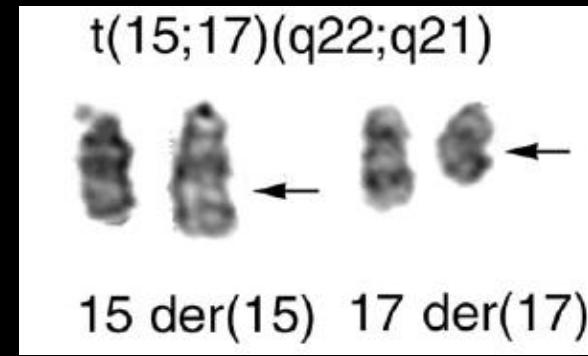
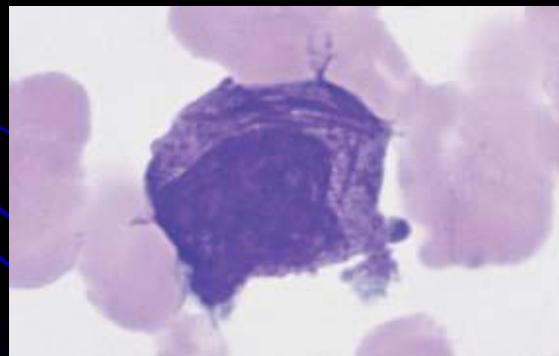


# Prise en charge de la leucémie aigue promyélocyttaire: expérience tunisienne



DR Ramzi Jeddi, HAO 2008

## Outcomes of therapy for APL in the « ATRA era »

Group	Study	Years	N	CR	ED	EFS	OS	RR	HR EFS
				(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
ALLG	APLM3	NR	101	90	8	NR	88	NR	NR
European APL	APL91	1991-1992	101	91	9	63	76	31	50
European APL	APL93	1993-1998	404	95	5	66	78	23	NR
European APL	APL2000	2000-2004	300	96	3	94	97	6.6	88.4
German AMLCG	TAD/HAM	1994-	133	89	10	75	80	9	68
GIMEMA	AIDA93	1993-2000	807	94	5.5	70	NR	NR	NR
GIMEMA	AIDA0493	1997-2000	346	96	4	80	NR	14	NR
GIMEMA	AIDA2000	2000-2003	298	94	6	84	NR	5	NR
JALSG	JALSG92	1992-1997	369	90	8	52	65	NR	38
JALSG	JALSG97	1997-2002	256	95	5	67	84	NR	53
MRC(UK)		1993-1997	120	87	8	64	71	20	29
NA intergroup	INT0129	1992-1995	174	73	11	58	69	29	NR
PETHEMA	LPA96	1996-1999	175	90	9.6	71	78	17	56
PETHEMA	LPA99	1999-2002	227	90	11	79	85	7.5	66

## Outcomes of therapy for APL in the « ATRA era »

Group	Study	Years	N	CR	ED	EFS	OS	RR	HR EFS
				(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
ALLG	APLM3	NR	101	90	8	NR	88	NR	NR
European APL	APL91	1991-1992	101	91	9	63	76	31	50
European APL	APL93	1993-1998	404	95	5	66	78	23	NR
European APL	APL2000	2000-2004	300	96	3	94	97	6.6	88.4
German AMLCG	TAD/HAM	1994-	133	89	10	75	80	9	68
GIMEMA	AIDA93	1993-2000	807	94	5.5	70	NR	NR	NR
GIMEMA	AIDA0493	1997-2000	346	96	4	80	NR	14	NR
GIMEMA	AIDA2000	2000-2003	298	94	6	84	NR	5	NR
JALSG	JALSG92	1992-1997	369	90	8	52	65	NR	38
JALSG	JALSG97	1997-2002	256	95	5	67	84	NR	53
MRC(UK)		1993-1997	120	87	8	64	71	20	29
NA intergroup	INT0129	1992-1995	174	73	11	58	69	29	NR
PETHEMA	LPA96	1996-1999	175	90	9.6	71	78	17	56
PETHEMA	LPA99	1999-2002	227	90	11	79	85	7.5	66

## Outcomes of therapy for APL in the « ATRA era »

Group	Study	Years	N	CR	ED	EFS	OS	RR	HR EFS
				(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
ALLG	APLM3	NR	101	90	8	NR	88	NR	NR
European APL	APL91	1991-1992	101	91	9	63	76	31	50
European APL	APL93	1993-1998	404	95	5	66	78	23	NR
European APL	APL2000	2000-2004	300	96	3	94	97	6.6	88.4
German AMLCG	TAD/HAM	1994-	133	89	10	75	80	9	68
GIMEMA	AIDA93	1993-2000	807	94	5.5	70	NR	NR	NR
GIMEMA	AIDA0493	1997-2000	346	96	4	80	NR	14	NR
GIMEMA	AIDA2000	2000-2003	298	94	6	84	NR	5	NR
JALSG	JALSG92	1992-1997	369	90	8	52	65	NR	38
JALSG	JALSG97	1997-2002	256	95	5	67	84	NR	53
MRC(UK)		1993-1997	120	87	8	64	71	20	29
NA intergroup	INT0129	1992-1995	174	73	11	58	69	29	NR
PETHEMA	LPA96	1996-1999	175	90	9.6	71	78	17	56
PETHEMA	LPA99	1999-2002	227	90	11	79	85	7.5	66

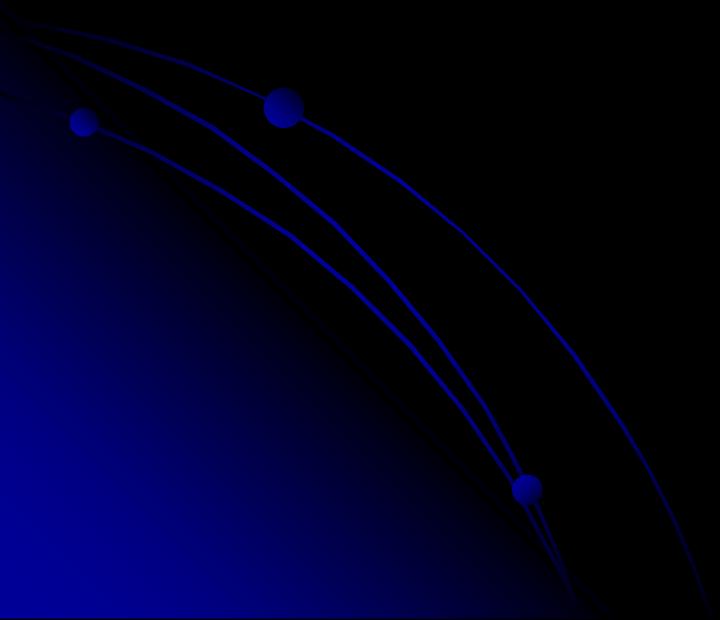
## Outcomes of therapy for APL in the « ATRA era »

Group	Study	Years	N	CR	ED	EFS	OS	RR	HR EFS
				(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
ALLG	APLM3	NR	101	90	8	NR	88	NR	NR
European APL	APL91	1991-1992	101	91	9	63	76	31	50
European APL	APL93	1993-1998	404	95	5	66	78	23	NR
European APL	APL2000	2000-2004	300	96	3	94	97	6.6	88.4
German AMLCG	TAD/HAM	1994-	133	89	10	75	80	9	68
GIMEMA	AIDA93	1993-2000	807	94	5.5	70	NR	NR	NR
GIMEMA	AIDA0493	1997-2000	346	96	4	80	NR	14	NR
GIMEMA	AIDA2000	2000-2003	298	94	6	84	NR	5	NR
JALSG	JALSG92	1992-1997	369	90	8	52	65	NR	38
JALSG	JALSG97	1997-2002	256	95	5	67	84	NR	53
MRC(UK)		1993-1997	120	87	8	64	71	20	29
NA intergroup	INT0129	1992-1995	174	73	11	58	69	29	NR
PETHEMA	LPA96	1996-1999	175	90	9.6	71	78	17	56
PETHEMA	LPA99	1999-2002	227	90	11	79	85	7.5	66

## Outcomes of therapy for APL in the « ATRA era »

Group	Study	Years	N	CR	ED	EFS	OS	RR	HR EFS
				(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
ALLG	APLM3	NR	101	90	8	NR	88	NR	NR
European APL	APL91	1991-1992	101	91	9	63	76	31	50
European APL	APL93	1993-1998	404	95	5	66	78	23	NR
European APL	APL2000	2000-2004	300	96	3	94	97	6.6	88.4
German AMLCG	TAD/HAM	1994-	133	89	10	75	80	9	68
GIMEMA	AIDA93	1993-2000	807	94	5.5	70	NR	NR	NR
GIMEMA	AIDA0493	1997-2000	346	96	4	80	NR	14	NR
GIMEMA	AIDA2000	2000-2003	298	94	6	84	NR	5	NR
JALSG	JALSG92	1992-1997	369	90	8	52	65	NR	38
JALSG	JALSG97	1997-2002	256	95	5	67	84	NR	53
MRC(UK)		1993-1997	120	87	8	64	71	20	29
NA intergroup	INT0129	1992-1995	174	73	11	58	69	29	NR
PETHEMA	LPA96	1996-1999	175	90	9.6	71	78	17	56
PETHEMA	LPA99	1999-2002	227	90	11	79	85	7.5	66

*Avant l'ère de l'ATRA...*



# Résultats avant l'ère de l'ATRA

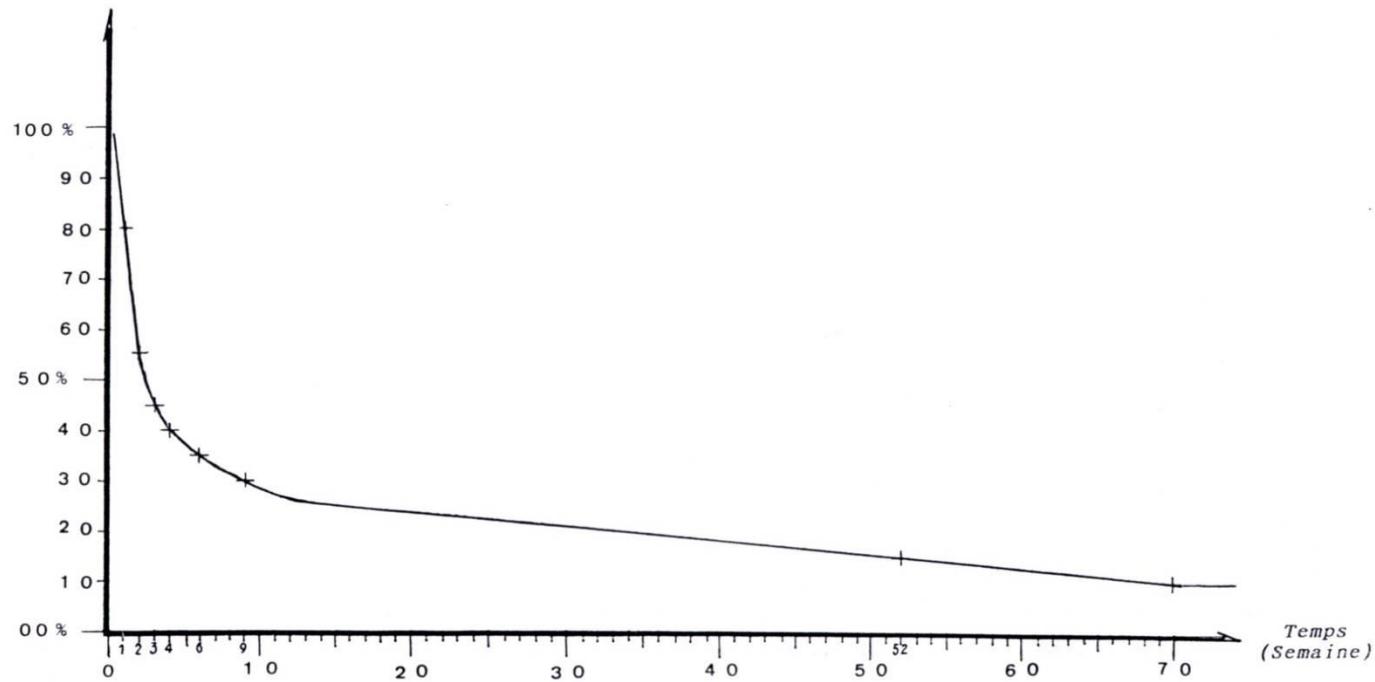
---

<b>Nombre</b>		20
	M	11
	F	9
<b>Age médian</b>		34(3,70)
<b>GB</b>	>10000	45%
<b>LAP</b>	Granulaire	18
	Variante	2
<b>RC</b>		35.7%
<b>DC précoce</b>		42.8%

---

*Pourcentage  
des  
Survivants*

### Courbe De Survie Globale



SG à 6ans=10%

Tableau N°IX .

malades	non traités	traités	RC (durée)	rechute	échec	décès toxique	cause de décès	delais de décès
1	+						HCM , hémorragie digestive	2 jours
2		1 cure			+		Syndrome hémorragique et infectieux	30 semaines
3		1 cure	+ (10mois)	+			Syndrome hémorragique	52 semaines
4	+						choc septique	3 jours
5		1 cure				+	HCM	2 semaines
6	+						HCM	2 semaines
7	+						détresse respiratoire, insuffisance cardiaque	2 semaines
8		2 cures			+		Syndrome hémorragique et infectieux	6 semaines
9		2 cures	+ (8 mois)	+			HCM	70 semaines
10		1 cure				+	Syndrome hémorragique et infectieux	2 semaines
11		1 cure				+	Syndrome infectieux	3 semaines
12		1 cure				+	hémorragie digestive , hématurie	4 semaines
13		4 cures	+ ( 5mois)	+			HCM , syndrome infectieux	52 semaines
14		2 cures			+		OAP , alcalose métabolique iatrogène	9 semaines
15		1 cure				+	Syndrome hémorragique , septicémie à staphylocoque coagulase négatif	2 semaines
16		2 cures	+				VIVANT ( 36 mois )	-
17	+						non précisée	2 semaines
18	+						HCM	2 jours
19		1 cure				+	HCM , neutropénie febrile	3 semaines
20		1 cure	+				VIVANT ( 27 mois )	-

N.B. HCM : hémorragie cérébroméningée

RC : rémission complète

OAP : oedème aigu des poumons



*Avec l'ATRA*

APL93 1998-2004

LPA99 2004....

## Série APL93

---

N		34
M		15
F		19
Age médian		28(6,60)
GB		3000(600,97000)
LAP	Granulaire	33
	Variante	1
T(15,17) +anomalies additionnelles		26 ,4%
Groupe de risque	Faible risque	32%
	Risque intermédiaire	53%
	Haut risque	15%
RC		82%
DC précoce		18%

---

# Série APL93

N		34
M		15
F		19
Age médian		28(6,60)
GB		3000(600,97000)
LAP	Granulaire	33
	Variante	1
T(15,17) +anomalies additionnelles		26 ,4%
Groupe de risque	Faible risque	32%
	Risque intermédiaire	53%
	Haut risque	15%
RC		82%
DC précoce		18%

Taux de rechute=14,2%

Age	13	25	22	26
Groupe de risque	HR	RI	RI	HR
Immunophénotypage	CD2- CD56-	CD2- CD56-	NF	NF
Délai	24m	46m	36m	4m
Siège	MO	MO	MO+SNC	MO
N°Conso	2	1	2	1
Rattrapage	oui	Oui	oui	oui
Suivi	Décès	Vivante	Décès	Décès

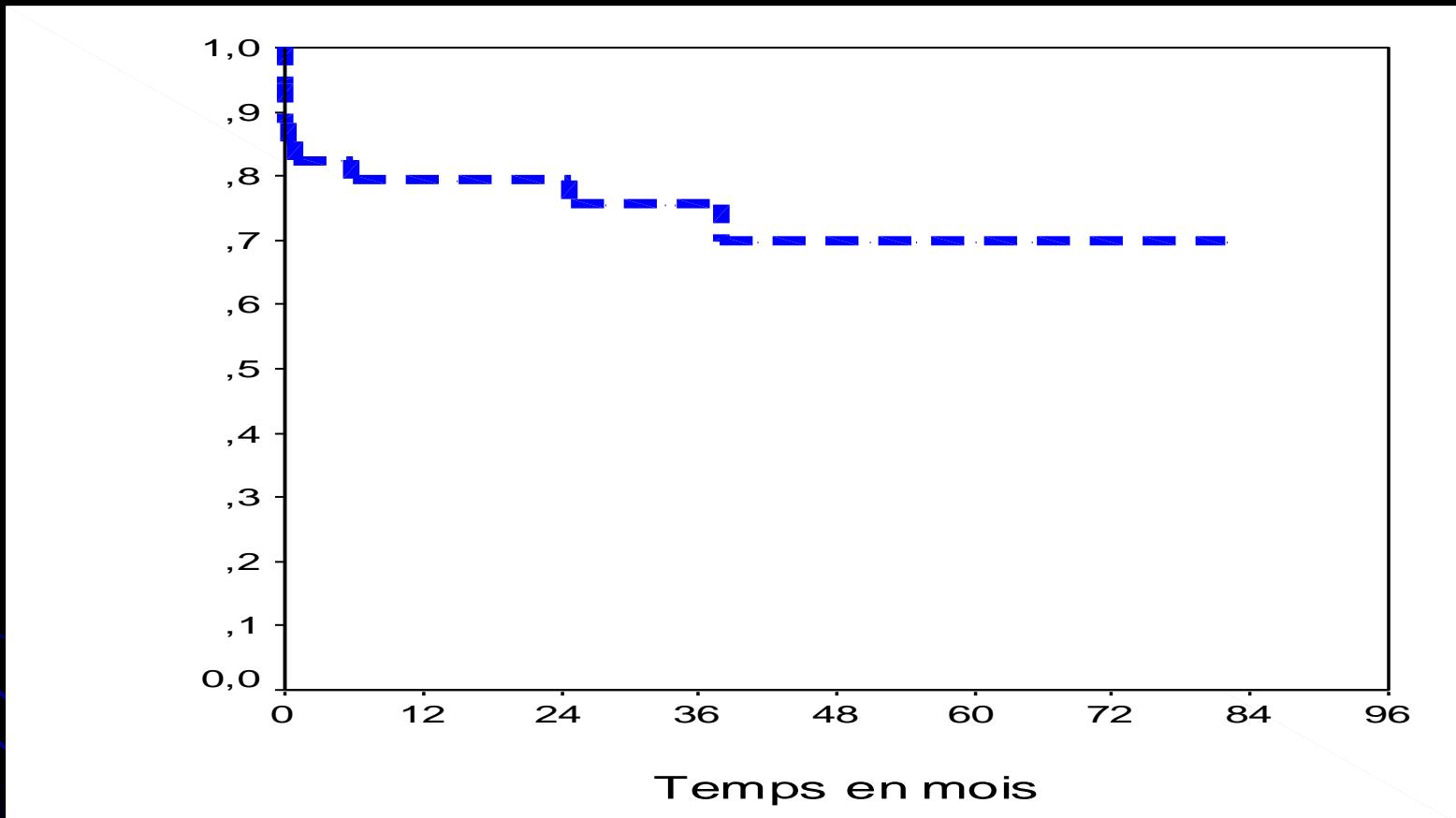
Taux de rechute=14,2%

Age	13	25	22	26
Groupe de risque	HR	RI	RI	HR
Immunophénotypage	CD2- CD56-	CD2- CD56-	NF	NF
Délai	24m	46m	36m	4m
Siège	MO	MO	MO+SNC	MO
N°Conso	2	1	2	1
Rattrapage	oui	Oui	oui	oui
Suivi	Décès	Vivante	Décès	Décès

Taux de rechute=14,2%

Age	13	25	22	26
Groupe de risque	HR	RI	RI	HR
Immunophénotypage	CD2- CD56-	CD2- CD56-	NF	NF
Délai	24m	46m	36m	4m
Siège	MO	MO	MO+SNC	MO
N°Conso	2	1	2	1
Rattrapage	oui	Oui	oui	oui
Suivi	Décès	Vivante	Décès	Décès

SG à 4 ans = 69,72 %



From [www.bloodjournal.org](http://www.bloodjournal.org) by on November 7, 2008. For personal use only.

CLINICAL OBSERVATIONS, INTERVENTIONS, AND THERAPEUTIC TRIALS

---

Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study  
by the PETHEMA group

Miguel A. Sanz, Guillermo Martín, Marcos González, Angel León, Chelo Rayón, Concha Rivas, Dolores Colomer, Elena Amutio, Francisco J. Capote, Gustavo A. Milone, Javier de la Serna, José Román, Eva Baragán, Juan Bergua, Lourdes Escoda, Ricardo Parody, Silvia Negri, María J. Callejo, and Pascual Brúquer

## Caractéristiques cliniques de nos patients

<b>Nombre</b>		39
<b>Sexe</b>	M	17
	F	22
<b>Age median</b>		26ans(4-64)
	<40ans	26
	≥40ans	13
<b>Médiane de BMI</b>		24(13-38)
	BMI≥35	5
<b>Délai median symptome-diagnostic</b>		18(3-90)
<b>Syndrome tumoral</b>		14%
<b>Syndrome hémorragique</b>		80%

## Caractéristiques cliniques de nos patients

Nombre		39
Sexe	M	17
	F	22
Age median		26ans(4-64)
	<40ans	26
	≥40ans	13
Médiane de BMI		24(13-38)
	BMI≥35	5
Délai median symptome-diagnostic		18(3-90)
Syndrome tumoral		14%
Syndrome hémorragique		80%

## Caractéristiques biologiques de nos patients

<b>Forme pancytopenique</b>		46%(18/39)
<b>GBi</b>		6450(600-123300)
	<20000	28
	≥20000	11
<b>Groupe de risque</b>	Haut risque	41%(16/39)
	Risque intermédiaire	59%(23/39)
<b>CIVDi</b>		25%(10/39)
<b>CIVD jugulée en moyenne à j</b>		5(3,17)
<b>Myélogramme</b>	LAM3	69.5%(27/39)
	LAM3v	28%(11/39)
	LAM3b	2.5%(1/39)
<b>Immunophénotypage</b>	CD2	23%
	CD56	13%
<b>T(15,17)+anomalies additionnelles</b>		31%(12/39)
<b>PML-RARA+</b>		93%

## Caractéristiques biologiques de nos patients

<b>Forme pancytopenique</b>		46%(18/39)
<b>GBi</b>		6450(600-123300)
<20000		28
≥20000		11
<b>Groupe de risque</b>	Haut risque	41%(16/39)
	Risque intermédiaire	59%(23/39)
<b>CIVDi</b>		25%(10/39)
<b>CIVD jugulée en moyenne à j</b>		5
<b>Myélogramme</b>	LAM3	69.5%(27/39)
	LAM3v	28%(11/39)
	LAM3b	2.5%(1/39)
<b>Immunophénotypage</b>	CD2	23%
	CD56	13%
<b>T(15,17)+anomalies additionnelles</b>		31%(12/39)
<b>PML-RARA+</b>		93%

<b>Complications liées à l'ATRA :</b>	<b>54%(20/39)</b>
-ATRA syndrome	29%(11/39)
Confirmé	7
Probable	4
-ulcération scrotale	4(2 confirmées histologiquement)
-pseudotumeur cérébrale	1
-infarctus splénique	1
-syndrome de sweet	1(confirmé histologiquement)
-céphalées	70%
-sécheresse cutanéo-muqueuse	26%
-arthralgies	17%

## **Manifestations cliniques de l'ATRA syndrome retrouvées dans notre série:**

<b>fièvre</b>	<b>6/11(54%)</b>
<b>Dyspnée</b>	<b>10/11(91%)</b>
<b>Prise de poids</b>	<b>6/11(54%)</b>
<b>Infiltrat pulmonaire</b>	<b>6/11(54%)</b>
<b>Epanchement pleural et/ou péricardique</b>	<b>4/11(36.6%)</b>
<b>Hypotension</b>	<b>3/11(27%)</b>
<b>Insuffisance rénale</b>	<b>7/11(63.6%)</b>

## Caractéristiques des patients avec ATRA syndrome

<b>Age médian</b>		37(7-54)
	<40ans	4
	≥40ans	7
<b>Sexe</b>	M	5
	F	6
<b>BMI</b>		28(14,38)
	< 35	6
	≥35	5
<b>GBi</b>		20000(1300-115000)
	<20000	4
	≥20000	7
<b>Délai de survenue</b>		12J(3-23)
<b>GB au Dg</b>		29000(1200-82700)
<b>Evolution</b>	favorable	8
	DC	3

## Complications liées à l'ATRA

	Analyse univarée <sup>a</sup>	Analyse multivariée <sup>b</sup>
<b>Age</b>	P=0.031	P=0.04
<b>Sexe</b>	P=0.5	—
<b>BMI≥35</b>	P=0.023	P=0.038
<b>GB≥20000</b>	P=0.11	—
<b>Caryotype</b>	P=0.13	—

a= test de Pearson

b=modèle Cox (alpha de crombach=0.63)

## Complications liées à l'ATRA

	Analyse univarée <sup>a</sup>	Analyse multivariée <sup>b</sup>
<b>Age</b>	P=0.031	P=0.04
<b>Sexe</b>	P=0.5	—
<b>BMI≥35</b>	P=0.023	P=0.038
<b>GB≥20000</b>	P=0.11	—
<b>Caryotype</b>	P=0.13	—

a= test de Pearson

b=modèle Cox (alpha de crombach=0.63)

## ATRA syndrome

	Analyse univarée <sup>a</sup>	Analyse multivariée <sup>b</sup>
<b>Age</b>	P=0.011	P=0.01
<b>Sexe</b>	P=0.75	—
<b>BMI≥35</b>	P<0.0001	P=0.001
<b>GB≥20000</b>	P=0.001	P=0.004
<b>Caryotype</b>	P=0.06	—

a= test de Pearson

b=modèle Cox (alpha de crombach=0.63)

## ATRA syndrome

Analyse univarée<sup>a</sup>

Analyse multivariée<sup>b</sup>

Age	P=0.011	P=0.01
Sexe	P=0.75	—
BMI≥35	P<0.0001	P=0.001
GB≥20000	P=0.001	P=0.004
Caryotype	P=0.06	—

a= test de Pearson

b=modèle Cox (alpha de crombach=0.63)

## PML-RAR $\alpha$ is associated with leptin-receptor induction: the role of mesenchymal stem cell-derived adipocytes in APL cell survival

Yoko Takei, Marina Konopleva, Mark F. Munsell, Frank C. Marini, Claudia Zompetta, Teresa McQueen, Twee Tsao, Shourong Zhao, Sherry Pierce, Jun Igari, Eilhu H. Estey, and Michael Andreeff

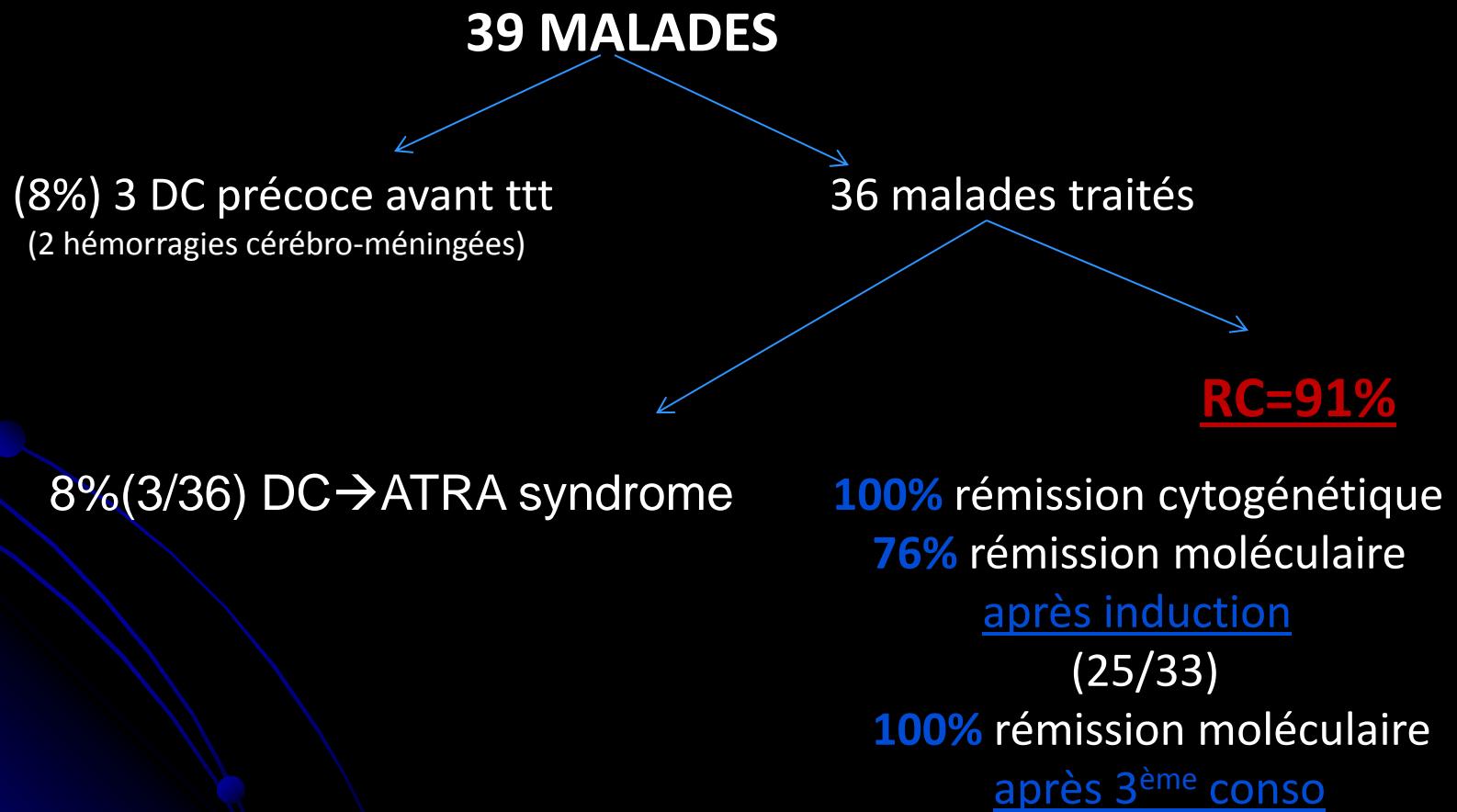
Leptin is secreted by bone marrow (BM) adipocytes and stromal cells and was shown to stimulate myeloid proliferation. We here report that primary acute promyelocytic leukemia (APL) cells express high levels of the leptin-receptor (OB-R) long isoform. In cells with regulated promyelocytic leukemia-retinol acid receptor (PML-RAR $\alpha$ ) expression, inducing PML-RAR $\alpha$  was found to increase OB-R levels. We then investigated the effects of leptin

produced by BM adipocytes on APL cells using a coculture system with mesenchymal stem cell (MSC)-derived adipocytes. In PML-RAR $\alpha$ -expressing cells, all-trans retinol acid (ATRA)- and doxorubicin-induced apoptosis were significantly reduced by coculture with adipocyte-differentiated MSCs. This antiapoptotic effect required direct cell-to-cell interaction, was associated with phosphorylation of signal transducer and activator of

transcription-3 (STAT3) and mitogen-activated protein kinase (MAPK), and was reduced by blocking OB-R. This report provides a mechanistic basis for the BM adipocyte-leukemia cell interaction and suggests that OB-R receptor blockade may have therapeutic use in APL. (Blood. 2004;103:1816-1822)

© 2004 by The American Society of Hematology

# EVOLUTION



33 malades en RC après induction

1DC 3<sup>ème</sup> conso  
choc septique

1DC 41 mois de la RC  
LMMC secondaire

1 Rechute

## 33 malades en RC après induction

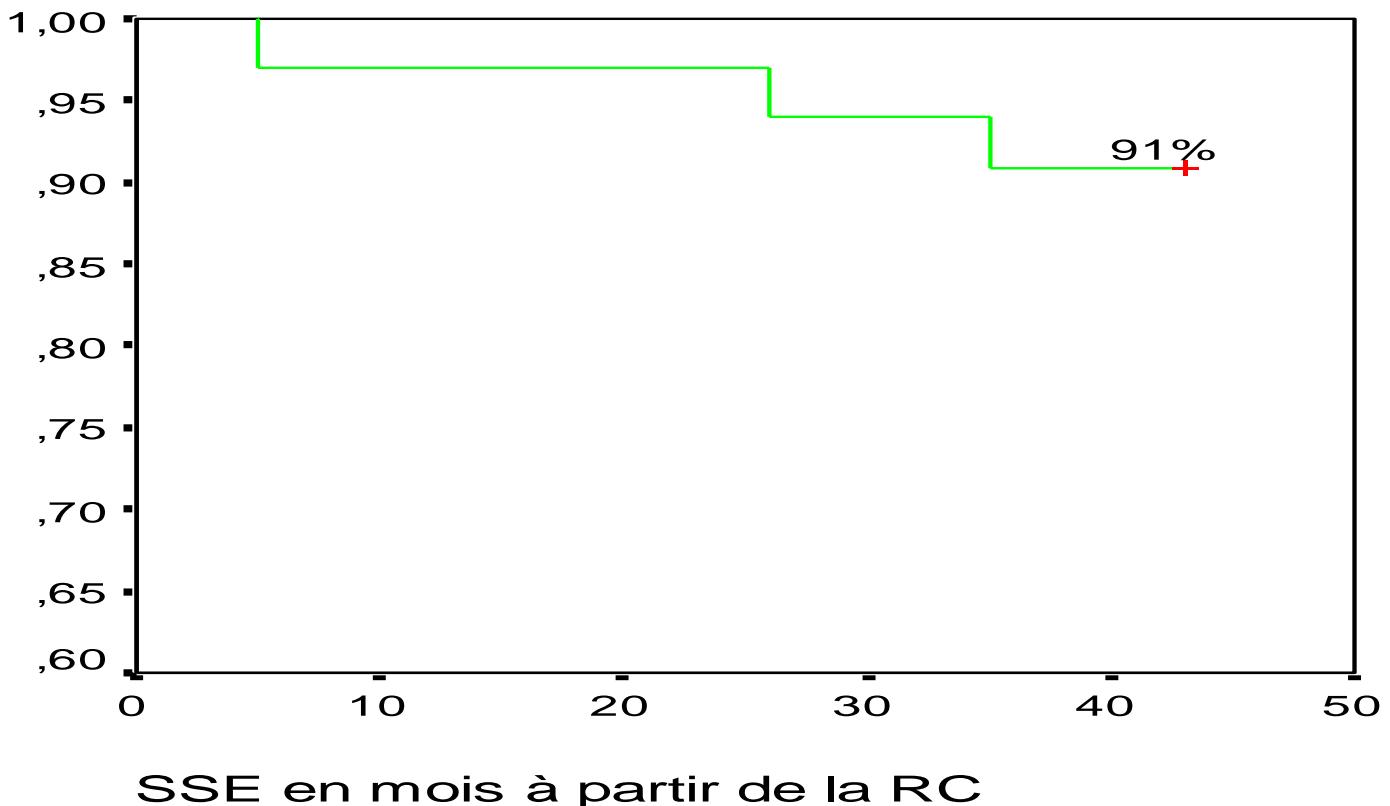
1DC 3<sup>ème</sup> conso  
choc septique

1DC 41 mois de la RC  
LMMC secondaire

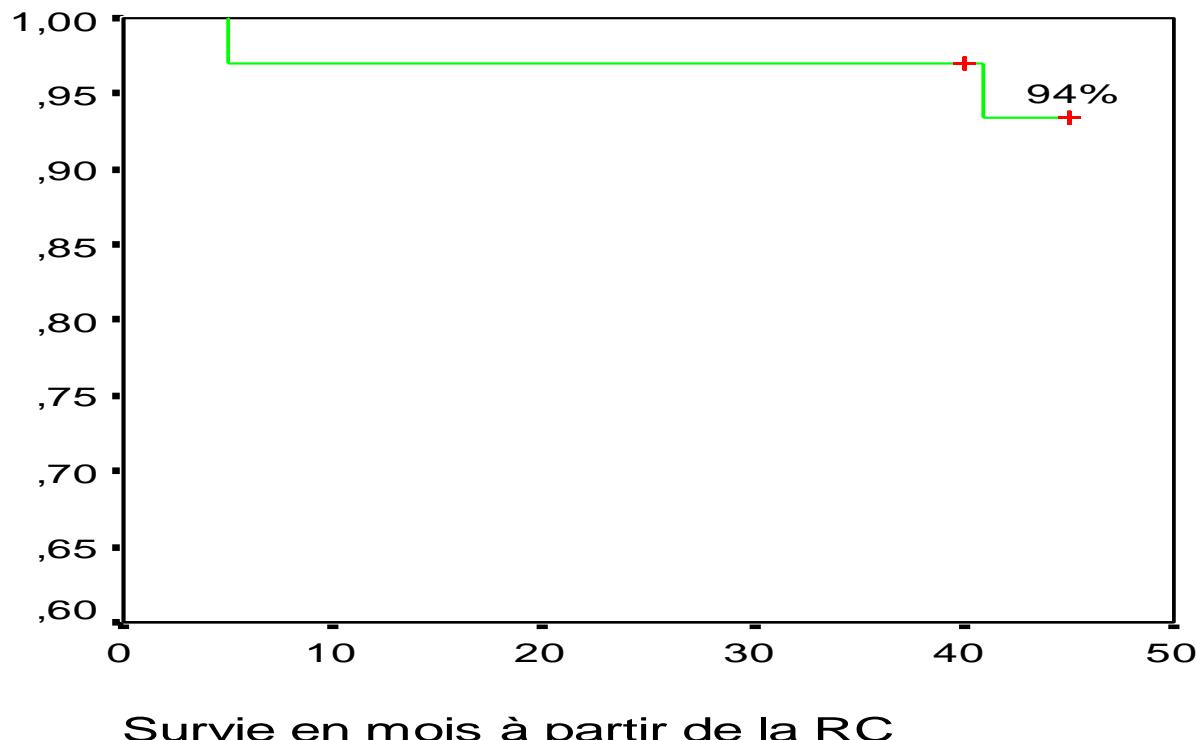
1 Rechute

F de 13 ans  
Risque Intermédiaire  
PML/RARA + :après I  
- Fin Conso  
Rechute 35 mois  
2 cures ATO+ATRA  
Echec pvt CSP

## Survie sans événement



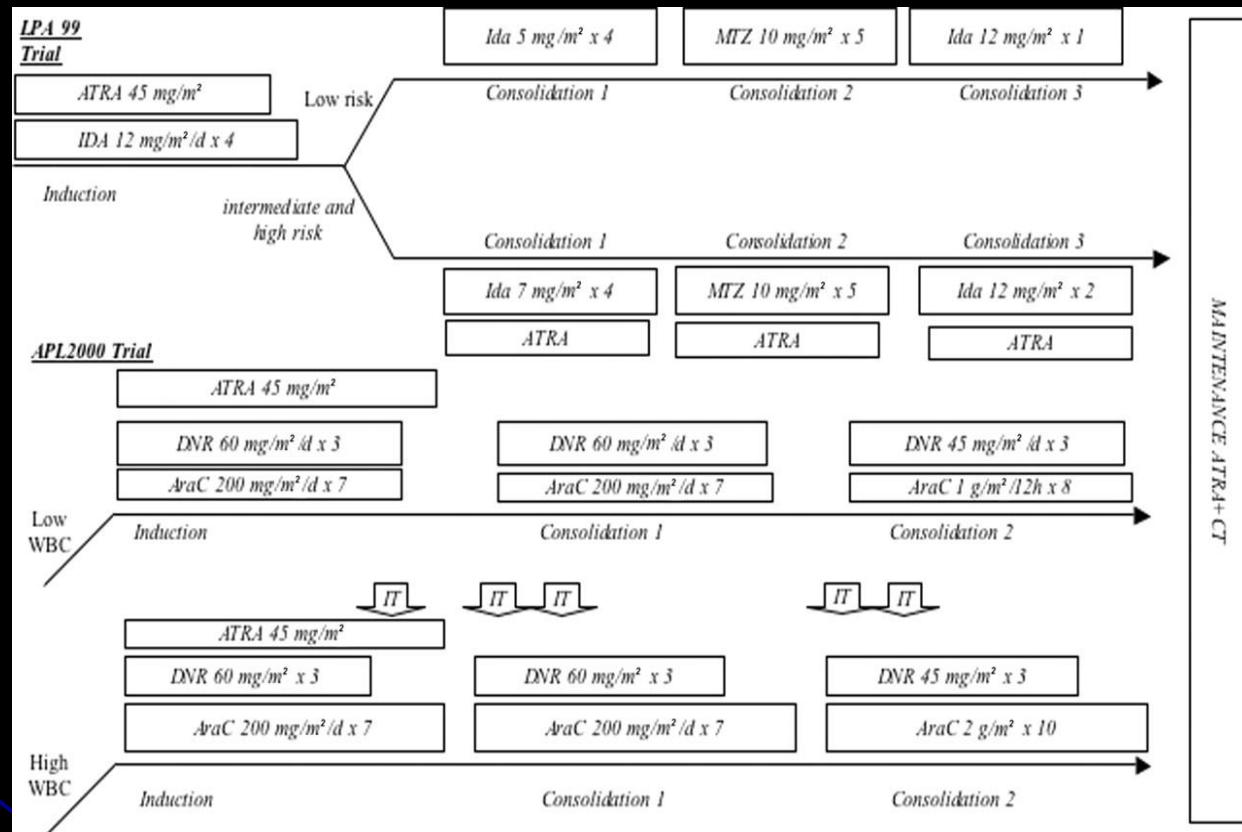
## Survie globale



## Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results

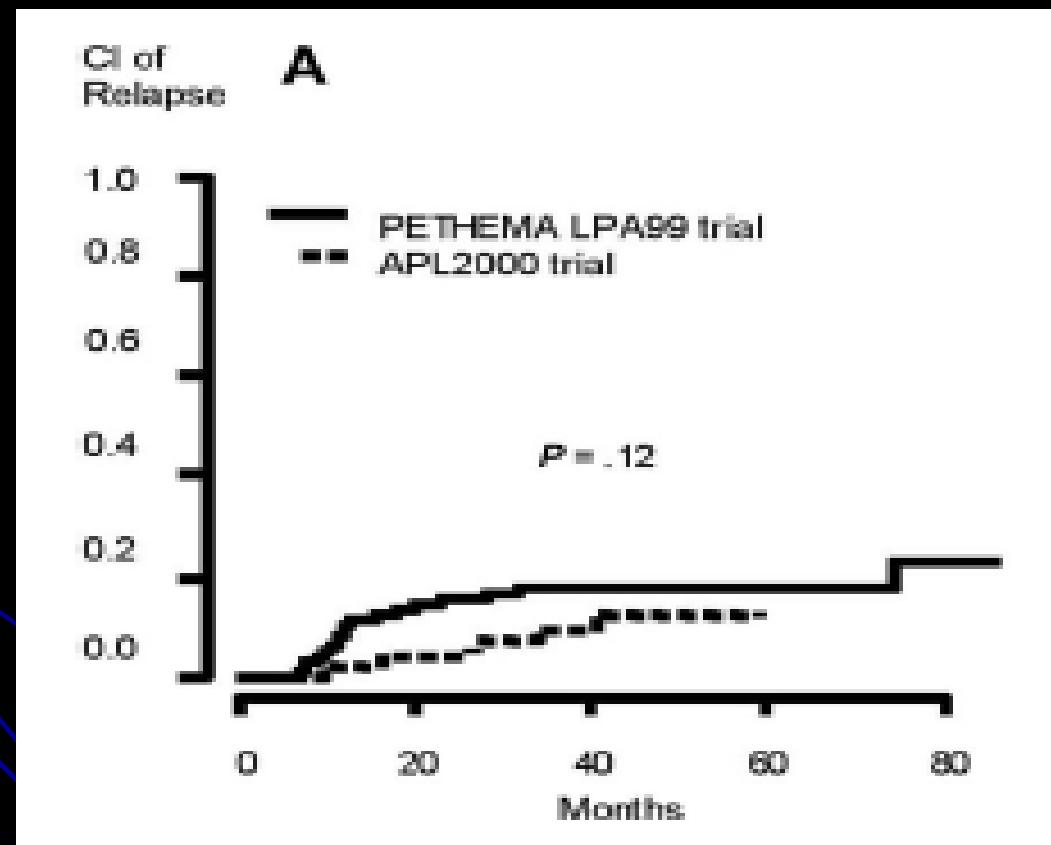
Lionel Adès,<sup>1</sup> Miguel A. Sanz,<sup>2</sup> Sylvie Chevret,<sup>3</sup> Pau Montesinos,<sup>2</sup> Patrice Chevallier,<sup>4</sup> Emmanuel Raffoux,<sup>3</sup> Edo Vellenga,<sup>5</sup> Agnès Guerci,<sup>6</sup> Arnaud Pigneux,<sup>7</sup> Françoise Huguet,<sup>8</sup> Consuelo Rayon,<sup>9</sup> Anne Marie Stoppa,<sup>10</sup> Javier de la Serna,<sup>11</sup> Jean-Yves Cahn,<sup>12</sup> Sandrine Meyer-Monard,<sup>13</sup> Thomas Pabst,<sup>14</sup> Xavier Thomas,<sup>15</sup> Stéphane de Botton,<sup>16</sup> Ricardo Parody,<sup>17</sup> Juan Bergua,<sup>18</sup> Thierry Lamy,<sup>19</sup> Anne Vekhoff,<sup>20</sup> Silvia Negri,<sup>21</sup> Norbert Irah,<sup>22</sup> Hervé Dombret,<sup>23</sup> Augustin Ferrant,<sup>23</sup> Dominique Bron,<sup>24</sup> Laurent Degos,<sup>2</sup> and Pierre Fenaux<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hôpital Avicenne, Université Paris 13, Paris, France; <sup>2</sup>University Hospital La Fe, Valencia, Spain; <sup>3</sup>Hôpital Saint Louis, Université Paris 7, Paris, France; <sup>4</sup>Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Nantes, Nantes, France; <sup>5</sup>University Hospital Groningen, Hanzeplein, the Netherlands; <sup>6</sup>CHU Nancy, Nancy, France; <sup>7</sup>CHU de Bordeaux, Bordeaux, France; <sup>8</sup>CHU de Toulouse, Toulouse, France; <sup>9</sup>Hospital Central de Asturias, Oviedo, Spain; <sup>10</sup>Institut Paoli Calmettes, Marseille, France; <sup>11</sup>Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; <sup>12</sup>CHU Grenoble, Grenoble, France; <sup>13</sup>Universitätsklinik Basel, Basel, Switzerland; <sup>14</sup>Universitätsklinik Berna, Berna, Switzerland; <sup>15</sup>CHU Lyon, Lyon, France; <sup>16</sup>Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; <sup>17</sup>Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain; <sup>18</sup>Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, Spain; <sup>19</sup>CHU Rennes, Rennes, France; <sup>20</sup>Hôtel Dieu, Université Paris 5, Paris, France; <sup>21</sup>Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain; <sup>22</sup>CHU Angers, Angers, France; <sup>23</sup>Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; and <sup>24</sup>Institut Jules Bordet, Brussels, Belgium



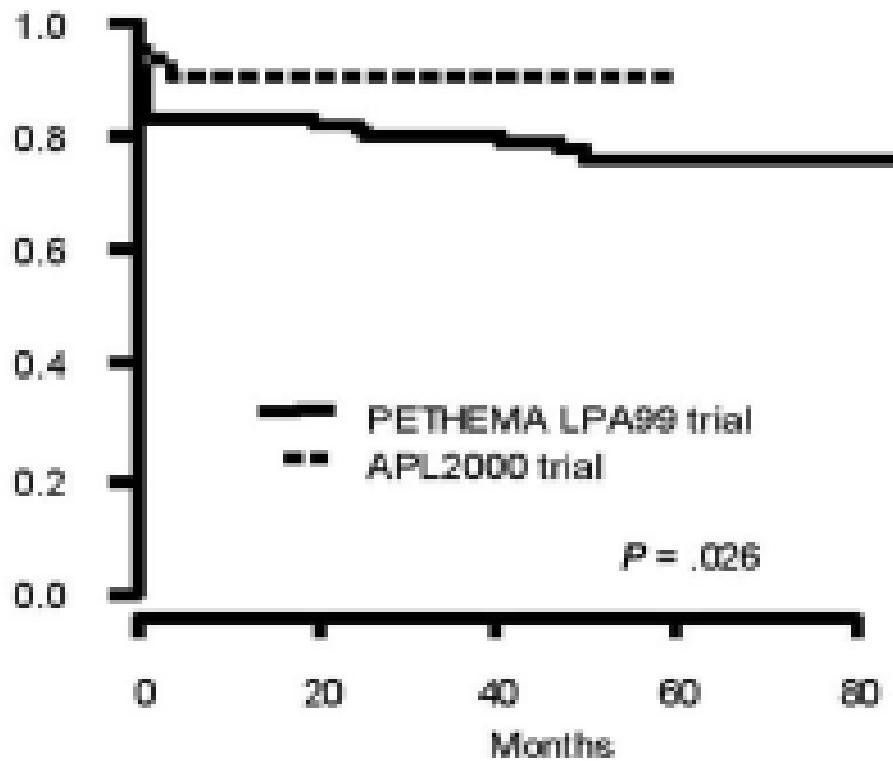
Ades, L. et al. Blood 2008;111:1078-1084

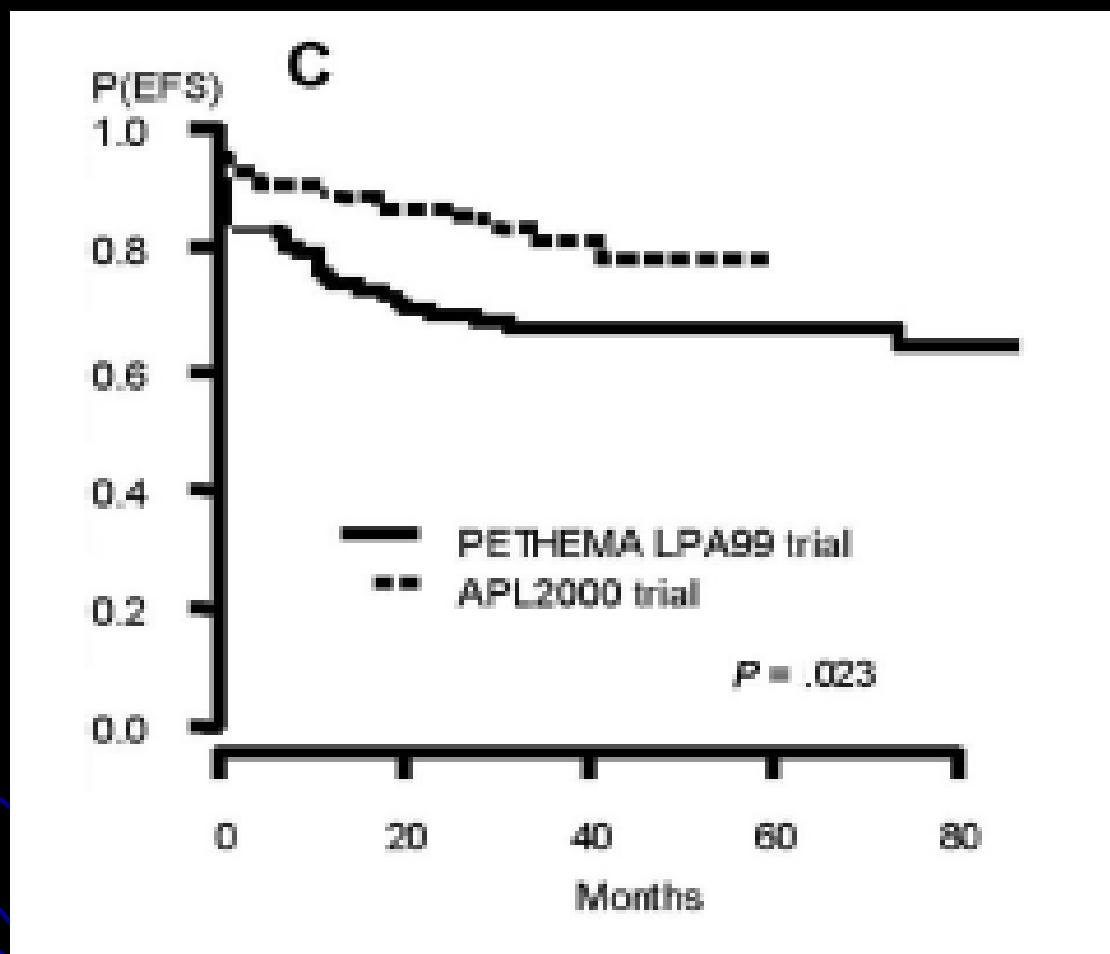
**Figure 3. Outcome of the patients (high-risk group) included in the joint analysis. (A) Cumulative incidence of relapse. (B) Overall survival. (C) Event-free survival.**



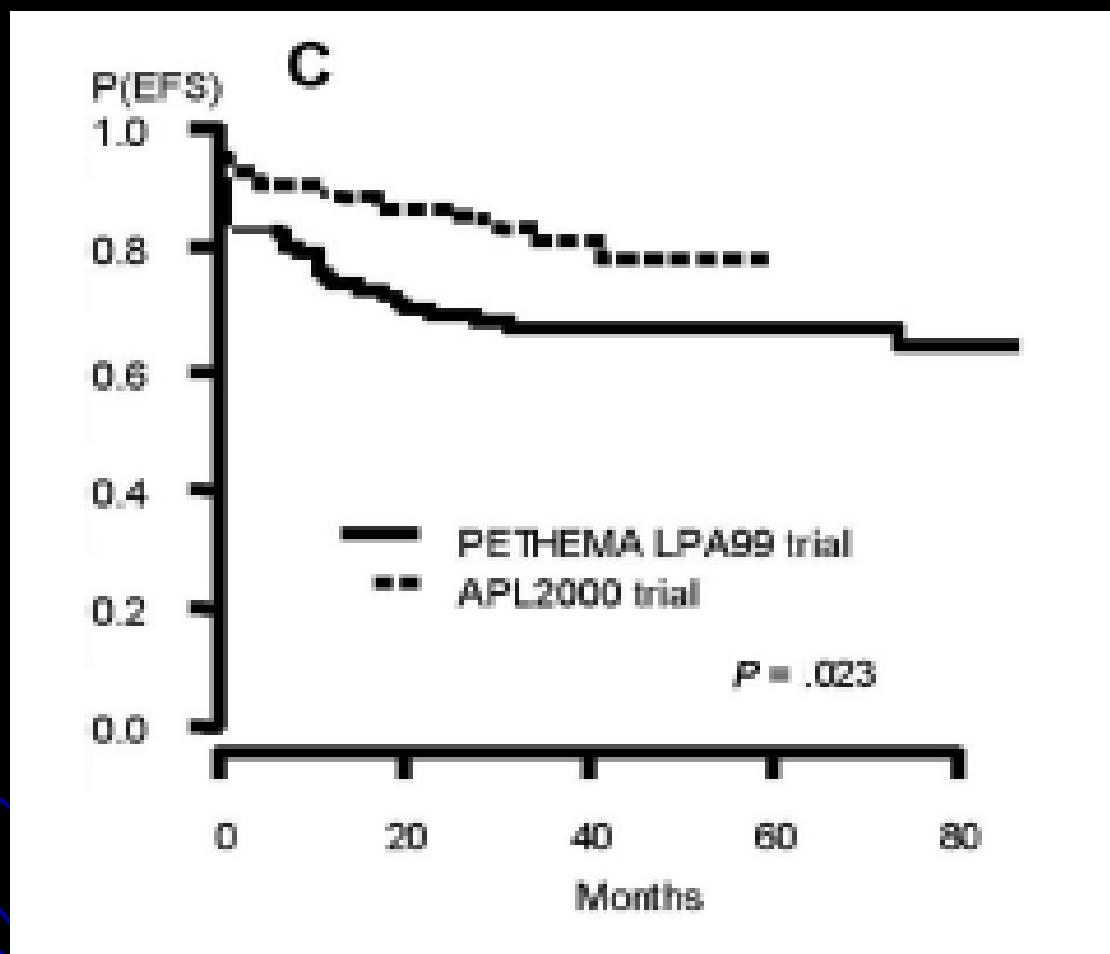
**B**

P(Survival)





Role de l'AraC pour le groupe HR



Role de l'AraC pour le groupe HR

# Conclusion

- Résultats encourageants
- Recul insuffisant
- Comment exploiter BMI pour la prévention des complications liées à l'ATRA?