

**RARe** : LAM avec réarrangement de *RAR* autre que *PML::RARA* : une étude du GFCH

**Coordonnateurs : Audrey BIDET – Emilie KLEIN**

## **CONTEXTE ET OBJECTIFS**

La leucémie aiguë promyélocytaire (LAP ou APL) est classiquement caractérisée par la translocation *PML::RARA* qui constitue l'anomalie principale et le principal facteur pronostique favorable lié à la sensibilité aux traitements par ATRA et ATO[1,2]. Toutefois, environ 2 % des patients présentent des formes dites APL-like liées à des réarrangements plus rares des gènes de la famille RAR (*RARr*)[3].

La majorité de ces cas correspond à des réarrangements de ***RARA*** avec un partenaire autre que *PML* (*ZBTB16/PLZF*, *NPM1*, *STAT5B*, *IRF2BP2*, *TBL1XR1*, *PRKAR1A*, *NUMA1*, etc.)[3], désormais reconnus par la classification OMS-HAEM5 comme des variants de translocation *RARA*. Le variant *ZBTB16::RARA* (anciennement *PLZF::RARA*), décrit dès 1993[4], incarne un prototype des variants APL [5] et montre une résistance marquée à l'ATRA/ATO, avec un pronostic moins favorable que les APL classiques.

Plus exceptionnellement, des réarrangements impliquant ***RARB (3p24.2)*** ou ***RARG (12q13.13)*** ont été décrits [3,6]. Bien que rares, les réarrangements de *RARB* ont été documentés, notamment le *TBL1XR1::RARB* dans plusieurs cas pédiatriques. Ces formes sont résistantes à l'ATRA mais répondent généralement à la chimiothérapie, avec une survie favorable à long terme (ex. : 5 patients vivants après médiane de 63 mois)[7]. Les cas impliquant *RARG* sont peut-être plus fréquents que ceux de *RARB*, tout en restant très rares [3,8]. Ils incluent des fusions comme *CPSF6::RARG*, *NUP98::RARG*, *PML::RARG*, *NPM1::RARG*, et *HNRNPC::RARG*. Ces formes se traduisent *a priori* par une résistance à l'ATRA et à l'ATO avec un fort taux de complications hémorragiques et une survie diminuée. Des rapports plus ponctuels évoquent des fusions tripartites (*X::RAR::X* ou *X::RAR::Y*) chez des APL atypiques, souvent non répondants à l'ATRA, ce qui révèle une complexité de la biologie du RAR encore mal connue [9,10].

Enfin Su et al. [11] rapportent le profil d'expression génétique de quatre cas de LAM APL like qui ne présentent pas la protéine de fusion *PML::RARA* classique ni d'autres transcrits chimériques RAR. À l'aide du transcriptome notamment, ils ont identifié de nouveaux transcrits chimériques non RAR tels que *KSR1-LGALS9*, *GPBP1L1-CCDC17*, *GLYCK-DNAH1*, *NUP98-HOXD8* et *CFD-GNA15*. Les auteurs n'ont pas réussi à démontrer que ces événements étaient drivers donc l'impact de ces événements variés sur la pathogénèse LAM APL like reste à déterminer.

Face à une suspicion clinique ou morphologique d'APL sans mise en évidence de *PML::RARA*, une caractérisation génétique approfondie est indispensable. Elle doit inclure :

- un caryotype conventionnel (CBA),
- une FISH avec sondes *RARA*, *RARB* et *RARG* (les 2 dernières n'étant pas commercialisées),
- et, idéalement, une analyse de type RNA-seq ou une cartographie génomique optique (OGM).

Ces entités partagent plusieurs caractéristiques :

- une sensibilité variable, voire une résistance, à l'ATRA/ATO,
- un risque élevé de coagulopathie et de complications hémorragiques,
- une hétérogénéité cytogénétique et moléculaire, avec des réponses thérapeutiques mal définies.

L'identification précoce de ces cas est donc cruciale afin d'orienter la prise en charge (initiation ou non d'ATRA en urgence, recours à une chimiothérapie conventionnelle, intégration éventuelle d'agents ciblés comme le vénétoclax).

Dans la littérature, les cas sont souvent rapportés sous forme de cas cliniques isolés ou de petites séries. Une série multicentrique donnerait une photographie plus complète et homogène et permettrait de préciser les critères diagnostiques, de documenter les réponses au traitement et d'élaborer un algorithme diagnostique APL-like sans *PML::RARA*.

Il s'agit d'une étude rétrospective (cas diagnostiqués à partir du 01/01/2010) et prospective (pendant la durée du recueil des cas), non interventionnelle, observationnelle et multicentrique.

### Objectif principal

- Décrire les caractéristiques morphologiques, cytogénétiques et moléculaires des LAM APL like : avec réarrangements *RARA* non *PML*, *RAR* non *RARA* et sans *RAR*.

### Objectifs secondaires

1. Cartographier les partenaires de fusion *RAR(A/B/G)* détectés.
2. Estimer la fréquence de ces réarrangements
3. Comparer les phénotypes ATRA-sensibles vs ATRA-résistants, estimer la fréquence des coagulopathies, des décès précoces (J30) et des complications (syndrome de différenciation).
4. Explorer les altérations moléculaires coopératrices et leur impact pronostique.

Optionnel : Dans le prolongement de ces objectifs, nous proposons d'intégrer des approches innovantes d'analyse unicellulaire multi-omique si le nombre et la nature des échantillons le permettent. La plateforme AVITI24 (Element Biosciences) permet en effet de combiner, à partir d'un même échantillon, le profil transcriptomique (scrNA-seq), l'expression protéique par anticorps marqués et des caractéristiques morphologiques issues d'imageries cellulaires haute résolution. L'application de cette technologie sur les cellules cryopréservées de la cohorte offrira une cartographie fine des blastes et de leur micro-environnement, qui pourra être corrélée à la sensibilité ou à la résistance à l'ATRA.

### CRITERES D'ELIGIBILITE

#### Inclusion (au moins une des critères)

1. Réarrangement de ***RARA* non *PML* ::*RARA* confirmé** quelque soit la technique (FISH, RT-PCR, RNA-seq, RT-MLPA, WGS (Sequoia/Auragen), OGM....) et quel que soit le partenaire.
2. Réarrangement *RARB* ou *RARG* **confirmé ou fortement suspecté sur les points de cassure** d'un remaniement vu au caryotype
3. **Suspicion cytologique APL-like** (hypergranulaire ou microgranulaire) et immunophénotype compatible (souvent CD34-/HLA-DR-/MPO+, CD33 fort), sans preuve de *PML::RARA* malgré tous les tests standards réalisés (Caryotype, FISH *PML* ::*RARA*, RT-PCR *PML*::*RARA* .

#### Exclusion

- Preuve formelle d'un *PML::RARA* classique.

- Matériel biologique insuffisant (absence de cellules congelées ou d'ARN) pour la caractérisation minimale si fusion RAR non identifiée. *A discuter au cas par cas si uniquement culot de caryotype et/ou ADN.*
- Absence de données minimales : Myélogramme, immunophénotypage, FISH *PML::RARA* ou *RARA* négatives (ou non contributives), info sur ATRA (oui ou non)

### PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

- Descriptif : médianes/IQR, pourcentages.
- Comparatifs exploratoires : Chi<sup>2</sup>/Fisher, Mann–Whitney/Kruskal–Wallis.
- Survie : Kaplan–Meier, log-rank ; modèles de Cox si effectifs suffisants.
- Prédicteurs d'ATRA-résistance : régression logistique multivariée (incluant partenaire de fusion, expression HLA-DR/CD34, coagulopathie, co-mutations).

### ORGANISATION

- CRF électronique
- Relecture centralisée :
  - Morphologie (panel d'images ou lame)
  - Immunophénotypage (CR)
  - Cytogénétique (revue en sous-groupe puis en groupe du GFCH, selon ISCN en vigueur)
- Biobanque : correspondance avec les CRB partenaires pour envoi de matériel
- **Analyses complémentaires selon nombre d'échantillons et budget obtenu :**
  - **FISH avec sondes *RARB* et *RARG* maison**
  - **OGM, RNA-Seq, multi-omique (plateforme Aviti 24)**

Considérations réglementaires/éthiques (France)

- Référence MR-004 (CNIL) avec procédure de non-opposition.
- Approbation : comité d'éthique CHU Bordeaux, conventions d'échange de matériel (MTA).

### CONTACTS

GFCH :

Audrey BIDEF / Emilie KLEIN

CHU Bordeaux

[audrey.bidet@chu-bordeaux.fr](mailto:audrey.bidet@chu-bordeaux.fr)

[emilie.klein@chu-bordeaux.fr](mailto:emilie.klein@chu-bordeaux.fr)

RELECTURES CYTOLOGIQUE ET IMMUNOPHENOTYPIQUE :

Aguirre Mimoun

[Aguirre.mimoun@chu-bordeaux.fr](mailto:Aguirre.mimoun@chu-bordeaux.fr)

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703–19.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka H-M, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140:1200–28.
3. Guarnera L, Ottone T, Fabiani E, Divona M, Savi A, Travaglini S, et al. Atypical Rearrangements in APL-Like Acute Myeloid Leukemias: Molecular Characterization and Prognosis. *Front Oncol*. 2022;12:871590.
4. Wang ZY, Chen Z, Huang W, Li XS, Lu JX, Huang LA, et al. Problems existing in differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia (APL) with all-trans retinoic acid (ATRA). *Blood Cells*. 1993;19:633–41; discussion 642-647.
5. Lechevalier N, Dulucq S, Bidet A. A case of acute promyelocytic leukaemia with unusual cytological features and a ZBTB16-RARA fusion gene. *Br J Haematol*. 2016;174:502.
6. Bidet A, Klein E. Chromoplexy and FNDC3B::RARB fusion: deciphering a rare case of PML::RARA-negative APL. *Blood*. 2025;145:1588.
7. Osumi T, Tsujimoto S-I, Tamura M, Uchiyama M, Nakabayashi K, Okamura K, et al. Recurrent RARB Translocations in Acute Promyelocytic Leukemia Lacking RARA Translocation. *Cancer Res*. 2018;78:4452–8.
8. Zhu H-H, Qin Y-Z, Zhang Z-L, Liu Y-J, Wen L-J, You MJ, et al. A global study for acute myeloid leukemia with RARG rearrangement. *Blood Adv*. 2023;7:2972–82.
9. Zhou X, Chen X, Chen J, Wen L, Zhang Z, Qin Y-Z, et al. Critical role of tripartite fusion and LBD truncation in certain RARA- and all RARG-related atypical APL. *Blood*. 2024;144:1471–85.
10. Chen X, Wang F, Zhang Y, Teng W, Cao P, Ma X, et al. A novel NPM1-RARG-NPM1 chimeric fusion in acute myeloid leukaemia resembling acute promyelocytic leukaemia but resistant to all-trans retinoic acid and arsenic trioxide. *Br J Cancer*. 2019;120:1023–5.
11. Su Z, Liu X, Zhang Y, Wang W, Li X, Yu J, et al. Transcriptional features of acute leukemia with promyelocytic differentiation lacking retinoic acid receptor rearrangements. *Haematologica*. 2023;108:3120–4.

## IDENTIFICATION DU PATIENT

**NOM** : 3 premières lettres du **nom**, 2 premières lettres du **prénom**    \_\_\_/\_\_\_

Age au diagnostic :

Sexe (M,F) :

## RENSEIGNEMENTS CLINICO-BIOLOGIQUES

- Antécédents (ATCD familiale d'hémopathie maligne/ ATCD personnel d'hémopathie /cancer solide / chimiothérapie / exposition toxique...)
- Clinique : signes hémorragiques...
- Hémostase : plaquettes, TP/TCA, fibrinogène, D-dimères, score de CIVD.
- Hémogramme : (joindre CR) leucocytes, Hb, plaquettes, blastes
- Morphologie : (joindre CR) description standardisée (microgranulaire vs hypergranulaire, fagots d'Auer, noyaux bilobés), photothèque optionnelle
- Immunophénotype : (joindre CR) panel détaillé (CD34, HLA-DR, MPO, CD13, CD33, CD117, CD64, CD2, CD9, etc.)
- Cytogénétique : (joindre CR) caryotype selon ISCN en vigueur, anomalies associées, FISH (RARA, RARB, RARG, PML voire FISH ciblée si partenaire connu)
- OGM : (joindre CR) fait (oui/non), pipeline utilisé : résultat :
- Biologie moléculaire : (joindre CR)
  - RT-PCR qualitative pour *PML::RARA* (au moins 3 isoformes : bcr1, 2 et 3)
  - RNA-seq si dispo,
  - Panel mutationnel myéloïde
- Stockage :
  - Matériel disponible :
    - culot de cytogénétique (oui/non)
    - ADN
    - ARN
    - Cellules congelées en DMSO
    - Cellules congelées pour OGM

## DONNEES THERAPEUTIQUES

- ATRA/ATO :
  - décision ATRA d'emblée (oui/non, délai).
  - schémas, réponse de différenciation à J7/J14, syndrome de différenciation.
- Chimiothérapie : anthracyclines, cytarabine, idarubicine, arsenic, venetoclax, intensité, phases (induction, consolidation, entretien).
- Support : transfusion, fibrinogène, anticoagulants....

## REPONSE ET SUIVI

- Réponse hématologique : CR/CRi, échec primaire, décès précoce (J30), rechute.
- MRD : qPCR si transcrit suivi
- Survie : EFS, OS, durée de réponse.