

P M L
R A R

La Leucémie Aiguë Promyélocytaire

Une hémopathie maligne singulière

A
R
T
A s

C
I
V
D

Caroline BRET
Hématologie Biologique
MONTPELLIER

Epidémiologie

Décrite pour la 1^{ère} fois comme une entité isolée en **1957**

5 à 8% des cas de LAM

Pas de prédominance H/F

Répartition par âge différente des autres LAM :

- *adultes jeunes et d'âge « médian »*
- *plus rare chez sujet âgé*

Ryan J Adv Pract Oncol 2018
Classification OMS des hémopathies malignes, 4^{ème} édition révisée 2017

L

A

M

3

Particularité clinique

Idem toutes LA : risques liés à l'insuffisance médullaire

Pendant longtemps considérée comme une LA rapidement fatale du fait des complications hémorragiques sévères et précoces

Risque élevé de coagulopathie/hyperfibrinolyse



Une révolution thérapeutique à la fin des années 1980 :
introduction de l'ATRA



**Diagnostic et prise en charge en milieu spécialisé
en urgence**

Physiopathologie

En parallèle :

Activation de la formation du caillot :

Protéase « Cancer protein » (CP),
présente en grande quantité
dans le plasma des patients
atteints de LAM3 :
active directement le facteur X

Expression de facteur tissulaire à la
surface des blastes

Activation de la fibrinolyse

Libération d'autres protéases par
les blastes pouvant majorer
l'activité fibrinolytique : élastases

Rôle majeur de l'annexine II
exprimée fortement à la surface
des blastes :
favorise la génération de
plasmine (fibrinolyse)

*Explique la prépondérance des hémorragies
N'est pas une « CIVD classique »*

*Stein et al. 2009
Breen et al. BJH 2011*



Mécanisme prépondérant

Singularité biologique

t(15;17) (q22;q12) 1^{ère} description en 1990, équipe Hugues de Thé

Translocation réciproque équilibrée
Production de l'oncoprotéine de fusion PML/RAR



Dérégulation du contrôle transcriptionnel des cibles de RAR
Désorganisation des corps nucléaires PML

Blastes dépendants de cette protéine de fusion

Cible thérapeutique

conduisant à une rémission complète dans une majorité des cas

Testi et al. 2017

PML

Du Gène « Promyelocytic Leukemia »

Protéine PML physiologique : formation des corps nucléaires

régulateurs-clés de la **sénescence**
sous le contrôle de p53

Chimère PML-RAR : blocage de l'action de PML



anomalie des corps nucléaires
anomalie de la signalisation *via* p53

Contribution à l'**auto-renouvellement des précurseurs myéloïdes** à l'origine des blastes de LAM3

De Thé et al. Cancer Cell 2017

t (1 5 ; 1 7)

RAR

Récepteur de l'acide rétinoïque (RAR_{alpha})

Liaison à l'ADN après hétérodimérisation avec un autre récepteur nucléaire RXR


*Fixation sur séquences régulatrices de gènes cibles
Intervention de co-activateurs
(recrutement de Histone acétylTransférases)
Activation de la transcription*



Régulateur de l'expression des gènes impliqués dans la différenciation myéloïde

Testi et al. 2017

RAR_(suite)

Chimère PML-RAR : perte d'effet du ligand acide rétinoïque aux doses physiologiques

*Intervention de co-répresseurs
(recrutement de Histone Désacétylases)
Répression de la transcription*

Blocage de maturation des précurseurs myéloïdes à l'origine des blastes de LAM3

Testi et al. 2017

Explorations biologiques

Hémogramme :

Répercutions périphériques de l'insuffisance médullaire

- Anémie
- Thrombocytopénie
- Leucopénie

Pancytopénie

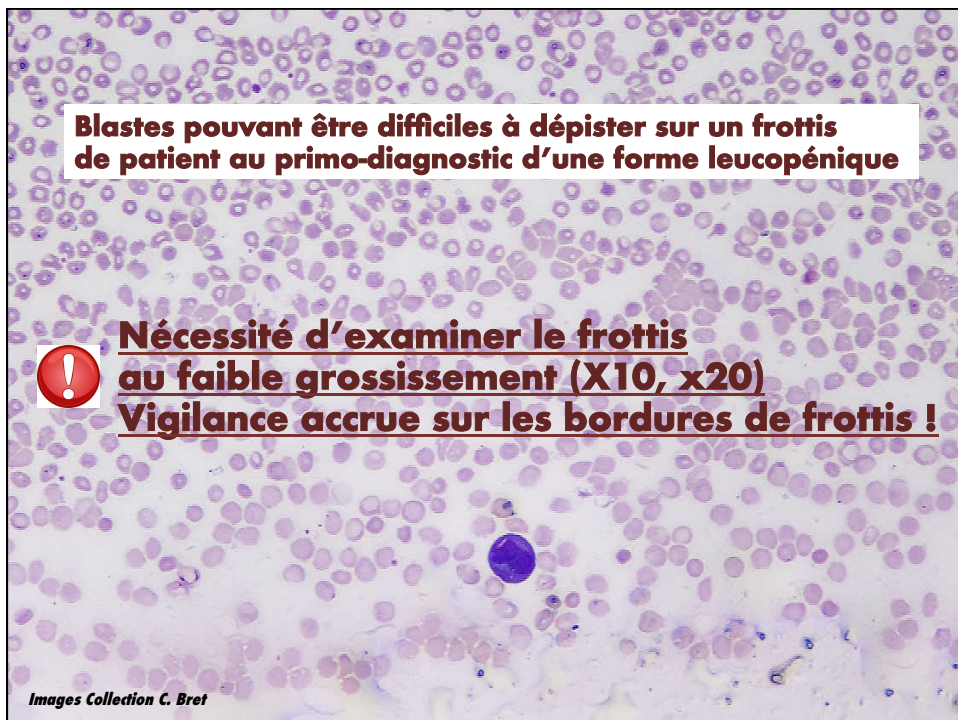
avec neutropénie +++, voire agranulocytose

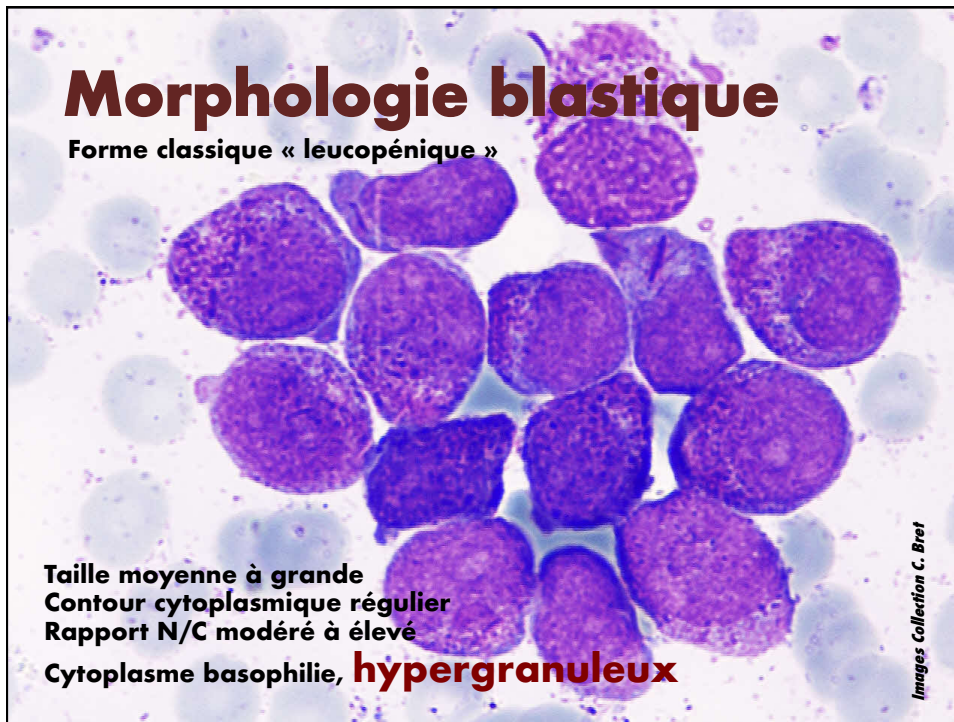


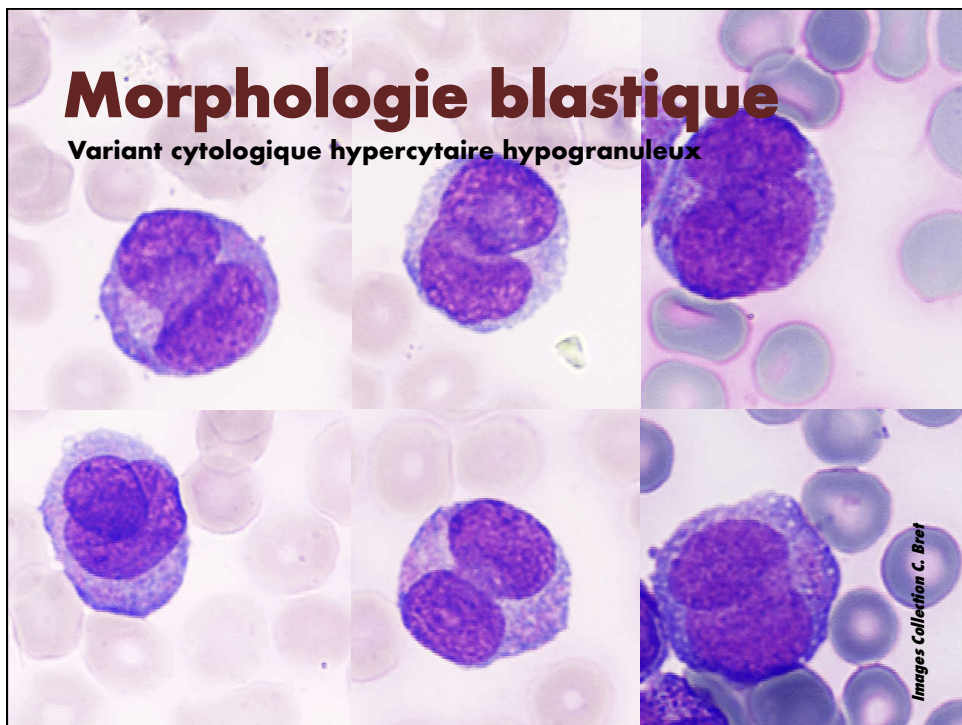
risque infectieux +++

NB : forme hypercytaire possible (environ 1/4) :

variant hypercytaire hypogranuleux







Explorations biologiques

Bilan d'hémostase :

Nécessité de mettre en évidence une éventuelle coagulopathie de consommation

- allongement des temps de coagulation du bilan standard
- baisse du fibrinogène
- baisse de la numération plaquettaire
- dosage des facteurs du complexe prothrombinique



Cinétique
= argument clé

NB : exploration spécialisée de la fibrinolyse non réalisée en pratique

Explorations biologiques

Etude génétique :



Permet : diagnostic de certitude,
choix du schéma thérapeutique
suivi de la MRD

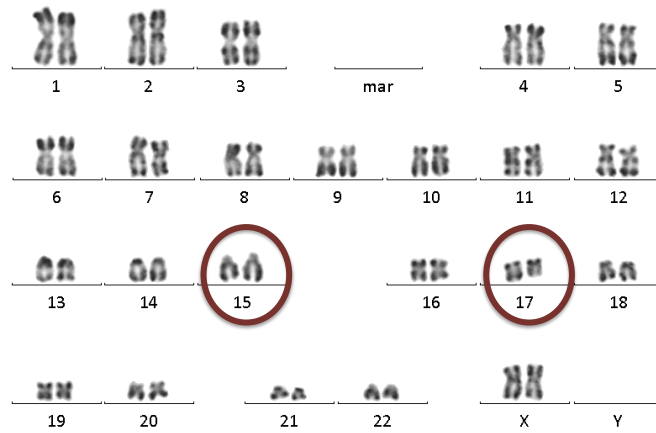
Techniques possibles : caryotype, FISH, PCR quantitative...

**Objectif = mettre en évidence la translocation t(15;17)
et ses répercutions moléculaires (transcrits)**

ou un éventuel variant cytogénétique...

Sanz et al. Blood 2019

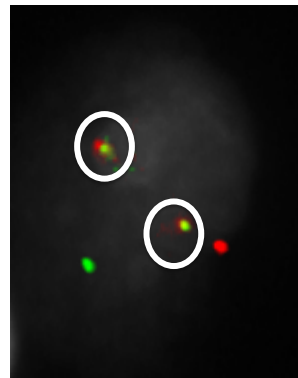
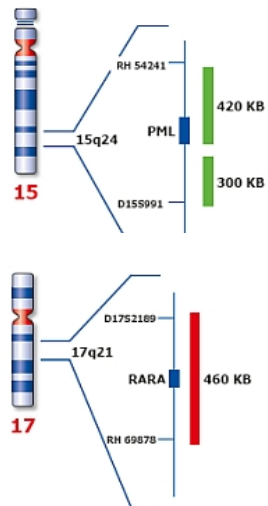
Caryotype



Chromosome 15 : PML
Chromosome 17 : RAR

Diapositive du Dr V. Cacheux

FISH



46,XX,t(15;17)(q24;q12)

Diapositive du Dr V. Cacheux

Anomalies cytogénétiques

92% des cas : t(15;17)(q24;q21) classique

4% des cas : insertion cryptique de RARA dans PML détectable **uniquement en FISH**

2% des cas : translocation variante à confirmer par FISH

2% des cas : translocation alternative impliquant RARA mais pas MPL
(2BTB16, NPM1, NUMA1 (t(11;17)), STAT5B, PRKAR1A, F1P1L1, BCoR, OBFC2A, TBLR1, GTF2I, IRF2BP2, FNDC3B)

*NB : trisomie 8 souvent associée à la t(15;17) : ne modifie pas le pronostic
NB2 : 2 formes cytologiques possibles (forme classique leucopénique et variant hypercytaire) mais sans lien avec les variants cytogénétiques possibles*

Luquet et al. ABC 2016

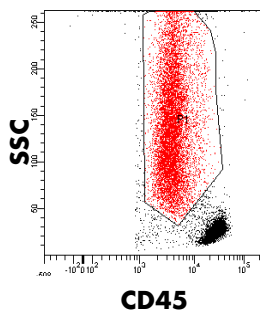
Explorations biologiques

Place de l'immunophénotypage :

Réalisé en systématique pour tout diagnostic de LA

Profil de la LAM3 :

- blastes nettement engagés dans la lignée myéloïde



MPO⁺⁺⁺
CD33⁺⁺⁺
CD117⁺
sans maturation granuleuse : **CD15⁻**

Risque majeur = Décès très précoce


principalement par coagulopathie de consommation et hyperfibrinolyse

= crainte n° 1 lors d'un nouveau diagnostic :
Décès par hémorragies cérébrales et pulmonaires +++
 (complication thrombotiques létales moins fréquentes)
 17 à 29% de décès précoces en fonction des études : 40 à 65% de coagulopathies malgré instauration traitement adapté

Autres causes : infections et syndrome de différenciation

Hospitalisation en milieu spécialisé en urgence
(expertise en hématologie bio/clinique et accès aux traitements spécifiques)
Traitement précoce par ATRA + gestion de l'hémostase
Confirmation génétique du diagnostic

C
I
V
D



Cao et al. Blood 2017
Sanz et al. Blood 2019

Recommandations ELN 2019 :

Numération sanguine (pour plaquettes) et bilan d'hémostase 1 fois/jour

Administration de fibrinogène, de plasma ou de plaquettes si nécessité de contrecarrer une coagulopathie

Initiation précoce du traitement par ATRA, dès suspicion de LAM3 (arrêt si exclusion par biologie dans les suites de la prise en charge)

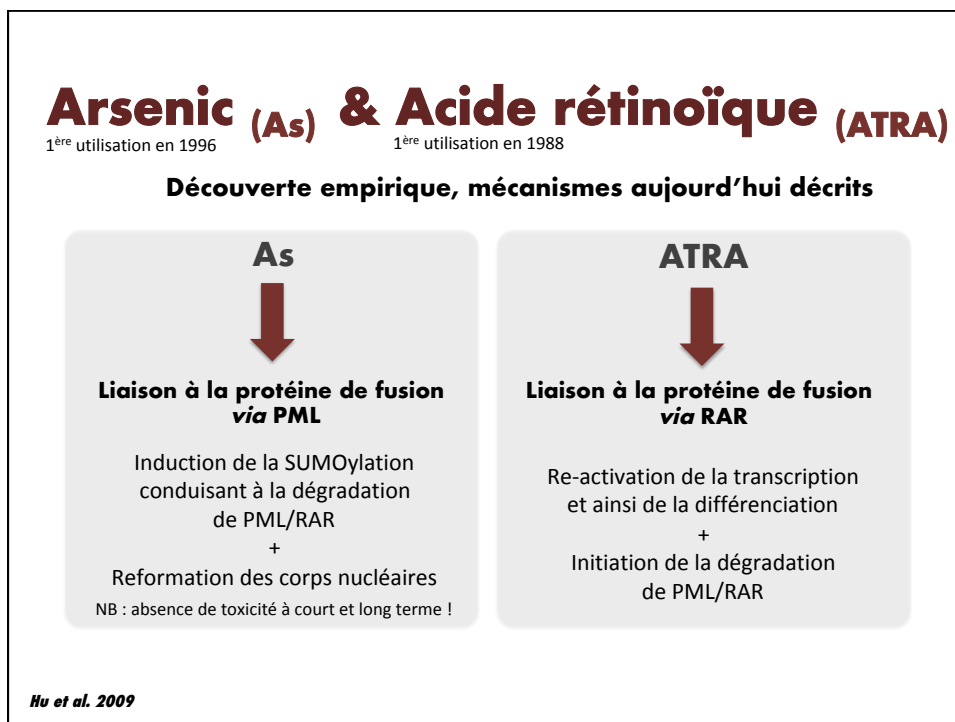
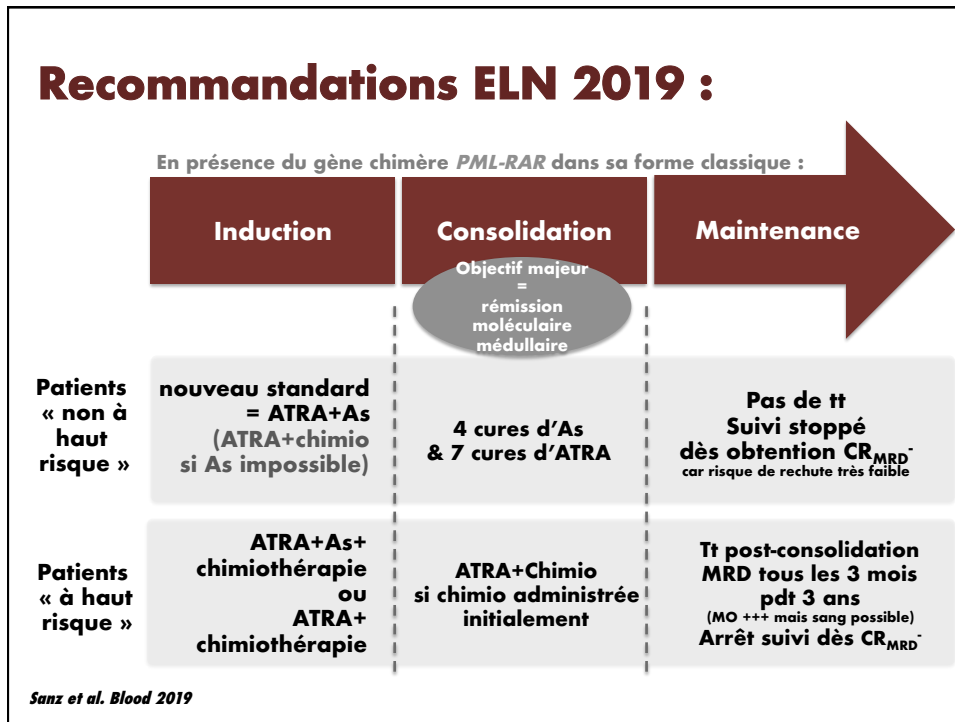
Détermination du niveau de risque :

en fonction de la numération leucocytaire :

si GB ≤ 10 G/L patients : « non à haut risque »

Si GB > 10 G/L : patients à haut risque »

Sanz et al. Blood 2019



Arsenic (As) & Acide rétinoïque (ATRA)



- Reprise de la maturation granuleuse & **protéolyse de PML/RAR**

Restauration de l'activité PML physiologique
Perte de la capacité d'auto-renouvellement des blastes



Permet une absence de rechute à long terme

- Permet d'éviter en 1^{ère} ligne une chimiothérapie conventionnelle pour les patients « non à haut risque » :

>90% de rémission complète et pas plus de 6 mois de tt

Arsenic (As) & Acide rétinoïque (ATRA)

NB : maturation des blastes « plus lente » qu'avec la combinaison ATRA+Chimiothérapie dans la période suivant l'induction



Maturation complète au bout de 4 à 5 semaines de traitement, voire au bout de 8 à 10 semaines

Pendant cette période, possibilité de continuer à détecter des blastes :

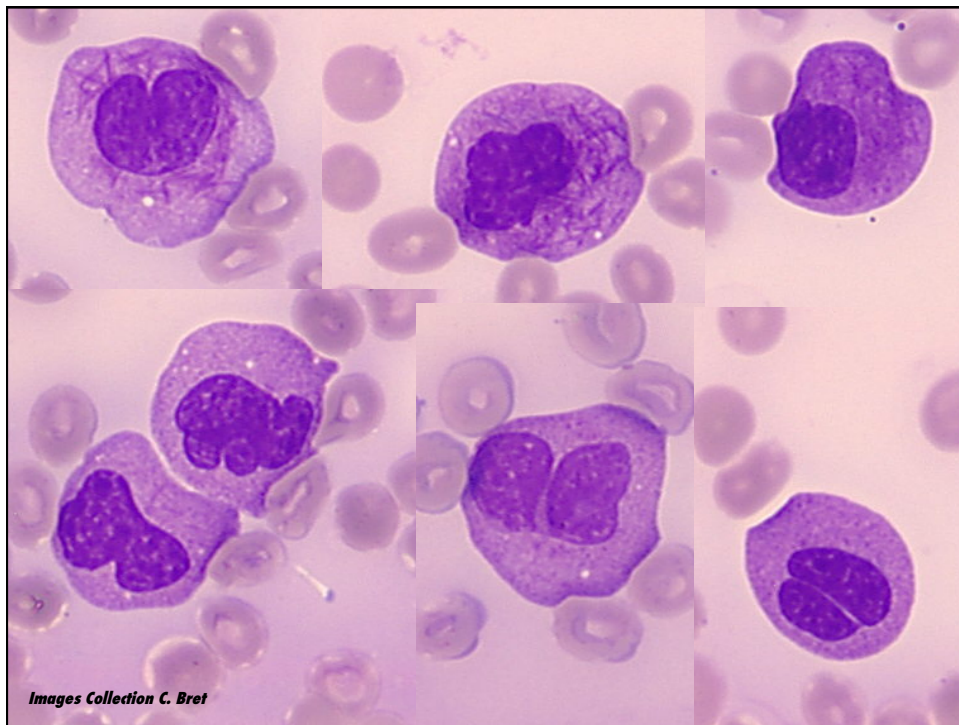
- au myélogramme
- par cytogénétique
- par biologie moléculaire



≠ résistance



Cible = obtention de <5 % de blastes dans la moelle osseuse (contrôle médullaire après induction très discutable en réalité)



« APL differentiation syndrome »

Complication pouvant survenir durant l'induction
Liée principalement à des dommages endothéliaux
Sous les effets de différenciation de l'ATRA et/ou de l'As

Manifestations : Fièvre inexplicée, dyspnée, insuffisance respiratoire,
Épanchements, oedèmes, hypotension, défaillance multi-organe

Gravité +++ : peut conduire au décès du patient



Corticoïdes
+/- arrêt transitoire ATRA/As si sévérité du syndrome

Kayser et al. Leukemia 2018
Sanz et al. Blood 2019

Pourquoi le risque de complications hémorragique perdure t-il dans la phase d'instauration du tt ?

ETose : voie de mort cellulaire autre que la nécrose et l'apoptose responsable de la libération de chromatine blastique décrite en 2016
 effet le plus marqué = lors de la mise en place du traitement par ATRA, en particulier chez patients de haut risque

rôle dans génération de thrombine
 rôle de support de la fibrine
 facilite à la fois la génération de plasmine
 et en même temps induit une résistance à la fibrinolyse
 phénotype procoagulant des cellules endothéliales favorisé
 induit une sur consommation de plasminogène et fibrinogène

Cao et al. Blood 2017
Ma et al. Cell Death and Diseases 2016

Table 4. Sensitivity to ATRA and ATO of the 12 fusion genes involving RARA that have been recognized so far, excluding PML-RARA

RARA rearrangements	Translocations	No. of cases reported	ATRA sensitivity	ATO sensitivity	First report Ref.
ZBTB16-RARA	t(11;17)(q23;q21)	>30	Poorly responsive	Poorly responsive	64
NPM-RARA	t(5;17)(q35;q21)	?	Sensitive	ND	65
NuMA-RARA	t(11;17)(q13;q21)	1	Sensitive	ND	66
STAT5b-RARA	der(17)	9	Poorly responsive	Poorly responsive	67
PRKAR1A-RARA	t(17;17)(q21;q24) or del(17)(q21;q24)	1	Sensitive	Sensitive	68
FIP1L1-RARA	t(4;17)(q12;q21)	2	Sensitive in 1 case	ND	69
BCoR-RARA	t(X;17)(p11;q21)	2	Sensitive in 2 cases	Insensitive in 1 case	49
OBFC2A-RARA	t(2;17)(q32;q21)	1	Sensitive, in vitro sensitive in 1 of 2 cases	ND	50
TBLR1-RARA	t(3;17)(q26;q21)	1	Insensitive	ND	51
GTF2I-RARA	t(7;17)(q11;q21)	1	Sensitive	Sensitive	52
IRF2BP2-RARA	t(1;17)(q42;q21)	3	Sensitive	Sensitive	53
FNDC3B-RARA	t(1;17)(q42;q21)	1	Sensitive	Sensitive	54

ND, not determined; Ref, reference citation number

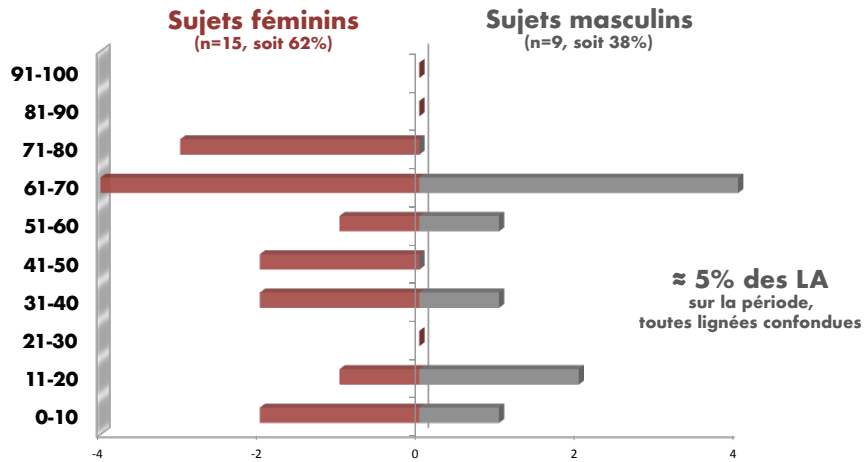
Sanz et al. Blood 2019

Etude rétrospective

primo-diagnostics effectués au CHU de Montpellier entre 2015 et 2018

n=24 cas

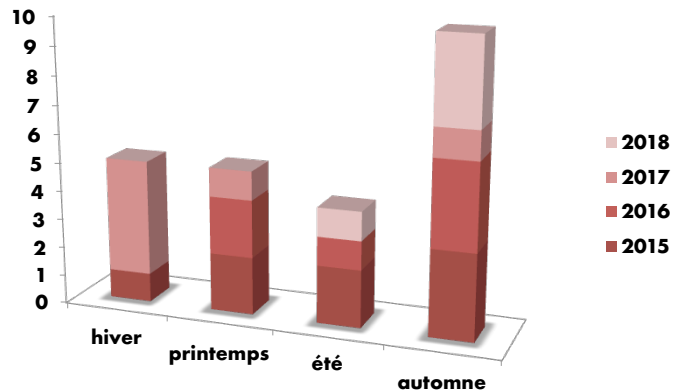
Adultes : 80 %, dont plus d'1/3 > 60 ans
Enfants : 20 %



Etude rétrospective

primo-diagnostics effectués au CHU de Montpellier entre 2015 et 2018

Saisonnalité ?



Fin d'automne +++

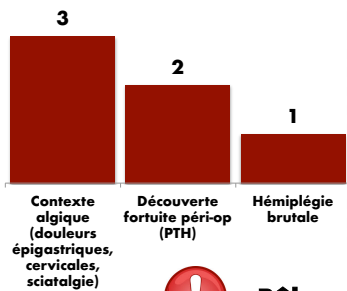
Etude rétrospective

primo-diagnostics effectués au CHU de Montpellier entre 2015 et 2018

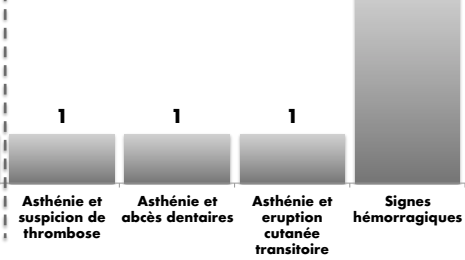
Circonstances de découverte ?

n= 13 patients avec données cliniques disponibles

Absence de « lien » direct avec patho. hématologie



« Lien » +/- direct avec patho. hématologie



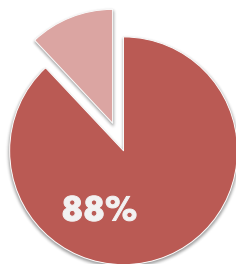
Rôle capital de l'hémogramme

Etude rétrospective

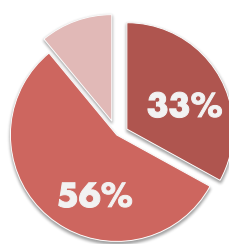
primo-diagnostics effectués au CHU de Montpellier entre 2015 et 2018

Hémogramme au diagnostic

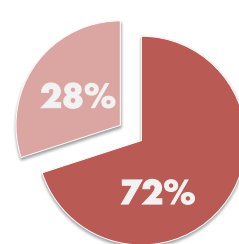
n=18 patients (n=14 adultes et n=4 enfants) avec données disponibles



Anémie 88%
avec 47% de cas Hb < 10 g/dL



Thrombocytopénie 56%
33% avec < 20 G/L
56% avec Thio ≥ 20 G/L

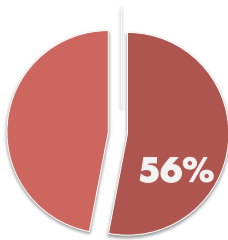


Leucocytes
28% des cas : > 10 G/L (haut risque)
72% des cas : ≤ 10 G/L

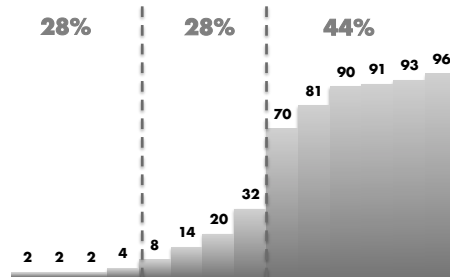
Etude rétrospective

primo-diagnostics effectués au CHU de Montpellier entre 2015 et 2018

Hémogramme au diagnostic (suite)



Neutropénie 100%
avec 56%
d'agranulocytose



Blastose sanguine
82% des cas

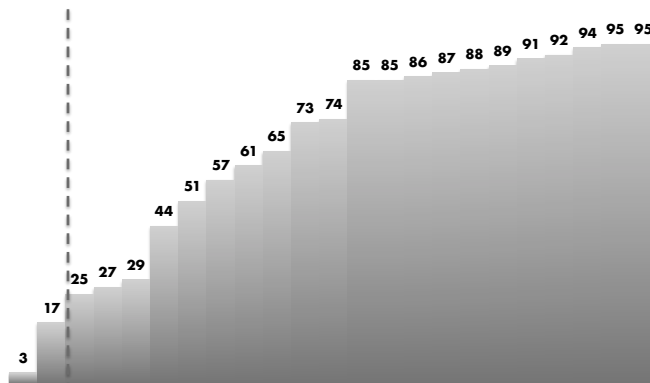


Bissac : fréquent
Corps d'Auer : rares
Fagots : très rares

Etude rétrospective

primo-diagnostics effectués au CHU de Montpellier entre 2015 et 2018

Myélogramme au diagnostic



% de blastes au myélogramme

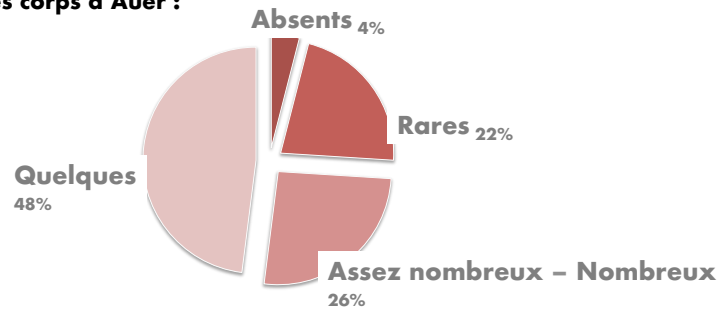
Etude rétrospective

primo-diagnostic effectués au CHU de Montpellier entre 2015 et 2018

Myélogramme au diagnostic (suite)

**Blastes systématiquement hypergranuleux sauf :
n= 2 variants hypercytaires hypogranulaires**

Présence des corps d'Auer :



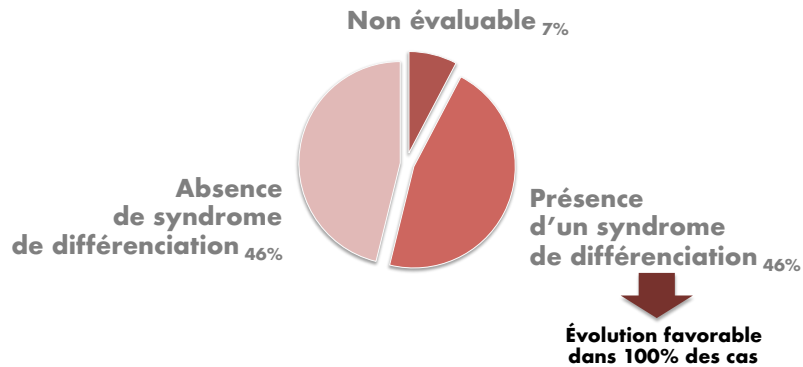
Fagots : rares à quelques

Etude rétrospective

primo-diagnostic effectués au CHU de Montpellier entre 2015 et 2018

Syndrome de différenciation ?

n= 13 patients avec données cliniques disponibles



« Take home messages »

**Urgence diagnostique +++ /coagulopathie de consom./hyperfibrinolyse
Rôle +++ des examens biologiques standard et spécialisés**

Attention à l'examen du frottis sanguin !!!

**2 groupes de patients selon numération leucocytaire
Efficacité remarquable des schémas combinant ATRA et As**

**Delphine CHIFFRÉ, interne en Biologie Médicale
Valère CACHEUX, CHU de Montpellier**

R E M E R C I E M E N T S