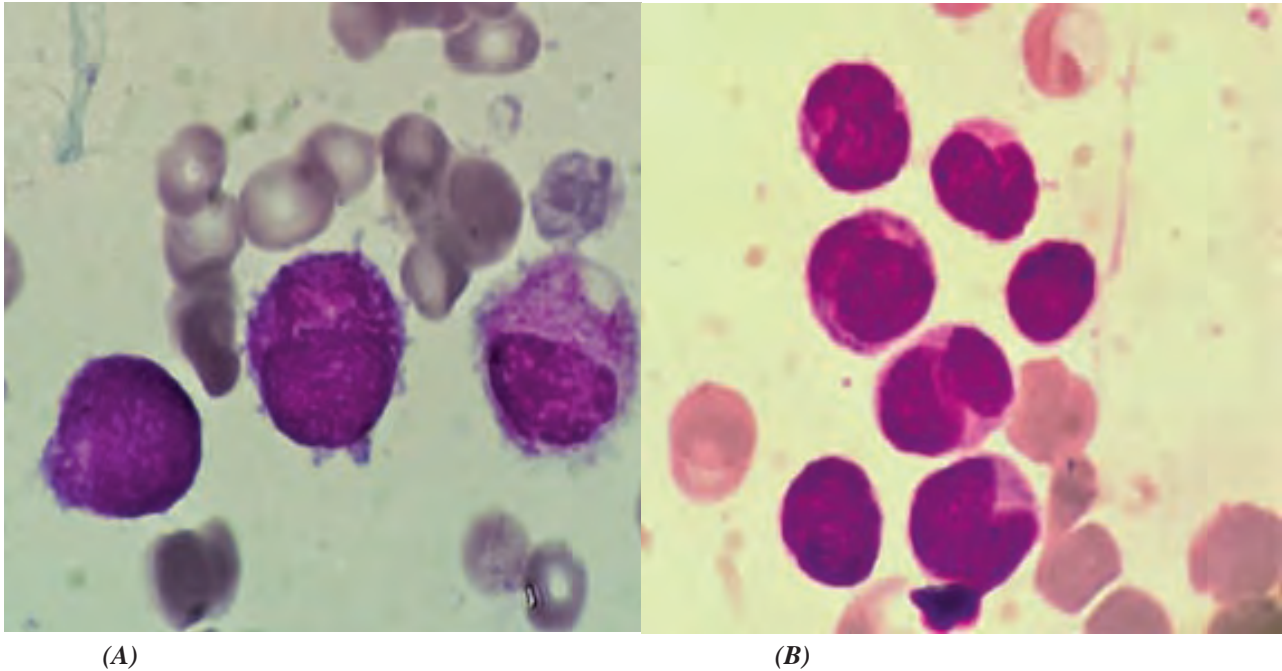
Figure 3 : Répartition des 43 cas de leucémie aiguë promyélocytaire selon la richesse des myélogrammes



L'infiltration blastique de la moelle était variable, entre 31% et 98%, avec une moyenne de 81% de blastes. L'analyse cytologique de la moelle a permis le diagnostic de la LAP chez 41 patients. La forme classique de la

classification FAB avec présence de blastes contenant des corps d'Auer en fagots (figure 4) était la plus fréquente (33/43 cas). L'examen de moelle a montré des frottis désertiques non concluants dans 2 cas pour les-

Figure 4 : Aspect des blastes au cours des leucémies aiguës promyélocytaire (moelle osseuse, grossissement x100). Laboratoire d'hématologie, CHU FARHAT HACHED de Sousse.



- (A) : **Forme classique.** Blastes d'aspect promyélocytaire présentant un cytoplasme hypergranuleux avec présence de nombreux corps d'Auer.
 (B) : **Forme microgranulaire.** Blastes présentant des noyaux à contours très irréguliers, bilobés parfois en ailes de papillon.

quels le diagnostic de LAP a été posé sur le caryotype par la mise en évidence de la translocation t(15;17). L'immunophénotypage a été réalisé chez seulement 23 patients et a montré un profil caractéristique d'une LAP contribuant ainsi au diagnostic. Le profil caractéristique était : CD45 faible, MPO+, HLA DR-/CD34-, CD33+fort et CD117+.

Le caryotype a été réalisé chez tous les patients. La translocation t(15;17) (q22;q21) a été retrouvée chez 39 patients (90,7%) associée, chez 4 patients à une trisomie du chromosome 8 sur un clone et chez un patient à un chromosome 16 additionnel sur un clone. Un patient avait une translocation t(15;17)(q24;q21). Le caryotype était normal chez un patient et il n'y avait pas de poussée cellulaire chez deux autres patients. La biologie moléculaire, effectuée chez 26 patients par RT-PCR sur moelle, a montré l'expression du gène «PML-RAR α » chez 24 patients (92,3%).

Le bilan d'hémostase (temps de Quick et temps de céphaline et activateur) a objectivé un trouble de la coagulation chez 40 patients majorant ainsi le risque hémorragique. Un syndrome de lyse biologique a été observé chez 4 patients et une cytolyse hépatique Grade 2 chez un patient.

2-4-Traitement et évolution

Nous avons constaté trois décès avant l'instauration de tout traitement; deux suite à un syndrome hémorragique et un suite à une insuffisance rénale aiguë (tableau I). Dans notre série, nous avons classé les patients en fonction du risque selon le score de SANZ: 10 patients à risque faible ; 23 patients à risque intermédiaire et 10 patients à risque élevé.

Hormis les patients décédés, tous les autres patients ont bénéficié d'une chimiothérapie protocolaire et ont reçu de l'ATRA : 9 patients (22 %), ont été traités selon le protocole LPA99 et 31 patients (78 %), selon le proto-

le AIDA. Des effets indésirables de type dyspnée, atteinte pulmonaire, prise de poids et céphalées ont été observés chez 11 patients. L'évolution était favorable sous corticothérapie.

Pour les patients ayant reçu le traitement selon le protocole LPA99 (9 patients : 6 faible risque et 3 risque intermédiaire), ainsi que pour les patients ayant reçu une chi-

miothérapie selon le protocole AIDA (31 patients : 16 % risque faible, 50% risque intermédiaire, 34 % risque élevé), l'évolution a été résumée dans le tableau II. Huit patients ont bénéficié du traitement de consolidation selon le protocole LPA99 dont deux ont été perdus de vue après la fin des 3 cures de consolidation et avant le traitement d'entretien. Cinq sont en cours de traitement

Tableau I : Caractéristiques des patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire décédés avant la chimiothérapie

Patients	Age /sexe	GB (G/L)	Plaquettes (G/L)	CIVD	Cause de décès
1	45/F	2,8	12	OUI	Syndrome hémorragique diffus
2	54/H	4,5	21	OUI	IRA avec hémorragie alvéolaire + défaillance multiviscérale en rapport avec une CIVD
3	29/F	13,6	14	OUI	Hémorragie cérébrale

F : Femme ; H :Homme ; GB : globules blancs ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; IRA : insuffisance rénale aiguë

Tableau II: Tableau récapitulatif de l'évolution du traitement d'induction chez les 40 patients ayant une leucémie aiguë promyélocytaire

Type de traitement	Nombre de cas	Rémission complète N (%)	Échec N (%)	Décès en induction N (%)
LPA99	9	8 (89%)	0 (0%)	1 (11%)
AIDA	31	29 (93%)	0	2 (7%)
TOTAL	40	37 (91%)	0	3 (9%)

LPA99 : Acide tout transrétinoïque+ anthracycline
 AIDA : Acide tout transrétinoïque + idarubicine

d'entretien et un patient a terminé son traitement.

Quant aux 29 patients qui ont entamé les cures de consolidation selon le protocole AIDA, 6 ont été perdus de vue (une patiente après la 3^{ème} cure de consolidation et 5 patients au cours du traitement d'entretien), un patient est décédé au cours du traitement de consolidation et un autre au cours du traitement d'entretien. Sept patients étaient en cours de traitement d'entretien et 14 patients avaient terminé leur traitement.

Par ailleurs, deux patients ont rechuté : le premier à 3 mois de la fin du traitement et a été rattrapé par une chimiothérapie selon le protocole AIDA mais l'évolution a été marquée par le décès suite à une hémorragie digestive foudroyante. Le deuxième patient a rechuté à 12 mois et a reçu une chimiothérapie de rattrapage nécessitant l'utilisation de l'arsenic et approuvée par l'*European Medicines Agency* (EMA). Ce patient est actuellement en rémission.

La SG était de 72% à 2 ans et de 52% à 5 ans.

3-Discussion

3-1-Données épidémiologiques

Les LAP sont des affections rares. Selon le groupe RARECARE, l'incidence standardisée à la population mondiale est de 0,2 pour 100000 par an. Selon Nafil *et al* [5], les LAP représentent environ 6% des LAM à Casablanca et 5% à 10% des LAM en Europe. Dans une étude effectuée en Tunisie, 13 cas de LAP /130 LAM (10%) ont été diagnostiqués entre janvier et décembre 2017 [6]. Durant la période de notre étude (janvier 2005-décembre 2017), nous avons répertorié 43 cas de LAP pour 488 cas de LAM (8,8%). Par ailleurs, nous avons constaté un pic de fréquence au mois de mars (8 cas) (**Figure1**). Ceci est probablement dû à la fréquence accrue d'infections virales opportunistes durant cette période favorisées par la neutropénie et motivant ainsi la consultation.

La moyenne d'âge au diagnostic dans notre série était de 31,67 ans. Il s'agissait de 4 enfants et 39 adultes. Les LAP surviennent chez l'adulte avec un âge moyen de 40ans, elles sont moins fréquentes chez l'enfant et le sujet âgé [7]. La tranche d'âge située entre 20 et 39ans était la plus fréquente. Les sujets âgés de plus de 60 ans représentaient 7 % des cas de LAP. Cette incidence est probablement sous-estimée et la pathologie serait sous-diagnostiquée à cette tranche d'âge, comparée aux pays industrialisés où on note un vieillissement plus important de la population et une meilleure prise en charge des sujets âgés.

Par contre, nous avons constaté une prédominance féminine avec un sexe ratio H/F de 0,86. Selon une étude réa-

lisée au Maroc entre avril 2003 et mars 2009, le sex-ratio H/F était de 0,95 [8]. L'incidence en France est aussi plus importante chez les femmes avec des taux d'incidence standardisés sur la population européenne de 0,13 chez l'homme et de 0,15 chez la femme [9].

Quant aux facteurs de risque de survenue des LAP, l'analyse des dossiers des malades a révélé deux cas ayant une profession à risque d'exposition et deux cas secondaires à une chimiothérapie et radiothérapie anticancéreuse (cancer du sein et sarcome d'Ewing).

La survenue des LAM est souvent liée à une exposition antérieure aux inhibiteurs de la topoisomérase II, aux agents alkylants, aux solvants organiques tel que le formaldéhyde ou aux radiations. Le diagnostic est souvent associé à des anomalies cytogénétiques spécifiques impliquant les chromosomes 5, 7, 11q23 ou 21q22 dont l'incidence mondiale varie de 0,06 à 2,6 pour 100 000. Ces estimations devraient augmenter avec l'augmentation du taux de survie des patients atteints de cancers [10,11].

3-2-Les données cliniques

Le tableau clinique dans les LAP est dominé par les signes d'insuffisance médullaire et du syndrome tumoral. L'étude tunisienne réalisée par Bahri *et al* montrait que 46% des patients avaient un syndrome anémique ; 15% un syndrome hémorragique et 11% un syndrome infectieux [6]. Le syndrome anémique était très fréquent et quasi constant dans notre série (95%), suivi du syndrome hémorragique (77%). Ce dernier peut s'associer à une CIVD, au cours de laquelle des phénomènes thrombotiques peuvent s'ajouter. La fréquence des CIVD est de 60 à 70% des LAP [12,13].

La neutropénie due à la LAM et aggravée par la chimiothérapie, explique la grande fréquence des infections bactériennes et fongiques. La prophylaxie antimicrobienne est utilisée pour réduire le risque d'infections bactériennes et fongiques potentiellement mortelles mais expose à long terme à un risque accru d'infection par des microorganismes multirésistants nécessitant une modification des stratégies thérapeutiques [14]. Dans notre série, la neutropénie était présente dans 86% des cas avec un syndrome infectieux rebelle aux antibiotiques chez 37% patients.

Le syndrome tumoral est révélé fréquemment par une hypertrophie des organes hématopoïétiques infiltrés par les cellules leucémiques. Il est présent chez 8 patients (18%) dans notre série. Selon Braham-Jmili *et al*, ce syndrome était présent chez 15% des patients [1].

3-3-Les données biologiques

L'hémogramme permet très souvent d'évoquer d'emblée le diagnostic de leucémie aiguë, il est demandé en premiè-

re intention devant des signes cliniques faisant suspecter une leucémie aiguë. La principale anomalie retrouvée dans notre série était une anémie dans 95% des cas (figure 2). Les taux d'hémoglobine variaient entre 3,3 g/dL et 12,5 g/dL avec une moyenne de 7,48 g/dL ($\pm 1,83$ g/dL), comparable à la moyenne de 6,7 g/dL retrouvée dans la littérature [6]. Le taux d'hémoglobine était inférieur à 8 g/dL chez la moitié des patients.

Le nombre de GB était très variable, de 4,6 à 92 G/L avec une moyenne de 4 G/L, similaire aux résultats trouvés dans la littérature [1]. La LAP hyperleucocytaire représente 10 à 25% des LAP et constitue un facteur pronostique majeur. Le pronostic est plus favorable quand la leucocytose est inférieure à 100 G/L [9]. Dans notre série, l'hémogramme a révélé une leucocytose avec des chiffres supérieurs à 10 G/L dans 26% des cas. Dans l'étude de Sanz *et al* [15], un taux de GB > 10 G/L a été retrouvé dans 23 % des cas. Ortega *et al* [16] ont trouvé un taux de GB > 10 G/L dans 39 % des cas.

La sévérité de la thrombopénie est corrélée au risque hémorragique. Les auteurs rapportent un risque hémorragique augmenté chez les patients présentant une LAP par rapport aux autres types de LAM (18% vs 5%). Ils identifiaient également deux facteurs de risque d'hémorragie précoce : l'hyperleucocytose et la diminution du Taux de Prothrombine [4,6]. Braham-Jmili *et al* [1] ont noté une thrombopénie dans 97% des cas, elle était sévère avec un risque d'hémorragie cérébrale dans 48% des cas. Les LAP peuvent se compliquer par une CIVD aboutissant à une aggravation de la thrombopénie. En effet, les cellules blastiques expriment le facteur tissulaire activant la voie extrinsèque de la coagulation, ce qui explique la fréquence des CIVD dans les leucémies avec une activité procoagulante plus importante des myéloblastes, notamment au cours des LAP.

Dans notre série, le taux médian des plaquettes était de 25 G/L. Une thrombopénie < 50 G/L a été observée chez 36 patients (83%). Le même résultat est trouvé par Sanz *et al* [15]. Ces auteurs ont rapporté un taux de plaquettes < 40 G/L dans 76,1% des cas. Ortega *et al* ont également retrouvé un taux de plaquettes < 40 G/L dans 82% des cas [16].

L'examen biologique, indispensable au diagnostic des leucémies, est basé sur l'étude cytologique des blastes [17]. La présence de ces cellules circulantes témoigne du passage sanguin, en revanche leur absence n'élimine pas une LAM.

La présence de granulations dans les blastes fait suspecter une origine myéloblastique. Le diagnostic peut être porté avec certitude sur un très faible pourcentage de blastes s'ils renferment des corps d'Auer, témoignant de leur caractère malin.

Selon l'étude multicentrique réalisée par Rahme [18], le taux de blastes circulant était de 70% alors que dans notre série, la blastose était présente dans la totalité des frottis sanguins de nos patients (figure 2).

Le myélogramme est indispensable pour affirmer le diagnostic de LAP, il a été réalisé chez tous les patients dans notre série et a montré une moelle hypercellulaire dans 26% des cas (figure 3). L'infiltration blastique variait de 31% à 98% avec une moyenne de 81% de blastes. L'analyse morphologique a permis de poser le diagnostic de la LAP chez 41 patients et de distinguer deux formes différentes. Le diagnostic de la forme classique a été posé devant la présence de promyélocytes anormaux à cytoplasme hypergranuleux et contenant souvent des corps d'Auer en fagot. Dans notre série, cette forme était présente chez 33 patients (76%). Nos résultats corroborent ceux rapportés dans la littérature qui stipule que la forme classique caractérisée par une leucopénie ou un chiffre de leucocytes normal, représente 3/4 des cas. La forme variante, le plus souvent hyperleucocytaire (GB > 10 G/L), représente 1/4 des cas [18].

Une étude immunophénotypique par cytométrie de flux a été réalisée pour 23 patients. Les blastes au cours des LAP présentent un profil myéloïde particulier : ils n'expriment pas HLADR, CD34, CD11a, CD11b et CD18, mais expriment fortement le CD33 ainsi que le CD117. Les marqueurs de différenciation granulocytaire CD13, CD65, CD15, CD35 sont négatifs ou faiblement exprimés. 20% des LAP expriment le CD56 et ont un pronostic défavorable. Dans les formes variantes, on observe fréquemment une expression des marqueurs CD34 et CD2, au moins dans une fraction des cellules. Dans une étude japonaise portant sur 239 cas de LAP, 23 patients (9,8%) ont montré l'expression de CD56. La présence du CD56 était associée à une thrombopénie sévère (< 10 G/L) et compliquée d'une CIVD. Plusieurs chercheurs ont suggéré que l'expression de CD56 est également associée à une courte durée de rémission, à une incidence cumulée de rechute élevée et à des rechutes extramédullaires [19].

La translocation t(15;17) retrouvée à l'étude cytogénétique est pathognomonique de LAP, elle est présente dans 92% des LAP et représente 10% des translocations dans les LAM. Elle est strictement associée à la LAP et induit la fusion du gène PML (15q22) avec le gène RARA (17q21) codant pour le récepteur alpha de l'ATRA. Le transcrit PML-RARA étant spécifique des LAP, sa recherche sera systématiquement réalisée pour confirmer le diagnostic [20].

Dans notre série, la t(15;17) a été retrouvée chez 40 cas (93%), elle a permis de confirmer le diagnostic cytologique de la LAP chez 38 patients et de poser le diagnos-

tic chez 2 patients dont la moelle était désertique. En effet, 39 patients avaient une translocation t(15;17)(q22;q21), associée à une trisomie du 8 (4 patients) ou à un chromosome 16 additionnel (1 patient) et un patient avait une translocation t(15;17)(q24;q12). Le caryotype était non concluant pour deux patients (absence de poussée cellulaire) avec une cytologie en faveur d'une forme classique pour l'un et d'une forme variante pour l'autre. Un caryotype normal avec une cytologie en faveur d'une LAP classique a été retrouvé chez un patient. Une étude réalisée en Tunisie [1] a montré que la translocation t(15;17)(q22;q21) était présente dans 10 % des LAM. Par contre, en Algérie, dans une étude comprenant 58 patients atteints d'une LAP et traités par l'ATRA, la translocation t(15;17) était présente chez tous les patients [21]. Selon Francine *et al.*, [22], cette anomalie est retrouvée dans 6 à 11% des LAM et 90% des LAP. Des anomalies cytogénétiques secondaires sont notées dans 40% des cas, la trisomie du 8 étant la plus fréquente (10% à 15%). Dans notre série, 12,5% des patients avaient une anomalie cytogénétique secondaire et la trisomie du 8 était la plus fréquente. Les LAP à caryotype complexe restent de bon pronostic puisque la t(15;17) semble annuler le caractère péjoratif du caryotype complexe [15,17]. Enfin, d'autres variants cytogénétiques ont été décrits (2%). Ils conduisent à la fusion du gène RARA avec d'autres gènes et semblent de plus mauvais pronostic avec une moindre sensibilité aux traitements par l'ATRA ou les dérivés de l'arsenic [20].

En quelques années, les techniques de biologie moléculaire sont devenues incontournables dans le diagnostic et le suivi des LA [20,22]. Dans la littérature, le transcrite présent dans la LAP est codé par un gène de fusion entre le gène du récepteur RAR α localisé sur le chromosome 17 et le gène PML localisé sur le chromosome 15. Trois points de cassure sur le gène PML ont été identifiés: bcr1, bcr2 et bcr3, responsables de la formation de trois transcrits différents. La cassure en bcr1 représente 60 % des cas, les cassures en bcr2 et 3 seraient plutôt associées aux formes variantes [20]. Le transcrite PML-RAR α est la cible de l'ATRA et du trioxyde d'arsenic (ATO) [23]. Dans notre série, l'analyse effectuée chez 26 patients par RT-PCR sur moelle a mis en évidence une fusion PML-RARA chez 24 patients. Le gène FLT3 est fréquemment dupliqué dans la LAP [24].

Le bilan d'hémostase doit être fait de façon systématique pour dépister une CIVD. Dans notre étude, 40 patients (93%) avaient en plus de la thrombopénie, des troubles de la coagulation majorant ainsi le risque hémorragique. La majorité des patients atteints de LAP (70 à 80%) développe une CIVD au diagnostic ou sous

traitement [12].

Le bilan biochimique est généralement perturbé à cause de la prolifération tumorale qui s'accompagne parfois d'une lyse cellulaire. Cette dernière est responsable des complications métaboliques telles que l'hyperuricémie, l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie, aboutissant à une insuffisance rénale. L'élévation des lactates déshydrogénases est proportionnelle au syndrome de lyse [25]. Quatre de nos patients avaient un syndrome de lyse biologique et un patient avait une cytolyse hépatique.

3-4-Traitement et évolution

À l'heure actuelle, le traitement de référence est la combinaison d'ATRA avec la chimiothérapie (anthracyclines) permettant une rémission complète (RC) de 90% des patients. L'ATO n'est utilisé qu'en cas de rechute [26]. La LAP est une urgence hématologique. Dès que le diagnostic est évoqué par le cytologiste, la prise en charge doit être rapide et nécessite une équipe spécialisée. Le score de Sanz permet de classer la LAP en risque faible, intermédiaire ou haut risque et d'orienter la prise en charge initiale. Ce score se base sur la numération des GB et des plaquettes. Pour les patients à risque faible et intermédiaire (GB < 10 G/L), l'ATRA est débuté à la dose de 45mg/m², suivi 1 à 3 jours après, par un traitement par l'anthracycline. Pour les formes à haut risque (GB > 10 G/L, plaquettes < 40 G/L), l'ATRA et la chimiothérapie sont débutés de façon concomitante, afin d'éviter le syndrome de différenciation majoré par l'hyperleucocytose. Dans notre série, selon le score de SANZ, 10 patients avaient un risque faible, 10 patients avaient un risque élevé et 23 patients avaient un risque intermédiaire, ce qui concorde avec les données de la littérature [27].

Trois décès sont survenus avant l'instauration du traitement : deux décès suite à un syndrome hémorragique et un décès suite à une insuffisance rénale aiguë. La CIVD était présente dans les 3 cas. Dans une série rétrospective de 841 cas de LAM, 51 patients (6%) ont présenté une hémorragie cérébrale, dont 18 (2%) précocement (dans les 7 premiers jours suivant le diagnostic). Selon Maclellan *et al* [28], la mortalité précoce (fréquente dans la LAP) est souvent liée à des complications hémorragiques. Avant l'instauration du traitement par l'ATRA, la mortalité précoce liée aux hémorragies survenait dans moins de 26% des cas. Cependant, les décès précoces impliquant l'ATRA représentent moins de 10% des cas.

Traitement d'induction

Le taux de mortalité précoce varie de 15 à 25% pendant la cure d'induction. Il est essentiellement lié à la CIVD

et aux infections. Une surveillance biologique rapprochée avec un hémogramme et un bilan d'hémostase est préconisée [29].

L'introduction de l'ATRA a permis d'augmenter le taux de rémission en diminuant d'une part, les décès précoces, et d'autre part, l'incidence des rechutes. Dans les protocoles actuels, près de 80% des patients sont guéris par l'association d'ATRA-chimiothérapie [30].

Dans notre série, 9 patients (67% risque faible et 33% risque intermédiaire) ont reçu un traitement selon le protocole LPA99. L'évolution était marquée par l'obtention de la rémission cytologique et cytogénétique chez 8 patients et par un décès à J3 du traitement.

Le protocole AIDA était administré chez 31 patients dont 29 patients ont présenté une rémission cytologique et cytogénétique et 2 patients sont décédés à J3 et J5 du traitement. Au total, 40 patients ont été traités dont 91% ayant obtenu une RC et 9% sont décédés.

Les résultats des différentes études sont semblables à ceux trouvés dans notre série. Ainsi, sur une série de 931 patients, Botton *et al* [31] ont rapporté que seulement 20% des patients rechutaient après traitement par l'ATRA associé à la chimiothérapie. Une série de 740 patients traitée selon le protocole AIDA et rapportée par Specchia *et al.*, [32], montrait l'efficacité de l'ATRA seul et combiné à une chimiothérapie. La rémission a été obtenue chez plus de 90% des patients.

Dans l'étude de Lo-Coco *et al.*, [33], deux protocoles (AIDA-0493 et AIDA-2000) ont été utilisés pour évaluer la réponse après induction de 1081 patients, ayant une LAP et âgés de 18 à 61 ans. Pour l'essai AIDA-0493, un total de 600 patients (94,3%) ont obtenu une RC, contre 420 patients (94,4%) de l'essai AIDA-2000 ($P < 1,00$). Au cours de la cure d'induction de l'essai AIDA-0493, 35 patients (5,5%) sont décédés versus 25 patients (5,6%) dans l'essai AIDA-2000.

En Tunisie, l'ère ATRA a commencé en 1998 avec l'utilisation, consécutivement, de deux protocoles combinant l'ATRA à l'anthracycline et à la cytarabine pour l'essai LPA93 et sans la cytarabine pour l'essai LPA99. Dans l'étude de Jeddi *et al* [34] réalisée entre août 2004 et décembre 2008, 39 patients ayant une LAP confirmée génétiquement, ont été traités selon le protocole LPA99. L'évolution post-induction était marquée par une RC chez 84,6% et le décès prématuré de 6 patients (15%): 3 patients suite à un syndrome de différenciation et 3 patients suite à une hémorragie cérébrale.

Traitement de consolidation et d'entretien

Le traitement de consolidation comporte des chimiothérapies administrées sur plusieurs jours et de façon répétée, afin de prévenir la survenue d'une rechute. Par la suite, en fonction de son âge, des caractéristiques de sa

maladie et de l'efficacité du traitement d'induction, le patient peut être éligible à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (allogreffe).

Si la greffe n'est pas envisagée, un traitement d'entretien sera débuté. Il s'agit d'une chimiothérapie, par voie orale essentiellement, prise sur une période d'environ deux ans [30].

Dans notre série, les deux protocoles (AIDA et LPA99) ont été adoptés pendant la phase de consolidation et d'entretien.

Sur 37 patients, 15 ont terminé leurs cures de chimiothérapie, 12 sont en cours de traitement d'entretien, 2 sont décédés et 8 sont perdus de vue.

L'essai AIDA2000 a démontré qu'un traitement adapté au risque en consolidation (ATRA pour tous les patients, omission des médicaments non anthracycliques pour les patients à risque faible/intermédiaire) permettait de réduire la toxicité sans augmenter l'incidence de rechute [34,35]. Un débat reste ouvert sur la nécessité du maintien de la thérapie d'entretien dans cette maladie [36, 37,38].

Traitement de rechute

La rechute survient chez 5 à 20% des patients, avec un pourcentage < 3% chez les patients ayant une maladie à faible risque et proche de 20% chez les patients à haut risque. Les options thérapeutiques comprennent des combinaisons d'ATO (l'agent le plus actif dans la LAP) avec la chimiothérapie (les anthracyclines et les anticorps humanisés anti-CD33) [39]. Selon les recommandations ELN2009, le panel d'experts recommande l'utilisation d'une chimiothérapie intensive combinée à une radiothérapie locale, suivie d'une consolidation par greffe autologue ou allogénique en fonction du risque et du statut moléculaire prégreffe (grade C) [31,32].

Suivant les protocoles AIDA et LPA99 pour la prise en charge de nos patients, nous avons obtenu les résultats suivants : un patient a rechuté à 3 mois de la fin du traitement et a reçu une chimiothérapie selon le protocole AIDA. Ensuite, il est décédé suite à une hémorragie digestive foudroyante. Un deuxième patient a rechuté à 12 mois de la fin du traitement et a reçu une chimiothérapie de rattrapage (EMA). Il est actuellement en rémission. L'étude de Specchia *et al* [32], comportant des patients traités par le protocole AIDA, ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les patients recevant de l'ATRA plus une chimiothérapie et ceux recevant une chimiothérapie seule. Enfin, certains auteurs ont rapporté l'existence d'un risque accru de rechutes dans les LAP à isoformes bcr3, FLT3-ITD+, CD56+, GB > 10 G/L ou après l'ATRA syndrome [40].

Conclusion

La LAP est une urgence diagnostique et thérapeutique

en hématologie. Évoquer le diagnostic de LAP aboutit à une prise en charge dans un service spécialisé, et la mise en place d'un traitement par l'ATRA sans attendre la confirmation diagnostique par la biologie moléculaire ou le caryotype. La CIVD et les infections restent les principales causes de mortalité précoce. Depuis l'avènement de l'ATRA, le pronostic de la LAP s'est nettement amélioré avec un taux de RC à 80%. Aujourd'hui, les hématologues se tournent vers l'ATO qui, en association avec l'ATRA, agit de façon synergique sur la cellule blastique avec une toxicité très faible et des taux de rémission similaires voire supérieurs à la chimiothéra-

pie. Notre travail montre que, malgré l'évolution des outils diagnostiques, le biologiste fait partie de la première ligne permettant un diagnostic précis aboutissant à une thérapeutique adaptée et à un suivi approprié de la maladie résiduelle. D'autre part, pour mieux évaluer les stratégies thérapeutiques et diagnostiques, il est nécessaire d'analyser l'épidémiologie des LAP à l'échelle nationale et de poursuivre ensuite l'étude de la survie des patients. Ceci nécessite la mise en place de registres nationaux et la coordination entre les différents centres de prise en charge des hémopathies.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Braham-Jmili N, Sendi-Senana H, Khelif A, Saad A. Leucémies aiguës myéloïdes en Tunisie : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques et classification OMS. *J Afr Cancer* 2010;2: 25-32.
2. Gatta G, Van Der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011;47(17): 2493-511.
3. Le Bourgeois A. Leucémie aiguë promyélocytaire : les défis qui demeurent, *Hématologie* 2014; 20(2) : 87-90.
4. Iland HJ, Seymour JF, Wei A. Optimal approach for high-risk promyelocytic leukemia. *Curr Opin Hemato* 2014 ; 2: 102-13.
5. H. Nafil · I. Tazi · S. Faez · N. Benchemsi . Profil cytologique des leucémies aiguës à Casablanca. *JAfrCancer* (2012) 4:79-83
6. Bahri M, Ben Lakhal F, El Borgi W, Ben Neji H, Fekih S, Gouider E.. Particularités clinico-biologiques des leucémies aiguës promyélocytaires hyperleucocytaires : à propos de 8 cas. *Hématologie* 2018;24: 06-20.
7. Luquet I. Place de la cytogénétique dans le diagnostic des leucémies aiguës myéloïdes. *Rev Fr Lab* 2015;471: 43-9.
8. Quessar A, Hda N, Lamchaheb M, Cherkaoui S, Rachid M, Zafad S, et al. Leucémies aiguës myéloblastiques au Maroc: profil cytogénétique à propos de 532 cas. *Rev Fr Lab*2009;1(416): 31.
9. Sant M, Allemanni C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116(19): 3724-34.
10. Allegra A, Spatari G, Mattioli S, Curti S, Innao V, Ettari R., et al. Formaldehyde exposure and acute myeloid leukemia: a review of the literature. *Medicina* 2019; 55(10):638
11. Prajwal B, Amer M. Z. Myeloid disorders after autoimmune disease. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2019 ; 32(1): 74-88.
12. Wang T-F, Makar RS, Antic D, Levy JH, Douketis JD, Connors JM, et al, Management of hemostatic complications in acute leukemia: guidance from SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2020;18:3174-3183.
13. Aboab J, Drouet T, Muresan IP, Alamowitch S. Hémorragie cérébrale fatale révélant une leucémie aiguë promyélocytaire avec CIVD et leucostase. *Prat Neurol* 2013;4(4): 262-4.
14. Logan C, Koura D, Taplitz R. Updates in infection risk and management in acute leukemia. *Hematology* 2014, the American Society of Hematology Education Program Book 2020;1: 135-139.
15. Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, Avvisati G, Rayon C, Barbui T, et al. Definition of relapse risk and role of non anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000;96: 1247-53.
16. Ortega JJ, Madero L, Martín G, Verdeguer A, García P, Parody R, et al. Treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for children with acute promyelocytic leukemia: a multicenter study by the PETHEMA Group. *J Clin Oncol* 2005;23(30) : 7632-40.
17. Doumbia M, Uwingabiye J, Bissan A, Rachid R, Benkirane S, Masrar A. Aspects épidémiologiques, cliniques, cytologiques et immunophénotypiques des leucémies aiguës chez les enfants : expérience du laboratoire d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire IBN Sina. *Pan Afr Med J.* 2016;23:258.
18. Rahme R. Mortalité précoce dans la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) en France: étude multicentrique portant sur 399 patients. *Médecine humaine et pathologie.* 2017. dumas-01771434

19. Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, et al. Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. *Cancer science* 2014 (105-1): 97-104.
20. Nicolas D, Preudhomme C. Place de la biologie moléculaire pour le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës. *Rev Fr Lab* 2015;2015(471): 51-64.
21. Talbi F, Boudjalida S, Abbadi MR, Ardjoun FZ. Leucémies aiguës Aspects cliniques. *Hématologie* 2016;22(1): 12.
22. Francine M, Charrin C. Cytogénétique conventionnelle et moléculaire des leucémies aiguës. *Rev Fr Lab* 2002;2002(0): 31-40.
23. Hueso T, Jouvea S, Ghouala O, Salauna V, Maleta M, Troussarda X. Leucémie aiguë promyélocytaire: à propos d'un cas clinique. *Rev Fr Lab* ; 2015 (471): 93-7.
24. Chillon MC, Santamaria C, Garcia-Sanz R, Balanzategui A, Sarasquete ME, Alcoceba M, et al. Long FLT3 internal tandem duplications and reduced PML-RAR α expression at diagnosis characterize a high-risk subgroup of acute promyelocytic leukemia patients. *Haematologica*; 2010;95: 745-51.
25. Dupré A, Mousseaux C, Bouguerba A, Ayed S, Barchazs J, Boukari M, Vincent F. Analyse des recommandations britanniques 2015 sur la prévention et la prise en charge du syndrome de lyse tumorale. *Rev Med Interne* 2017;38(1): 36-43.
26. Lallemand-Breitenbach V, de Thé H. Retinoic acid plus arsenic trioxide, the ultimate panacea for acute promyelocytic leukemia?. *Blood*. 2013;122(12):2008-2010.
27. Sanz MA, Martin G, Gonzalez M, *et al.*; Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004;103(4): 1237-43.
28. McClellan JS, Kohrt JE, Coutre S, León A, Rayón C, Rivas C, et al. Treatment advances have not improved the early death rate in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2012;97(1): 133-6.
29. Rashidi A, Riley M, Goldin TA, Sayedian F, Bayerl MG, Aguilera NS, et al. Delay in the administration of all transretinoic acid and its effects on early mortality in acute promyelocytic leukemia : Final results of a multicentric study in the United States. *Leuk Res* 2014;38(9): 1036-40.
30. Lengfelder E, Saussele S, Weisser A, Buchner T, Hehlmann R. Treatment concepts of acute promyelocytic leukemia. *Crit Rev OncolHematol*2005;56:261-4.
31. De Botton S, Sanz MA, Chevret S, Dombret H, Martin G, Thomas X, et al., European APL Group, PETHEMA Group. Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia treated with all transretinoic acid and chemotherapy. *Leukemia* 2006;20: 35-41.
32. Specchia G, Lo Coco F, Vignetti M, Avvisati G, Fazi P, Albano F, et al. Extramedullary involvement at relapse in acute promyelocytic leukemia patients treated or not with all-transretinoic acid: a report by the GruppoItalianoMalattieEmatologiche dell'Adulto. *J Clin Oncol* 2001;19: 4023-8.
33. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Breccia M, Gallo E, Rambaldi A, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood* 2010; 116(17): 3171-9.
34. Jeddi R, Ghédira H, Menif S, Ben Neji H, Ben Amor R, Kacem K, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with PETHEMA LPA 99 protocol: a Tunisian single center experience. *Hematology* 2010;15(4): 204-9.
35. Crespo-Solis E, Contreras-Cisneros J, Demichelis-Gómez R, Rosas-López A, Vera-Zertuche JM, Aguayo A, et al. Survival and treatment response in adults with acute promyelocytic leukemia treated with a modified International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia protocol. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2016;38(4): 285-90.
36. Marty M, Ganem G, Fischer J. Leucémie aiguë promyélocytaire: étude rétrospective de 119 malades traités par daunorubicine. *Nouv Rev Fr Hématol*. 1984;26(6): 371-378.
37. Kantarjian HM, Keating MJ, Walters RS, Smith TL, McCredie KB, Freireich EJ. Role of maintenance chemotherapy in acute promyelocytic leukemia. *Cancer* 1987;59(7): 1258-63.
38. Avvisati G, Petti MC, Lo Coco F. AIDA: The Italian way of treating acute promyelocytic leukemia - Final act. *Blood* 2003; 102:142.
39. Zhu HH, Qin YZ, Huang XJ. Resistance to arsenic therapy in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370: 1864-6.
40. Pellicori P, Calicchia A, Lococo F, Cimino G, Torromeo C. Subclinical Anthracycline Cardiotoxicity in Patients With Acute Promyelocytic Leukemia in Long Term Remission After the AIDA Protocol. *Conges Heart Fail* 2012;18(4): 217-21.