

J.-P. Hermanne,
F. Tassin, V. Bours et
G. Fillet

INTÉRÊT DE L'ACIDE RÉTINOÏQUE «TOUT TRANS» DANS LE TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE AIGÜE PROMYÉLOCYTAIRE

La leucémie aiguë promyélocytaire (LMA 3) représente approximativement 10% des cas des leucémies myéloblastiques. Cette affection se caractérise par une leucopénie, une coagulation intravasculaire disséminée et surtout au niveau cytogénétique par la translocation (15; 17). Des études cliniques ont montré une efficacité remarquable de l'acide rétinoïque «tout trans» pour induire une rémission dans ce type de leucémie. En comparaison avec le traitement chimiothérapique classique, les caractéristiques cliniques et biologiques de mise en rémission des LMA 3 par l'acide rétinoïque «tout trans» sont tout à fait surprenantes :

- traitement oral ;
- peu de support transfusionnel ;
- absence d'hypoplasie médullaire ;
- correction des troubles de coagulation dans la première semaine de traitement ;
- bonne corrélation entre la réponse in vivo et in vitro sur la différenciation des cellules leucémiques.

L'article reprend l'histoire naturelle des LMA 3 et revoit les résultats remarquables de cette nouvelle thérapeutique.

Mots-clés : ATRA • leucémie myéloblastique • tréinoïne

INTEREST OF ALL-TRANS-RETINOIC ACID IN THE TREATMENT OF ACUTE PROMYELOCTIC LEUKEMIA

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a specific type of acute myeloid leukemia (AML) characterized by leucopenia, by translocation (15:17) and by coagulopathy. The breakpoint on chromosome 17 is within the gene for retinoic acid receptor alpha. In 1988, the success of all-trans retinoic acid (ATRA) in induction was reported. Currently available clinical results show that the combination of ATRA and anthracyclines- AraC chemotherapy can increase the complete remission rate in newly diagnosed APL. More importantly, combined therapy seems to reduce risk of relapse. However treatment with ATRA may still be complicated by the risk of hyperleukocytosis and potentially fatal RA syndrome.

Méd et Hyg 1996; 54: 1472-9

1. Introduction

En 1988, un groupe du *Shanghai Second Medical College* a effectué une large étude clinique sur l'induction de patients atteints de leucémie promyélocytaire par de l'acide rétinoïque «tout trans» (ATRA), un dérivé de la vitamine A. Ce mode de traitement avait été motivé par la découverte de Breitman, Selonick, et Collins (1) en 1980 qui montrait la capacité in vitro de l'ATRA d'induire une différenciation des cellules de leucémie promyélocytaire.

Les résultats surprenants de rémission complète obtenus après ce traitement oral ont généré des travaux européens, américains et chinois qui confirmèrent l'étude de Shanghai.

Il y a moins de 10 ans, le traitement de cette leucémie comportait classiquement une combinaison d'une anthracycline et de cytarabine. Actuellement, l'ATRA est l'agent de premier choix pour l'induction de cette pathologie, agissant sur la différenciation cellulaire.

2. La leucémie aiguë promyélocytaire (LMA 3)

A. Classification et diagnostic

Les leucémies aiguës sont classées et définies par la «*French-American-British classification*» (FAB) selon certains critères (2). La LMA 3 représente approximativement 5 à 10% des LMA. On distingue une forme hypergranulaire où la cellule est un promyélocyte anormal avec un cytoplasme rempli de granulations rouges ou pourpres. Les corps d'Auer (granulations azurophiles anormalement larges et longues) sont fréquents. Parfois, on note des granules géants ou des corps d'Auer multiples en gerbes ou fagots. L'autre forme est dite «variante» ou «microgranulaire» (20% des LMA 3) car ici la majorité des cellules anormales ont un cytoplasme agranuleux. Cette minorité de cas n'est pas différente des autres quant à ses paramètres hématologiques et cytogénétiques.

Dans les deux formes de LMA 3, il n'y a pas de dysplasie au niveau des lignées mégacaryocytaires et érythrocytaires.

Le tableau 1 reprend la classification des sous-types de LMA selon la «classification FAB».

B. Présentation clinique de la LMA 3

Classiquement, la LMA 3 s'accompagne d'une diathèse hémorragique sévère potentiellement menaçante pour la vie des patients. Cependant, des épisodes thrombo-emboliques sont

LMA 0	indifférenciée
LMA 1	sans maturation
LMA 2	avec maturation
LMA 3	promyélocytaire
LMA 4	myélo-monocytaire
LMA 5	monoblastique
LMA 6	érythroblastique
LMA 7	mégacaryoblastique

Tableau 1. Classification des sous-types de LMA.

également observés (occlusion artérielle, embolie pulmonaire, occlusion des veines portes hépatiques), et 15 à 25% des autopsies de LMA 3 montrent des phénomènes thrombotiques diffus.

La diathèse hémorragique est attribuée à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) provenant du relargage d'agents procoagulants par des promyélocytes anormaux lors de la senescence cellulaire ou de la lyse tumorale induite par le traitement chimiothérapique.

L'étiopathogénie de cette coagulopathie n'est pas encore complètement éclaircie. On trouve généralement :

- une thrombocytopenie ;
- une prolongation du temps de prothrombine et du temps de céphaline activée (TCA) ;
- une élévation des PDF ;
- une hypofibrinogémie.

Par contre, la protéine C et l'antithrombine III sont normales ou très légèrement diminuées sauf si la CIVD altère la fonction hépatique (3).

Ces troubles de coagulation résultent au moins de trois mécanismes différents incluant le relargage de facteur procoagulant, des activateurs du plasminogène, et enzymes lysosomiaux neutrophylaires par les cellules leucémiques (4).

La figure 1 résume les troubles de coagulation dans les LMA 3.

C. Immunophénotype des LMA 3

Les colonies de cellules leucémiques expriment des antigènes caractéristiques du stade précoce du développement de la lignée myéloïde incluant le HLA-DR et le CD 13, le CD 33. Le CD 11b et le CD 14 apparaissent à des stades plus tardifs de la différenciation.

Un des aspects uniques des LMA 3 est l'absence d'antigène HLA DR (Ia) à la surface des cellules malignes (10). Les caractéristiques immunophénotypiques sont généralement CD 34-, CD 11b-, CD 14-, et HLA DR-.

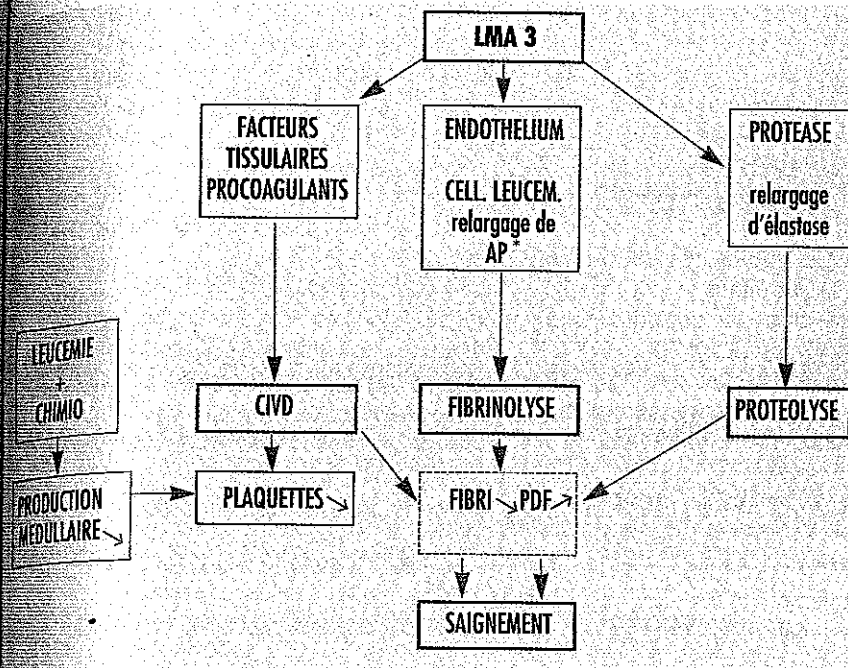


Fig. 1. Troubles de coagulation dans les LMA 3.
AP: activateur du plasminogène. D'après Martin, Blood 92 (3).

D. Cytogénétique et biologie moléculaire

La LMA 3 se caractérise par une anomalie cytogénétique hautement spécifique, la translocation t(15; 17) résultant d'un échange de matériel génétique entre le bras long du chromosome 15 et le bras long du chromosome 17. Le clonage du point de cassure chromosomique a révélé que cette translocation intéressait le gène du récepteur α de l'acide rétinolique (RAR α) et un gène jusqu'alors inconnu, appelé PML. La transcription de ce gène de fusion entraîne la production d'un ARN messager et d'une protéine de fusion contenant les principaux domaines fonctionnels des protéines RAR α et PML, y compris le domaine de liaison à l'acide rétinolique. Ces découvertes ont suscité un vif intérêt vu les travaux ayant préalablement démontré le rôle différenciateur, et potentiellement thérapeutique, de l'acide rétinolique tout trans sur les cellules de leucémies promyélocyaires. Les patients souffrant de LMA 3 mais ne présentant pas de t(15; 17) ne répondent pas à l'acide rétinolique.

On pense généralement que la protéine de fusion joue un rôle déterminant dans le développement de la leucémie promyélocytaire probablement en bloquant la différenciation cellulaire au stade «promyélocytaire» mais son mécanisme d'action reste débattu : a) induction d'une résistance cellulaire à l'acide rétinolique ? b) altération de la fonction de la protéine PML sauvage ? c) interaction avec d'autres protéines de la famille des récepteurs aux stéroïdes dont le RXR et le récepteur à la vitamine D ?

En tout état de cause, ce blocage de la différenciation cellulaire est réversible en présence

de hautes doses d'acide rétinolique tout trans et ne l'est pas, ou dans une moindre mesure, en présence d'acide cis-rétinolique (5).

E. Approche thérapeutique des troubles de diathèse hémorragique dans les LMA 3

Martin et coll. (6) proposent tout d'abord de maintenir le taux de fibrinogène au-dessus de 1 g/l. En l'absence de saignement, le taux de plaquettes doit se trouver au-dessus de 20 000/mm³. Dans le cas contraire ou dès l'introduction d'une héparinothérapie, ce taux doit être maintenu au-dessus de 50 000/mm³. Le plasma frais congelé est indiqué chez les patients présentant des hémorragies. Si les D-dimères sont élevés ou si le fibrinogène est difficile à maintenir au-dessus du gramme par litre, l'héparine est indiquée (500 U/h).

En cas de saignements persistants malgré toutes ces mesures, les inhibiteurs de la fibrinolyse (acide tranexamique, ou l'acide aminocaproïque) peuvent être envisagés si la fonction rénale est normale.

F. Pronostic

Plusieurs études montrent des taux de rémission moins élevés chez les patients :

- âgés ;
- présentant des hémorragies ou une thrombopénie sévère au diagnostic ;
- une hyperleucocytose au diagnostic ;
- une LMA 3 variante.

La survie sans rechute est de 40 à 50% à deux ans. Une diminution de celle-ci est observée dans les cas d'hyperleucocytose au diagnostic. La translocation (15; 17) constitue un facteur de bon pronostic (7, 8).

G. Traitement chimiothérapeutique conventionnel dans les LMA 3

Ce n'est que depuis l'introduction d'une prophylaxie systématique pour prévenir les hémorragies (support plaquettaire adéquat et héparinothérapie), que le taux de rémission complète se situe aux alentours des 70 à 80%.

Des chimiothérapies conventionnelles associant daunorubicine (DNR) et cytarabine, daunorubicine seule à hautes doses (300 à 400 mg/m²), idarubicine seule, ou idarubicine-cytarabine apparaissent d'après plusieurs études d'efficacité comparable. Par contre la combinaison amsacrine et cytarabine semble moins performante.

Il n'y a actuellement pas de données ou d'études randomisées montrant une efficacité du traitement de maintenance sur la durée de rémission complète (RC).

Le tableau 2 résume les caractéristiques cliniques et biologiques des LMA 3 par rapport aux autres LMA.

Caractéristiques	LMA 3	Autres LMA
Leucocytose sévère > 3000	oui	non
t(15; 17)	oui	non
Coagulopathie	oui	non
HLA-DR	non	oui

Tableau 2. Caractéristiques cliniques et biologiques des LMA 3 par rapport aux autres LMA.

3. Métabolisme et propriétés de l'acide rétinolique

L'acide rétinolique «tout trans» (trétinoïne), est une molécule de 300,42 kdaltons, insoluble dans l'eau, dont les propriétés biologiques peuvent se résumer comme suit (8) :

- différenciation des kératinocytes et morphogénèse du tissu épidermique ;
- induction in vitro et in vivo de la différenciation des cellules HL 60 (LMA 3) ;
- rôle antinéoplasique et effet préventif sur la carcinogénèse (papillome et carcinome) ;
- effet sur la fonction des poly-morphonucléaires (chimiotactisme \searrow) ;
- relation avec le système immunitaire (effet antinéoplasique sur le lymphome cutané à cellules T, mécanismes immuns ?).

Administré oralement, l'acide rétinolique est absorbé directement dans le système porte et circule lié à l'albumine. L'incorporation de l'AR dans les tissus cibles reste un mystère.

Il est admis actuellement que les rétinoïdes agissent sur la croissance et la différenciation cellulaire en interagissant avec des récepteurs nucléaires appartenant à la famille des hormones stéroïdiennes (glucocorticoïdes, œstrogènes, progestérones, androgènes, et la vitamine D), et les hormones thyroïdiennes. La fixation du ligand au récepteur permet à ce dernier de lier l'ADN et d'activer la transcription de gènes cibles. L'AR possède trois sous-types de récepteurs de ce type : RAR α, β, γ .

Le taux intracellulaire de l'ATRA est fortement corrélé à la réponse in vivo et in vitro. Les études pharmacocinétiques montrent de grandes

variations interindividuelles mais ne sont pas prédictives quant à la réponse à l'ATRA (9, 10).

La différenciation des cellules de LMA 3 par les rétinoïdes est potentialisée par addition de certaines cytokines. Une bonne corrélation a été retrouvée entre l'expression de certaines cytokines comme le TNF alpha, l'IL-6, l'IL-8, et l'IL-1b et la réponse à l'ATRA. Par contre, le manque d'expression de TNF, de IL-3, de G-CSF, et de GM-CSF diminue significativement la réponse.

In vivo, lors d'un traitement par ATRA, on assiste à une maturation des cellules médullaires et les signes de différenciation apparaissent progressivement. On peut retrouver parfois des corps d'Auer dans des cellules matures témoignant du processus de différenciation, ce qui est également démontré par FISH (fluorescence in situ hybridization) (11, 12).

Les effets secondaires de l'AR sont la sécheresse cutanée et des muqueuses, des érythèmes cutanés, de la desquamation, du prurit, des rhinagades (doses ≥ 45 mg/m²/jour). Des céphalées sont rapportées de manière constante généralement plus intense chez l'enfant que chez l'adulte. Signalons aussi des douleurs osseuses.

Au niveau biologique, on observe l'élévation des TGO, TGP, PAL, et des triglycérides, parfois une hypercalcémie, et rarement une augmentation des basophiles.

Enfin l'AR possède un effet tératogène majeur.

4. Résultats des différentes études cliniques

Le tableau 3 résume les résultats des différentes études cliniques d'un traitement combiné ATRA plus chimiothérapie comparé à une chimiothérapie seule dans la LMA 3 nouvellement diagnostiquée.

A. Etudes non randomisées

Dans l'étude initiale de Huang (13), 24 patients porteurs de LMA 3 (dont 16 nouvellement diagnostiqués) étaient traités avec de l'ATRA à une dose de 45 à 100 mg/m²/j. Tous les cas étudiés ont atteint une rémission complète sans développer d'aplasie médullaire (un patient n'était pas répondeur à l'ATRA seul et a nécessité un traitement associé par cytarabine). Une hyperleucocytose a été observée après l'introduction du traitement (pic entre J7 et J14), ainsi que des effets secondaires de type sécheresse des muqueuses et des téguments (100%), céphalées (25%), nausées et vomissements (28%), douleurs osseuses (12,8%) et desquamation (8,3%). Ceux-ci cédaient après réduction des doses d'acide rétinolique.

Seulement trois des patients présentaient des troubles de coagulation. Huit patients ont rechuté après 2 à 5 mois (au moment de la publication en 1988).

Auteurs	Nb	CR	Follow-up ATRA + Chimio	Type de comparaison	Follow-up Chimio seule
Fenaux (17)	26	96%	EFS : 62% à 4 ans DFI : 70% à 4 ans survie : 77% à 4 ans	historique sur 29 cas	RC : 76% EFS : 28% à 4 ans DFI : 42% à 4 ans survie : 40% à 4 ans
Warrel (16)	49	85%	durée médiane de RC et de survie non recherchée	historique sur 80 cas	durée médiane de RC : 14 mois survie moyenne : 17 mois
Ohno	109	89%	EFS : 78% à 19 mois DFI : 88% à 19 mois	non disponible	
Sun (19)	481	100%	survie : 58% à 3 ans	non disponible	
Fenaux	54	91%	EFS : 68% à 2 ans survie : 81% à 2 ans	Randomisée : 47 cas	RC : 81% EFS : 23% à 2 ans survie : 51% à 2 ans

Tableau 3. Résultats des différentes études cliniques d'un traitement combiné ATRA plus chimiothérapie comparé à une chimiothérapie seule dans la LMA 3 nouvellement diagnostiquée.

EFS : Event free survival
DFI : Disease free interval.

Par la suite, plusieurs études et travaux montrèrent la supériorité d'un traitement combiné avec de l'ATRA et une chimiothérapie intensive par rapport à une monothérapie. En effet, ce nouveau mode de traitement allait montrer deux inconvénients majeurs : le premier était l'augmentation rapide de la leucocytose pouvant entraîner une leucostase ainsi qu'un syndrome particulier appelé : «Syndrome de l'acide rétinolique» (voir plus loin), lequel pouvait provoquer le décès de bon nombre de patients. Le second mettait en évidence le développement d'une résistance du clone leucémique à l'ATRA. Les patients ayant obtenu une rémission complète après ATRA et qui recevaient soit de l'ATRA seul, soit combiné avec une chimiothérapie peu intensive en maintenance ont quasiment tous rechuté en peu de mois (14, 15).

En 1990, Castaigne et coll. (14) confirment l'efficacité de l'ATRA dans les LMA 3 sur 22 patients traités par des doses de 45 mg/m²/j pendant 90 jours. Ils observaient 14 RC, 4 réponses partielles, un échec de traitement, et 3 décès précoces. La correction des troubles de coagulation et l'augmentation de la leucocytose annonçaient l'efficacité de la thérapeutique. La translocation 15 ; 17, initialement présente dans 20 cas, n'était plus retrouvée en RC. La différence du taux de rémission complète entre cette étude et celle de Shanghai peut s'expliquer en partie par le passé thérapeutique plus chargé des patients de Castaigne.

Warrel et coll. (16) étudièrent 11 cas de LMA 3 dont 9 présentaient une translocation (15 ; 17), traités sur la base du travail de Castaigne (ATRA 45 mg/m²/j). Neuf cas sur 11 entrèrent en RC. Sur les deux échecs, un des patients présentait un caryotype normal, sans expression du message anormal du RAR α -PML. Par contre, tous les patients ayant répondu au traitement avaient un caryotype anormal.

Le fait intéressant ici, est l'analyse cytogénétique par hybridation in situ en fluorescence montrant la persistance chez plusieurs patients en rémission complète de l'expression du message aberrant RAR α -PML après normalisation du caryotype.

Fenaux et coll. (17) ont entré 26 patients dans une étude pilote (11-1989 au 02-1991) étudiant le traitement de LMA 3 par rétinoïdes (ATRA 45 mg/m²/j jusqu'à RC), suivi d'une chimiothérapie intensive (daunorubicine + cytarabine) et une maintenance à base de MTX et de 6-MP durant deux ans et demi. Ils ont obtenu 25 RC (96%) ; 14 RC avec l'ATRA seul, 11 RC après addition d'une chimiothérapie.

Après 4 ans, la «disease free interval» (DFI), l'«event free survival» (EFS) et la survie sont notés à 70%, 62% et 77% respectivement. Rappelons que le protocole LMA 3 de 1984 conduit par chimiothérapie seule montrait un DFI de 42% et un EFS à 28% et une survie à 40% (exclusion des patients avec hyperleucocytose au diagnostic). Les auteurs concluent que le sché-

ma ATRA + chimiothérapie serait supérieur au traitement classique par augmentation du taux de RC mais surtout par réduction importante de l'incidence du taux de rechute.

En résumé de cette étude, on peut retenir que la poursuite du traitement avec de l'ATRA par une chimiothérapie intensive (anthracycline + cytarabine) permet de réduire rapidement le taux de globules blancs (GB) dans les cas d'hyperleucocytose, et de réduire l'incidence des rechutes.

Le groupe de New York (18) et une large étude chinoise (19) démontraient également des résultats similaires. Cependant, toutes ces études n'étaient pas soumises à une randomisation.

B. Études randomisées

En 1991, un «APL 91 TRIAL» (20) européen proposait une randomisation entre un traitement par ATRA seul (sauf présence d'une hyperleucocytose) suivi d'une chimiothérapie intensive (trois cures de DNR + cytarabine) versus une chimiothérapie intensive seule. Dans le bras «ATRA», une chimiothérapie était ou non additionnée d'emblée selon l'élévation des leucocytes. L'étude a été arrêtée après l'inclusion de 101 patients en raison de meilleurs résultats dans le bras ATRA. Un taux de 91% de RC était obtenu dans le groupe ATRA versus 81% dans le groupe «chimio» (différence non significative). L'EFS et le taux de rechute étaient respectivement de 83% et 13% dans le groupe ATRA versus 50% et 41% à un an dans l'autre groupe ($p \leq 0,001$). La différence de l'EFS peut s'expliquer par le taux de rechute moins élevé dans le bras ATRA (19% vs 40% à 1 an, $p \leq 0,005$).

En 1993, il n'y avait pas de différence de survie entre les deux groupes, ce qui s'explique par le traitement de rattrapage avec de l'acide rétinolique chez les patients en rechute dans le groupe chimiothérapie seule. Tous les patients du groupe ATRA, ayant rechuté au moins cinq mois après l'arrêt des drogues se retrouvent en rémission dans le décours d'un 2^e traitement par ATRA.

De même, les résultats de ce travail confirment que l'ATRA suivi par une chimiothérapie dans le traitement de LMA 3 nouvellement diagnostiquée semble améliorer le pronostic, suggérant un effet additif ou synergique de cette association.

Dès lors deux questions se posaient :

- quel est le meilleur schéma d'administration de l'ATRA et de la chimiothérapie, successif ou concomitant ?
- quelle est la meilleure thérapeutique de maintenance ?

Le groupe européen lance en juin 1993 une étude avec double randomisation pour répondre à ces questions (APL 93). Les patients sont randomisés une première fois entre un traitement par ATRA suivi par une chimiothérapie (DNR + cytarabine) et ATRA plus la même chimiothérapie pour la phase d'induction (évaluation de la

BIBLIOGRAPHIE

- Breitman TR, Selonick SE, Collins SJ. Induction of differentiation of human promyelocytic leukemia cell line (HL-60) by retinoic acid. *Proc Natl Acad Sci* 1980 ; 77 : 2936-40.
- Bain BJ. *Leukemia Diagnosis. A guide to the FAB Classification*. London : Gover Medical Publishing, 1990.
- Martin S, Tallman MS, Kwaan HC. Review article : Reassessing the Hemostatic Disorder Associated With Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood* 1992 ; 79 : 543-53.
- Dombret H, Scrobohaci ML, Daniel MT, et al. In vivo thrombin and plasmin activities in patients with acute promyelocytic leukemia (APL) : Effect of all-trans retinoic acid (ATRA) therapy. *Leukemia* 1995 ; 9 : 19-24.
- Mangoldorf DJ, Ong ES, Dyck JA, Evans RM. Nuclear receptor that identifies a novel retinoic acid response pathway. *Nature* 1990 ; 345 : 224-9.
- Martin M, Ganem G, Fischer J, et al. Leucémie aiguë promyélocytaire : étude rétrospective de 119 malades

- traités par daunorubicine. *Nouv Rev Fr Hématol* 1984; 24: 371-8.
- 7 Cunningham I, Gee T, Reich L, et al. Acute promyelocytic Leukemia: Treatment results during a decade at Memorial Hospital. *Blood* 1989; 73: 1116-22.
- 8 Round table conference: Retinoic acid in hematopoietic differentiation. *Nouv Rev F Hématol* 1990; 32: 25-38.
- 9 Adamson PC. Pharmacokinetics of all-trans retinoic acid: Clinical implications in acute promyelocytic leukemia. *Semin Haematol* 1994; 31 (Suppl. 4): 14-7.
- 10 Agadir A, Cornic C, Lefebvre P, et al. Differential uptake of all-trans retinoic acid by acute promyelocytic leukemic cells: Evidence for its role in retinoic acid efficacy. *Leukemia* 1995; 9: 139-48.
- 11 Peck R, Bollag W. Potentiation of retinoid induced differentiation of HL 60 and U 937 cell lines by cytokines. *Eur J Cancer* 1991; 27: 53-61.
- 12 Dubois C, Schlageter MH, De Gentile A, et al. Hematopoietic growth factor expression and ATRA sensitivity in acute promyelocytic blast cells. *Blood* 1994; 83: 3264-76.
- 13 Huang Meng-er, Ye Yu-chen, Chen Shu-rong, Chai Jin-ren, Lu Jia-Xiang, Zhao lin, Gu Long-jun, Wang Zhen-yi. Use of All-Trans Retinoic Acid in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood* 1988; 72: 567-72.
- 14 Castaigne S, Chomienne Ch, Daniel M-T, Berger R, Fenaux P, Degos L. All-Trans Retinoic Acid as a Differentiation Therapy for Acute Promyelocytic Leukemia. I. Clinical Results. *Blood* 1990; 76: 1704-12.
- 15 Degos L, Chomienne C, Daniel MT, et al. Treatment of first relapse in acute promyelocytic leukaemia with all trans retinoic acid. *Lancet* 1990; 2: 1440-51.
- 16 Warrell R, Frankel SR, Miller WH. Differentiation Therapy of Acute Promyelocytic Leukemia with Tretinoin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1385-93.
- 17 Fenaux P, Castaigne S, Dombret H, et al. All-Transretinoic Acid Followed by Intensive Chemotherapy Gives a High Complete Remission Rate and May Prolong Remissions in Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Pilot Study on 26 Cases. *Blood* 1992; 80: 2176-81.
- 18 Frankel SR, Eardley A, Heller G, et al. All-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. Results of the New York study. *Ann Intern Med* 1993; 120: 279.
- 19 Sun GL, Zhou RF, Wu W, et al. Follow up 481 patients with APL after CR using ATRA. *Chin J Hematol* 1994; 15: 411.
- 20 Delva L, Cornic M, Balitrand N, et al. Resistance to all-trans retinoic acid (ATRA) therapy in relapsing acute promyelocytic leukemia: Study in vitro ATRA sensitivity and cellular retinoic acid binding protein levels in leukemic cells. *Blood* 1993; 82: 2175.
- 21 [22] Degos L, Dombret H, Chomienne C, et al. All-Trans-Retinoic

meilleure chronologie). La deuxième randomisation teste la meilleure maintenance entre soit l'absence de traitement, soit l'ATRA de manière intermittente (45 mg/m²/j, 15 jours tous les trois mois), soit une chimiothérapie à base de 6-MP et de MTX, soit les deux traitements combinés. Après l'inclusion de 130 patients, le taux de RC est de 93% (21). Les analyses partielles sont actuellement en cours.

C. Le rôle de la transplantation médullaire dans les LMA 3

Etant donné la rareté de cette sous-classe de LMA, les données et résultats d'auto- ou d'allo-greffe médullaire sont peu nombreuses. Par contre, on sait que l'ATRA peut remettre en complète rémission une vaste majorité de patients en première rechute, mais ceux-ci ne le sont généralement que pour quelques mois. La greffe médullaire allogénique en seconde rémission pourrait permettre des rémissions prolongées, mais le nombre de greffes reste peu élevé pour conclure véritablement. Des données plus récentes révéleraient que les patients se présentant avec une hyperleucocytose (traités par ATRA plus chimiothérapie) auraient un risque plus élevé de rechute (40%) et seraient des candidats pour une transplantation allogénique ainsi que les patients retrouvés porteurs de la protéine PML-RAR dans le suivi thérapeutique en première rémission (21).

Comme généralement, les blastes de LMA 3 sont négatifs pour les antigènes CD 34, certains auteurs ont postulé un rôle possible d'autogreffe de cellules souches en utilisant une sélection CD 34+, mais les données à ce sujet sont limitées par le manque d'expérience (22, 23).

D. L'hyperleucocytose et le syndrome de l'acide rétinolique

a. Définition

L'hyperleucocytose, présente dans environ 25 à 30% des cas, conduit fréquemment à des signes de leucostase, incluant infiltrats pulmonaires diffus, insuffisance rénale, altération du système nerveux central et évolution fatale. Cet effet secondaire est constant chez les patients ayant une hyperleucocytose au diagnostic, mais se voit également dans les leucopénies initiales.

Dans l'étude de Fenaux, tous les patients ayant présenté ce trouble avaient des GB \geq 6000 au jour 5, GB \geq 10 000 au jour 10, et GB \geq 15 000 au jour 15, tandis que les patients avec une leucocytose inférieure à ces valeurs n'ont pas développé de leucostase.

Frankel et coll. (24), ont décrit le «syndrome de l'acide rétinolique» basé sur l'observation de neuf patients qui en même temps que l'hyperleucocytose ont présenté fièvre, œdèmes diffus, détresse respiratoire, épanchement pleural

et péricardique et décompensation cardiaque. Sur le plan thérapeutique, la cytophèrese s'est révélée peu efficace (2/5). La dexaméthasone améliore la symptomatologie sans diminution de la leucocytose suggérant un rôle possible de relargage de cytokines. La physiopathologie n'est pas encore éclaircie, mais a priori ne serait pas due à l'hyperleucocytose et/ou à des phénomènes thrombotiques. Dans l'expérience du groupe new yorkais (25), l'expression de CD 13 sur les blastes de LMA 3 était fortement corrélée au développement d'un tel syndrome. Un rôle possible d'un effet stimulant de l'ATRA sur l'expression et la sécrétion de cytokines, tels l'IL-1b et le G-CSF, au niveau des cellules de LMA 3 a été envisagé pour tenter d'expliquer l'hyperleucocytose qui montre les mêmes signes cliniques observés dans le choc septique et l'ARDS. L'IL-1b, IL-6, TNF-alpha et l'IL-8 sont également suspectés d'avoir un rôle important dans l'ARDS et le syndrome de l'acide rétinolique (26).

b. Traitement

Si les signes du «syndrome de l'acide rétinolique» sont déjà installés, il est difficile de renverser la symptomatologie malgré une chimiothérapie intensive et/ou une cytophèrese, raison pour laquelle la prophylaxie est primordiale.

c. Prophylaxie

On distingue deux approches: la première est celle des groupes européens et japonais, qui débutent avec l'ATRA, une chimiothérapie intensive si le patient se présente au diagnostic avec une hyperleucocytose ou si les leucocytes augmentent rapidement. La seconde, celle des équipes américaines et australiennes, préconise des corticoïdes par voie intraveineuse (dexaméthasone 10 mg deux fois par jour pendant 3 jours ou plus) dès l'apparition des premiers symptômes.

La stratégie actuelle chez un patient hyperleucocytaire devant nécessiter un traitement par ATRA, devrait être l'addition d'emblée de corticoïdes et d'une chimiothérapie intensive.

E. Résistance à l'ATRA

Une résistance primaire a été rarement observée (\leq 2%) si le diagnostic était confirmé par la translocation (15; 17) ou par la détection du gène de fusion PML-RAR α . Cependant, une résistance secondaire à l'ATRA est observée chez quasiment tous les patients ayant une rechute précoce après une thérapie par rétinolides. Une des explications est la diminution plasmatique de l'ATRA par l'augmentation de cytochrome P 450 et de certaines protéines intracellulaires dans les cellules blastiques entraînant un hypercatabolisme de l'ATRA. Celui-ci peut persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement expliquant la diminution de sensibilité in vitro et la résistance clinique observée (27).

- Acid as a differentiating agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1995; 85: 2643.
- Mandelli F, Labopin M, Granema A, et al. and EBMT. European Survey of bone marrow transplantation in acute promyelocytic leukemia (M3). *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 293.
- Paietta E, Andersen J, Gallagher R, et al. The immunophenotype of acute promyelocytic leukemia (APL): An ECOG study. *Leukemia* 1994; 8: 1108.
- Frankel S, Weiss M, Warrel R. A «retinoic acid syndrome» in acute promyelocytic leukemia. Reversal by corticosteroids. *Blood* 1991; 70: 380a (Abstr.).
- Warrel RP, Maslak P, Eardley A, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid: An update of the New York experience. *Leukemia* 1994; 8: 926.
- Dubois C, Schlageter MH, de Gentile A, et al. Modulation of IL-6 and IL-1 β and G-CSF secretion by all trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1994; 8: 1750.
- Delva L, Cornic M, Balitrand N, et al. Resistance to all-trans retinoic acid (ATRA) therapy in relapsing acute promyelocytic leukemia: Study of in vitro ATRA sensitivity and cellular retinoic acid binding protein levels in leukemic cells. *Blood* 1993; 82: 2175.
- Diverio D, Pandolfi PP, Biondi A, et al. Monitoring of treatment outcome in acute promyelocytic leukemia by RT-PCR. *Leukemia* 1994; 8: 1105.

- à lire
 □□ à lire absolument.

Adresse des auteurs :

Dr J.-P. Hermans, F. Tassin, V. Bours
 et Pr G. Fillet
 Service d'hématologie et d'oncologie
 médicale
 Centre hospitalier universitaire
 Domaine universitaire du Sart-Tilman
 4000 Liège 1
 Belgique

Des efforts sont développés pour contrecarrer cette résistance comme par exemple l'utilisation d'ATRA par intermittence, la synthèse de nouveaux rétinoïdes, et l'usage d'inhibiteurs du cytochrome P 450.

F. Maladie résiduelle dans la LMA 3

Plusieurs études montrent la persistance de la protéine de fusion PML-RAR α chez tous les patients en rémission complète après ATRA seul, confirmant que le clone leucémique n'est pas complètement éradiqué par les rétinoïdes. Par contre la PCR est généralement trouvée négative après consolidation par chimiothérapie. Il apparaît que la détection du PML-RAR α en complète rémission est suivie rapidement par une rechute cytologique. Diverio et coll. (28) ont publié que 27 sur 36 cas avec une PCR positive avaient rechuté dans les six mois, comparés à 5 cas en rechute sur 86 patients avec PCR négative.

G. Différents points restent sans réponse

a. La dose optimale et la durée du traitement par ATRA

La dose d'ATRA couramment utilisée est de 45 mg/m²/jour, mais certains travaux révèlent qu'une dose de 25 mg/m²/j donne des résultats similaires sur le plan des rémissions complètes et du temps moyen de RC. La durée optimale de traitement est inconnue à ce jour. L'attitude des équipes françaises est d'arrêter l'ATRA dès la normalisation de la moelle.

b. La chronologie de l'ATRA et de la chimiothérapie

L'association de ces deux thérapeutiques paraît améliorer le devenir clinique des patients atteints de LMA 3 mais la question de l'administration concomitante ou successive de la chimiothérapie reste ouverte.

L'«European APL Trial 93» apportera probablement la réponse ainsi que le rôle du traitement de maintenance.

5. Conclusion

L'acide rétinoïque «tout trans» est d'une efficacité remarquable pour le traitement d'induction de la leucémie promyélocytaire aiguë. La réponse n'est pas obtenue par cytotoxicité mais par une différenciation des blastes en neutrophiles, conduisant progressivement le remplacement de l'hématopoïèse leucémique par une hématopoïèse normale polyclonale.

En comparaison avec les traitements conventionnels, les caractéristiques cliniques et biologiques de mise en rémission des LMA 3 par l'acide rétinoïque «tout trans» sont tout à fait particulières et surprenantes :

- traitement oral ;
- peu de support transfusionnel, hospitalisation brève, et effets secondaires modérés ;
- absence d'hypoplasie médullaire et augmentation de la leucocytose ;
- absence d'exacerbation de la CIVD et correction des troubles de coagulation dans la première semaine de traitement.

L'association d'ATRA et d'une chimiothérapie intensive permet une augmentation sensible du taux de rémission complète (90%), par rapport au traitement conventionnel (80%). Plus important encore est la diminution de l'incidence des rechutes grâce à cette thérapeutique combinée. Cependant, l'utilisation d'ATRA peut se compliquer : 1) d'hyperleucocytose ou d'un syndrome «de l'acide rétinoïque» potentiellement fatal ; 2) d'une acquisition progressive d'une résistance au traitement par un catabolisme accru de l'ATRA.

Les facteurs de mauvais pronostic restent à déterminer, mais l'on peut certainement inclure l'hyperleucocytose et la persistance du produit de transcription PML-RAR α dans le follow-up. Une allogreffe médullaire peut être envisagée chez ces patients.

Enfin, cette nouvelle forme de thérapie fait naître l'espoir d'autres traitements basés sur la différenciation cellulaire qui pourront éventuellement être appliqués à d'autres pathologies néoplasiques.