

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**DEFICIT ACQUIS EN FACTEUR V AU COURS DU
TRAITEMENT D'ENTRETIEN DES LEUCEMIES
AIGUES LYMPHOBLASTIQUES DE L'ENFANT**

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : 2022

Présenté par :

- ZERROUKI ABBES
- LAROUCI CHAMSSDINE
- SAMI MOHAMED
- **Devant le jury :**
- **Présidente :** Benhamida.S « Maître assistante en pharmacologie CHU BLIDA ».
- **Examinatrice :** Ait Sadi.N « Assistante en pédiatrie CHU BLIDA ».
- **Encadreur :** Haddad.N « Maître de conférence classe B en Hémobiologie CHU BLIDA »

Remerciements :

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.

Nous tenons à remercier notre encadreur Dr Haddad, son précieux conseil, disponibilité et son aide durant toute la période du travail.

Au membres du jury, vous nous faites l'honneur de juger notre travail.

Nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Merci aux parents, proches et amis de nous avoir soutenues tout au long de notre parcours.

Dédicace

Merci dieu pour de nous avoir permis de réaliser et de faire ces études.

Je dédie ce modeste travail: à mes chères parents qui m'ont soutenues depuis l'enfance, ma chère maman (Bengrab.D) et mon cher père (Djamel) , merci pour toute leur tendresse et ses sacrifices.

A mes petites sœurs et mon petit frères (Zaid).

A mes deux amis, collègues et partenaires du cursus Mohamed et chamssdine.

Et a mes chères amis Yasser, Adnan, Chouaib et Walid.

Abbes.

Dédicace

A ma Chère Mère Naima

A mon Père Laid

Dont le mérite, les sacrifices et les qualités humaines
m'ont permis de vivre ce jour.

A mon Frère et ma sœur :Rayen et Nour el yakine

A ma chère tante Salima et ces deux anges Aymen et
Moncef ,et leur père mayouf, pour leurs encouragements
permanents, et leur soutien moral.

A tous mes chers amis : abess,Sami, ilyes,yahya ,fares

Et a mes chères collègues : dr.dahbi youssri,dr.marwa diad,
mounir,abdellah et youness.

Chamsse dine.

Dédicace

A mes chers parents ,mon père abdelkader et ma mère kafia, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

A mes chères sœurs imen et nassima pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

A les deux anges de ma chère frangine ,Adlen et hichem.

Et a mes chères collègues : atman, alaa, isam, ishak, hacen, madjid, abdeldjalil .

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,

Merci d'être toujours là pour moi.

Mohammed.

Table des matières

INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE	2
1 LEUCEMIES AIGÛES LYMPHOBLASTIQUES :.....	3
1.1 DEFINITION:	3
1.2 EPIDEMIOLOGIE :	3
1.3 MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE :	4
1.4 SIGNES CLINIQUES :	4
1.5 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :	5
1.5.1 <i>Hémogramme</i> :	5
1.5.2 <i>Myélogramme</i> :.....	6
1.5.3 <i>Cytochimie</i> :	6
1.5.4 <i>Immunophynotypage</i> :	6
1.6 CLASSIFICATION :	6
1.6.1 <i>Classification cytomorphologique FAB</i> :	7
1.6.2 <i>Classification immunologique EGIL</i> :.....	8
1.6.3 <i>Classification de l'OMS</i> :	10
1.6.3.1 Classification de l'OMS 2008 :	10
1.6.3.2 Classification de l'OMS 2016 :	11
1.7 LES FACTEURS PRONOSTIC :	11
1.8 TRAITEMENT DE LA LAL DE L'ENFANT :	12
2 TRAITEMENT D'ENTRETIEN DE LAL :	13
2.1 6-MERCAPTOPYRINE :	13
2.1.1 <i>Mécanisme d'action</i> :	13
2.1.2 <i>Métabolisme</i> :	14
2.2 METHOTREXATE :	15
2.2.1 <i>Mécanisme d'action</i> :	15
2.2.2 <i>Métabolisme</i> :	16
3 HEMOSTASE	16
3.1 GENERALITES:	16
3.2 COAGULATION PLASMATIQUE :	16
3.2.1 <i>Définition</i> :	16
3.2.2 <i>Mécanisme de coagulation</i> :	17

3.2.3	<i>Exploration de la coagulation plasmatique</i> :.....	19
3.2.3.1	Les tests d'exploration :.....	20
3.2.3.2	Les tests globaux de coagulation :.....	20
3.2.4	<i>Interprétation des anomalies des tests de coagulation</i> :.....	21
4	TROUBLES DE L'HEMOSTASE ET LEUCEMIE AIGUË :.....	22
4.1	ANOMALIES INDUITES PAR CETTE MALADIE :	22
4.2	ANOMALIES INDUITES PAR LA CHIMIOOTHERAPIE :	22
4.2.1	<i>L'effet de la L-asparaginase sur l'hémostase</i> :.....	22
4.2.2	<i>La corticothérapie</i> :.....	23
4.2.3	<i>Le méthotrexate, la vincristine et la daunorubicine</i> :.....	23
5	DEFICIT EN FACTEUR V :	24
	PARTIE PRATIQUE	25
6	PATIENTS ET METHODES :	26
6.1	PATIENTS :	26
6.2	METHODES :	26
7	RESULTATS :.....	29
7.1	DIAGNOSTIC DE LA LEUCEMIE AIGUE :	29
7.2	TRAITEMENT REÇU :	31
7.3	TROUBLES DE L'HEMOSTASE AU COURS DU TRAITEMENT D'ENTRETIEN :.....	31
7.3.1	<i>Diagnostic du déficit en FV</i> :.....	31
7.3.2	<i>Diagnostic étiologique du déficit en FV</i> :.....	32
7.4	IMPUTABILITE MEDICAMENTEUSE :.....	35
7.4.1	<i>L'algorithme de Naranjo : Résultats de notre patient pour le médicament 6-MP</i> :.....	35
7.4.2	<i>La méthode française d'imputabilité : résultats de notre patient pour le médicament 6-MP</i> :.....	37
8	DISCUSSION :.....	40
8.1	CRITIQUE DES RESULTATS :	40
8.2	COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE :	40
8.3	RECHERCHE D'UN MECANISME D'ACTION :.....	41
	CONCLUSION	43
	BIBLIOGRAPHIE	45
	RÉSUMÉ	52

Liste des tableaux

Tableau I:La classification cytomorphologique(FAB)de LAL -----	8
Tableau II:La classification immunologique de LAL-B-----	9
Tableau III:La classification immunologique de LAB-T-----	10
Tableau V:Les facteurs de coagulation-----	17
Tableau VI:Résultat du l'hémogramme du patient atteint d'une LAL-----	29
Tableau VII:Calendrier de chimiothérapie du patient -----	31
Tableau VIII:Résultat du bilan de coagulation du patient atteint d'une LAL -----	32
Tableau IX:Résultat du bilan des facteurs de coagulation du patient -----	32
Tableau X:Enquête familiale du patient-----	33
Tableau XI: Bilan de controle du patient atteint d'une LAL -----	34

Liste des figures

Figure 1: Répartition des différents cancers chez l'enfant -----	3
Figure 2: Schéma montrant le métabolisme de la 6-MP -----	15
Figure 3: Schéma de la cascade de la coagulation sanguine -----	19
Figure 5: Imputabilité médicamenteuse ; Algorithme de Naranjo -----	26
Figure 6: La méthode française d'imputabilité -----	27

Liste des abréviations

ALAT : alanine aminotransférase
AZA : azathioprine
CALLA : Common acute lymphoblastic leukemia antigen (antigène commun des LAL)
CD : cluster of differentiation
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée
CMV : cytomégalovirus
CPA : culot plaquettaire d'aphérèse
EGIL : European Group for the Immunological characterization of Leukemias
EBV : Epstein-Bar virus
FAB : (classification) franco-américano-britannique
FDA : Food and Drug Administration
Fg : fibrinogène
Hb : hémoglobine
ITPA : inosine triphosphate phosphatase
L-aspa : L-asparaginase
LA : leucémie aiguë
LAL : leucémie aiguë lymphoblastique
LCR : liquide céphalo-rachidien
LDH : lactate déshydrogénase
6-MP : 6-mercaptopurine
MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MTT : 1-méthyltétrazole-5-thiol
MTX : méthotrexate
NFS : numération formule sanguine

NGF : nerve growth factor ou facteur de croissance neurale
NOR : nerve growth factor
OCD : ornithine décarboxylase
PDF : produits de dégradation de la fibrine
PFC : plasma frais congelé
PNN : polynucléaires neutrophiles
TCA : temps de céphaline avec activateur
TP : taux de prothrombine
TQ : temps de Quick
TPMT : thiopurine S-méthyl transférase

Introduction

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des proliférations malignes monoclonales envahissant la moelle osseuse, développées à partir de cellules lymphoïdes bloquées à un stade précoce de la différenciation cellulaire et incapables de maturation terminale. Il en résulte la survenue d'un tableau clinico-biologique d'insuffisance médullaire. [1]

Les leucémies aiguës sont les plus fréquentes des maladies malignes de l'enfant : elles représentent environ un tiers de ces affections au cours de 15 premières années de la vie. Trois quarts des leucémies de l'enfant sont aiguës et lymphoblastiques. [2].

Le protocole de chimiothérapie des LAL comporte généralement une phase dite intensive qui dure entre 6 et 9 mois, suivie d'un traitement d'entretien pendant jusqu'à 3 ans pour éviter les rechutes. Ce dernier comporte la prise orale journalière de 6-mercaptopurine (6 MP), et la prise orale hebdomadaire de méthotrexate (MTX). [3,4]

Les effets secondaires de la 6-MP sont corrélés aux concentrations de ses différents métabolites, et dépendent de polymorphisme génétiques des enzymes impliquées dans son métabolisme.

Les patients atteints de leucémie aiguë développent fréquemment une thrombocytopénie et des complications hémostatiques dues à des facteurs tels que la coagulopathie [5].

Le facteur V est un facteur de la coagulation, une protéine pivot de l'hémostase, il a un rôle crucial dans la voie procoagulante et anticoagulante. Son déficience est une urgence médicale. [6]

L'objectif de ce travail est d'étudier l'imputabilité du traitement d'entretien de la LAL ; le 6-Mercaptopurine et le méthotrexate sur le déficit en facteur V chez un enfant atteint de cette maladie, hospitalisé au niveau du service de pédiatrie du CHU de Blida.

Partie théorique

1 Leucémies aigües lymphoblastiques :

1.1 Définition:

Les leucémies aigües lymphoblastiques (LAL) sont des proliférations clonales développées à partir d'une cellule lymphoïde bloquée à un stade précoce de sa différenciation : Lymphoblaste. [7, 8]

Les lymphoblastes envahissent la MO et inhibent la différenciation de progéniteurs hématopoïétiques normaux. [11,12]

Le caractère aigu de la leucémie est défini par le potentiel évolutif rapide des symptômes et les perturbations biologiques de la maladie (en quelques semaines), mais aussi par l'aspect rapidement létal de cette pathologie via les troubles engendrés en l'absence d'une prise en charge efficace et appropriée. [9 ,10, 13,14]

1.2 Epidémiologie :

En pédiatrie, les leucémies aigües représentent un tiers des cancers de l'enfant, ils sont en grande majorité des LAL (82%).[15][16]

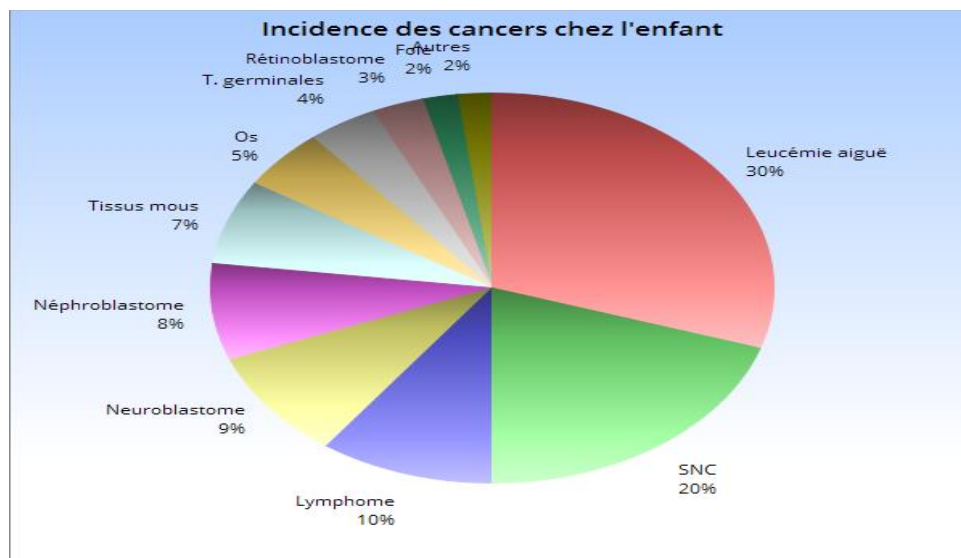


Figure 1: Répartition des différents cancers chez l'enfant[14]

La distribution des LAL, qui varie en fonction de l'âge, est bimodale, avec une incidence de 7-8 cas pour 100 000 âgés de 1 à 4 ans, puis une décroissance pendant la fin de l'enfance, l'adolescence et le début de l'âge adulte. [18]

Cette affection s'observe plus fréquemment chez les garçons que chez les filles avec un sex-ratio de 1,2 pour les LAL-B et atteint 4 pour les LAL-T . [19]

L'étiologie de la leucémie reste inconnue mais de nombreux facteurs de risques ont pu être identifiés avec notamment :

- Une exposition au benzène , au tabac et pesticide [20]
- Les radiations ionisantes, les radiographies.
- Les infections à certains virus potentiellement oncogènes
- Les anomalies génétiques : syndrome de Li-Fraumeni, trisomie 21, maladie de Fanconi
- Les risques iatrogènes avec notamment les chimiothérapies anticancéreuses . [21]

1.3 Mécanisme Physiopathologique :

Comme tout processus cancéreux, l'initiation de la leucémogénèse résulte soit d'une accumulation de mutations qui activent des proto-oncogènes soit d'une inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs. [22,23]

Par conséquent, les cellules blastiques prolifèrent en perdant un potentiel de différenciation : Elles envahissent la moelle osseuse entraînant une insuffisance médullaire traduite par une anémie, une leuco-neutropénie et une thrombopénie.

Secondairement, les blastes passent dans la circulation sanguine et envahissent les organes lymphoïdes secondaires : ganglions, foie, rate définissant le syndrome tumoral.

1.4 Signes cliniques :

L'expression clinique de la maladie peut comporter plusieurs signes notamment des signes d'insuffisance médullaire secondaire aux cytopénies, mais également d'infiltration tumorale [23].

1)- Signes de l'insuffisance médullaire : Elle se caractérise par : [24]

-Syndrome anémique : Paleur cutanéomuqueuse, vertiges, dyspnée d'effort, palpitation, fatigue et asthénie.

-Syndrome infectieux : Ce syndrome se manifeste par une fièvre modérée avec ou sans foyer cliniquement décelable.

-Syndrome hémorragique :

- Purpura pétéchial, ecchymotique
- Hémorragies muqueuses : épistaxis, gingivorragies
- Hémorragies graves qui met en jeu le pronostic fonctionnel

(oculaire, sd de Volkman, plexus brachial), ou le pronostic vital (hémorragies cérébrales, pulmonaire ou digestives).

2)- Signes de l'infiltration tumorale : Les infiltrations blastiques sont responsables du syndrome tumoral. Il peut se manifester par : Splénomégalie, adénopathies superficielles et profondes, hépatomégalie, infiltration parenchymateuse accompagnée d'atteinte fonctionnelle (foie, reins, tractus gastro-intestinal, testicules), et douleurs osseuses.

-un syndrome d'hyperviscosité : Seules les formes très hyper leucocytaires peuvent donner un syndrome de leucostase. IL est responsable des troubles de la microcirculation et de perfusion tissulaire.

La leucostase pulmonaire comporte une défaillance respiratoire aiguë avec un œdème pulmonaire lésionnel.

La leucostase cérébrale génère une anoxie cérébrale: des troubles de la conscience, convulsions, ataxie, nystagmus, troubles sensoriels.

1.5 Diagnostic biologique :

Les critères diagnostiques reposent sur la morphologie des cellules au microscope, la cytochimie et l'immunophénotypage des blastes.

1.5.1 Hémogramme :

L'hémogramme ou NFS permet d'évaluer la quantité et la qualité des trois lignées sanguines.

C'est l'examen de première intention, il permet de mettre en évidence la cytopénie. [25]

- une anémie normo ou macrocytaire non régénérative(Hb : Médiane de 7,5 g/dl [LAL-B] et de 9 g/dl [LAL-T]).
- une thrombopénie.

▪ leucocytose variable, allant d'une leucopénie plus ou moins profonde avec neutropénie à une franche hyperleucocytose pouvant dépasser 100 G/L.

En cas d'anomalie quantitative ou qualitative détectée par l'automate, une étude morphologique du **frottis sanguin** est indispensable, montre la présence dans la majorité des cas des blastes circulants de morphologie lymphoïde avec un pourcentage variable. [26]

1.5.2 Myélogramme:

-Indispensable pour établir le diagnostic de leucémie aigue.

-Par ponction de moelle osseuse au niveau de la crête iliaque chez l'enfant.

- Le myélogramme va montrer de façon constante, un envahissement par des cellules leucémiques. [27]

- La moelle est riche et infiltrée par plus de 20% de blastes (en pratique souvent plus de 90% de blastes). Les blastes sont généralement de taille petite à moyenne, avec un haut rapport nucléocytoplasmique et dépourvus de granulation. [28]

1.5.3 Cytochimie :

La réaction la plus rapide et la plus informative est celle de myéloperoxydases. Sa positivité (> ou égale 3% des blastes présentant une réactivité) permet de confirmer l'origine myéloïde des blastes [29,30].

L'intérêt de la cytochimie est mineur par rapport à l'immunophénotypage qui confirme l'appartenance à la lignée lymphoïde [28].

1.5.4 Immunophénotypage :

L'immunophénotypage est un complément indispensable afin de confirmer la lignée cellulaire impliquée dans la LAL. Il est réalisé grâce à la cytométrie de flux. Les antigènes de différenciation membranaires sont recherchés.

Cet examen permet de déterminer à quel stade les blastes sont bloqués et d'évaluer leur niveau de différenciation ainsi que de déterminer s'il s'agit d'une LAL de lignée B ou T. [28]

1.6 Classification :

La classification des LAL est basée sur une combinaison de critères morphologiques, immunophénotypiques et cytogénétiques.

1.6.1 Classification cytomorphologique FAB:

La classification franco-américaino-britannique (FAB) distingue trois catégories de LAL, appelées L1, L2 et L3 selon l'aspect morphologique des blastes dans le sang et la moelle osseuse.

Dans la forme L1, les lymphocytes sont de petite taille, ont un noyau arrondi, un cytoplasme réduit et un ou plusieurs nucléolées à peine visibles.

Dans la variété L2, la taille des cellules est variable, le cytoplasme plus abondant, les noyaux parfois irréguliers et les nucléoles plus apparents, tandis que la variété L3 est caractérisée par des cellules de grande taille, au cytoplasme abondant, intensément basophile, au noyau arrondi contenant un nucléole bien visible. La forme L1 est plutôt l'apanage des jeunes enfants tandis que la forme L2 est celle habituellement observée chez l'adulte.

La variété L3 est une entité morphologique, immunologique et génétique bien individualisée dans les classifications les plus récentes. [32].

Tableau I:La classification cytomorphologique(FAB)de LAL

	L1	L2	L3
Taille cellule	Petite, dispersée, fine	Grande, hétérogène	Grande, homogène
Chromatine	Homogène	Variable	Variable
Noyau	Régulier, rond	Irrégulier, encoché	Régulier, rond ou ovale
Nucléole	0 ou 1, petit	1 ou +, volumineux	1 ou +, volumineux
Rapport N/C	Elevé	Moins élevé	Moyen
Basophilie	Faible	Variable, parfois intense	Très intense
Vacuoles	Présence variable	Présence variable	Présentes et volumineuses

1.6.2 Classification immunologique EGIL:

Dans la classification EGIL, on a 4 sous-groupes de LAL-B et 4 sous-groupes de LAL-T :

- La LAL-B peut être subdivisée en quatre groupes en fonction de l'expression des antigènes de différenciation des lymphocytes B (HLA-DR, TdT, CD34, CD19, CD10, CD20 et immunoglobulines cytoplasmiques et de surface).

Le stade le plus immature (début de cellules pro-B) est caractérisé par l'expression HLA-DR, TdT, CD34, CD19 et l'absence de CD10.

Le deuxième stade de l'antigène LAL commun (CALLA) est caractérisé par l'expression de CD20 et CD10 en plus de tous les marqueurs précédents.

Le troisième stade (pré-B) est caractérisé par l'expression de l'immunoglobuline cytoplasmique en plus des marqueurs précédents [28].

La cellule de stade la plus mature est caractérisée par l'expression des marqueurs précédents, avec perte de TdT et de CD34 et par l'expression de l'immunoglobuline de surface (voir tableau II). [32]

- La LAL-T est en outre subdivisée en quatre groupes sur la base de stades de maturation des thymocytes et d'expression des antigènes.

-Les précurseurs précoces des lymphocytes T expriment CD7, TdT variable et CD34.

-Les thymocytes immatures expriment CD7, TdT, CD5, CD38, CD2, CD3 cytoplasmique et CD34 variable.

-Les thymocytes communs expriment CD1a, CD7, TdT, CD5, CD38, CD2, CD4 et CD8.

-Les thymocytes matures expriment CD7, TdT variable, CD5, CD38, CD2, CD3 et CD4 ou CD8 (voir tableau III). [33]

Tableau II:La classification immunologique de LAL-B

Lignée B				
	cCD79a, CD19, cyt/m CD22	CD10	cIgM	IgS
B-I (pro-B)	+	-	-	-
B-II (commune)	+	+	-	-
B-III (pré-B)	+	+	+	-
B-IV (mûre)	+	+	+	+

Cyt/m CD22 : CD22 intracytoplasmique ou membranaire ; cIgM : immunoglobuline M ; IgS : immunoglobuline de surface (membranaire).

Tableau III:La classification immunologique de LAB-T

Lignée T					
	cCD3	CD7	CD2, CD5, CD8	CD1a	sCD3/CD1a-
T-I (pro-T)	+	+	-	-	-
T-II (pré-T)	+	+	+	-	-
T-III (corticale)	+	+	+	+	-
T-IV (mûre)	+	+	+	+	+

cCD3 : CD3 intracytoplasmique : sCD3 : CD3 de surface

1.6.3 Classification de l'OMS :

Le but de la nouvelle classification des leucémies aiguës proposé par l'OMS est d'intégrer aux données morphologiques et immunophénotypiques déjà utilisées dans les précédentes classifications des groupes FAB et EGIL, des données génétiques et cliniques. [34]

1.6.3.1 Classification de l'OMS 2008 :

Les LAL sont classées par l'OMS selon leur nature B ou T définie par l'immunophénotypage et en tenant compte, pour les LAL B, d'anomalies cytogénétiques ou moléculaires récurrentes. Parmi ces anomalies, une des plus informatives est la présence d'un transcrit BCR ABL, plus fréquemment observé chez l'adulte que chez l'enfant, qui relève d'une thérapie ciblée. [35]

● **Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B (sans autre précision).**

● **Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B avec anomalies cytogénétique récurrentes.**

- T (9 ; 22) (q34 ; q11.2).

- T (5 ; 11q23) ; réarrangement MLL.

- T (12 ; 21) (p13 ; q22) ; TEL-AML1 (ETV6-RUNX1).

- Avec hyperdiploïdie.

- Avec hypodiploïdie (LAL hypodiploïdie).
- T (5 ; 14) (q31 ; q32) ; IL3-IGH.
- T (1 ; 19) (q23 ; p13.3) ; E2A-PBX1.

● **Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique T.** [35]

1.6.3.2 Classification de l’OMS 2016 :

La même classification que l’OMS 2008, ils ont rajouter :

● **LAL de type B avec anomalies génétiques récurrentes**

- Entité provisoire : LAL-B de type BCR-ABL1-like.
- Entité provisoire : LAL-B avec Iamp21.

● **LAL de type B sans spécification particulière.**

● **LAL de type T**

- Entité provisoire : LAL à précurseurs T précoces (early T-cell precursor, ETP) [36]

1.7 Les facteurs pronostic :

Une identification précise des facteurs pronostiques et la stratification des risques est nécessaire pour la sélection des schémas thérapeutiques appropriés et l'évaluation de l'éligibilité allogreffe de cellules hématopoïétiques.

Un très grand nombre de facteurs de pronostic ont été décrits au fil des protocoles mais l'impact clinique de la plupart d'entre eux a été « gommé » par l'efficacité des chimiothérapies modernes. Les facteurs de pronostic qui gardent actuellement une signification sont : l'âge au diagnostic, la leucocytose initiale, le phénotype T, le type d'anomalie génétique et la rapidité de la réponse au traitement.

Le groupe à risque standard regroupe les enfants âgés de 1 à 9,99 ans dont la leucocytose initiale ne dépasse pas 50 giga/l. Ce groupe standard correspond à deux tiers des patients. Le groupe à risque élevé concerne un tiers des patients, soit parce qu'ils sont âgés de 10 ans ou plus, soit parce que la leucocytose initiale est supérieure ou égale à 50 giga/l. Cette classification est actuellement utilisée dans la plupart des protocoles comme charpente des choix thérapeutiques. (Tableau IV) [43]

Tableau IV : Les facteurs pronostiques de la LAL

	Facteurs de bon pronostic	Facteurs de mauvais pronostic
Age	1 ans à <10 ans	< 1 ans ou > 10 ans
Sexe	Femelle	Male
Race et ethnique	Blanc, asiatique	Noir, hispanique
Envahissement du SNC	Non	Oui
La leucocytose initiale	LAL B : <50 G/L LAL T : <100 G/L	LAL B : ≥ 50 G/L LAL T : ≥ 100 G/L
Immunophénotypage	Lignée B	Lignée T
Cytogénétique	Hyperdiploïdie, ETV6–RUNX, TCF3–PBX1 et trisomie des chromosomes 4, 10 ou 17	Hypodiploïdie, BCR-ABL1 chromosome Philadelphie positif, Réarrangements MLL, TCF3–HLF et caryotype complexe (≥5 anomalies chromosomiques)
Caractéristique génomiques	Réarrangement DUX4 (suppression ERG)	Délétions ou mutations IKZF1, de type chromosome Philadelphie , réarrangement-MEF2D
Réponse au traitement : Maladie résiduelle minimale	Maladie résiduelle minimale faible (<10 ⁻³ cellules nucléées) ou indétectables	Persistance d'une maladie résiduelle minimale (≥10 ⁻³ cellules nucléées) ; plus cette valeur est élevée, plus le pronostic est mauvais

1.8 Traitement de la LAL de l'enfant :

Le traitement de la LAL est basé sur la chimiothérapie, c'est-à-dire sur l'administration de médicaments qui ont la capacité de tuer les cellules tumorales.

Le traitement actuel des LAL de l'enfant comprend quatre phases majeures :

- Une phase d'induction : elle dure 4 ou 5 semaines, selon l'existence ou non d'une préphase corticoïde. L'objectif principal est d'obtenir une rémission complète cytologique avec maladie résiduelle faible en fin d'induction. Il permet également de tester la rapidité de réponse initiale à la chimiothérapie. La chimiothérapie comporte l'association de vincristine, d'une anthracycline, d'asparaginase et de corticoïdes.

- Une phase de consolidation : Elle a pour objectif de maintenir une intensité de chimiothérapie élevée pendant les 4 semaines qui suivent la fin de l'induction. Elle peut comporter diverses associations d'aracytine, d'étoposide, de 6-mercaptopurine et decyclophosphamide.
- Une ou deux phases d'intensification : 21 à 18 semaines après la rémission complète. Elle consiste à reprendre, chez les enfants en rémission complète de leur maladie, une chimiothérapie intensive en utilisant de nouveau les médicaments de l'induction et de la consolidation.
- Un traitement d'entretien : Il dure de 18 mois à 2 ans et comporte la prise orale journalière de 6-mercaptopurine, et la prise orale hebdomadaire de méthotrexate [41].

2 Traitement d'entretien de LAL :

A la fin de l'induction et de la consolidation, les patients reçoivent une phase d'entretien de 18 mois à 2 ans consistant en une chimiothérapie de faible intensité conçue pour éliminer toute charge de cellules leucémiques résiduelles. Le méthotrexate hebdomadaire à faible dose et le 6-mercaptopurine par voie orale quotidienne forme l'épine dorsale de la plupart des régimes continus. [37]

2.1 6-mercaptopurine :

La 6-MP est une prodrogue inactive, analogue des purines, agissant comme un faux nucléotide, inhibant la biosynthèse des nucléotides normaux et leur incorporation à l'ADN (antimétabolite).

2.1.1 Mécanisme d'action :

Il agit comme antagoniste de la purine, mais nécessite une absorption cellulaire et un anabolisme intracellulaire en nucléotides thioguanines pour développer une cytotoxicité.

Les métabolites de la 6-mercaptopurine inhibent la synthèse de novo de la purine et les interconversions entre les nucléotides puriques. Les nucléotides thioguanidiques sont également incorporés dans les acides nucléiques, ce qui contribue aux effets cytotoxiques du principe actif. [38]

2.1.2 Métabolisme:

La 6-MP est métabolisée selon trois voies enzymatiques compétitives :

- La première voie fait intervenir la xanthine oxydase (XO) et conduit à l'acide thiourique (ATU), métabolite inactif qui sera excrété dans les urines.

-La seconde voie, sous la dépendance de la TPMT, permet la conversion de la 6-MP en 6-méthylmercaptapurine (6- meMP), un métabolite inactif, en utilisant la S- adénosyl Lméthionine (SAM) comme donneur de méthyle.

-La troisième voie, sous la dépendance initiale de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT), conduit, après plusieurs transformations enzymatiques, à la formation des 6-thioguanosine nucléotides (6-TGN), métabolites actifs de l'AZA. La 6-MP, sous l'action de l'HGPRT, est d'abord convertie en 6-thioinosine monophosphate (6-TIMP), puis en 6-thioxanthine monophosphate (6-TXMP), elle-même métabolisée en 6-thioguanosine monophosphate (6-TGMP). La transformation du 6-TIMP en 6-TGMP fait intervenir l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), puis la guanosine monophosphate synthétase (GMPS). La 6-TGMP est à l'origine de la formation, via l'intervention de kinases et de réductases, des nucléotides pharmacologiquement actifs (ou 6-TGN) que sont la 6-thioguanosine triphosphate (6-TGTP) et sa forme désoxy (6-dTGTP). La 6-TIMP est également substrat de la TPMT, qui la transforme en 6-méthyl-thioinosine monophosphate ou 6- meTIMP, elle-même convertie via des kinases en 6-méthyl-thioinosine diphosphate (6- meTIDP), puis triphosphate (6- meTITP), puissant inhibiteur de la synthèse des purines, contribuant ainsi à l'effet cytotoxique de la 6-MP par un mécanisme différent de celui des 6-TGN. Les métabolites 6- meTIMP, 6- meTIDP et 6- meTITP sont désignés collectivement sous le terme 6- MMP(R) (6-Méthyl Mercaptopurine Ribonucléotides). [39]

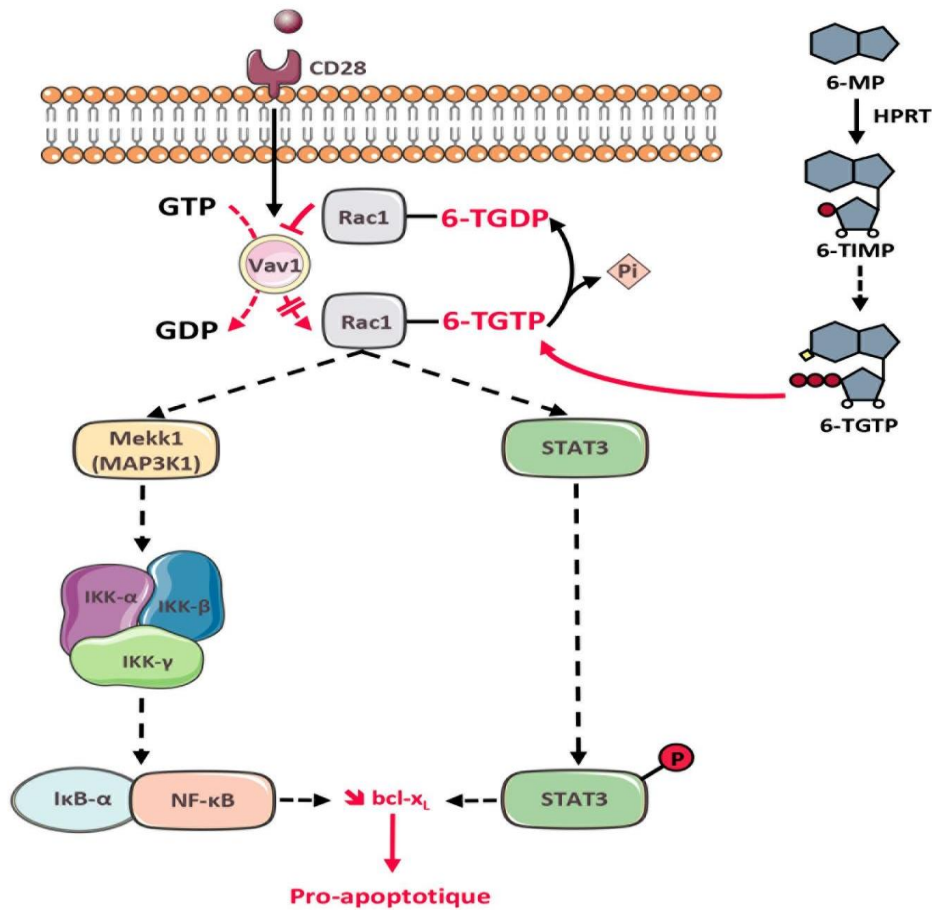


Figure 2: Schéma montrant la métabolisme de la 6-MP

[39].

2.2 Methotrexate :

2.2.1 Mécanisme d'action :

l'acide -4-amino-10-méthylfolique. C'est un antimétabolite et cytostatique. Il agit en inhibant une enzyme la dihydrofolate réductase qui a un rôle dans le métabolisme de l'acide folique. Il s'administre par voie orale, intraveineuse, intrathécale ou intramusculaire. il présente de nombreux effets indésirables, notamment une aplasie, des mucites, des nausées et vomissements. [40]

2.2.2 Métabolisme:

À faible dose, le méthotrexate ne semble pas subir un métabolisme significatif; après un traitement à doses élevées, le méthotrexate subit un métabolisme hépatique et intracellulaire et est transformé en polyglutamates qui peuvent être reconvertis en méthotrexate grâce à des enzymes hydrolases. [40]

3 Hémostase

3.1 Généralités:

L'hémostase est l'ensemble des phénomènes du sang et des vaisseaux sanguins prévenant ou permettant l'arrêt de saignement du sang et ainsi, contrôlant physiologiquement le retour à une circulation normale.

L'hémostase permet à un organisme de fermer les vaisseaux sanguins endommagés, maintenir le sang dans un état fluide et éliminer les caillots sanguins après restauration de l'intégrité vasculaire [38,39,40].

Le processus d'hémostase, qui vise donc à arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses se déroule classiquement en trois temps :

-L'hémostase primaire : ferme la brèche vasculaire par un "thrombus blanc" (clou plaquettaire).

-La coagulation : consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge).

-La fibrinolyse : processus limitant, permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension. Les mécanismes impliqués dans ces processus sont complexes et intimement intriqués [44].

Ces trois temps sont initiés simultanément dès qu'est enclenché le processus d'hémostase.

3.2 Coagulation plasmatique :

3.2.1 Définition :

C'est un processus complexe aboutissant à la formation de caillots sanguins. C'est une partie importante de l'hémostase où la paroi endommagée d'un vaisseau sanguin est couverte d'un caillot de fibrine, ce qui a pour conséquence d'arrêter l'hémorragie.

La coagulation plasmatique est une cascade de réactions enzymatiques qui aboutit à la génération d'une enzyme clé, la thrombine, qui va transformer le fibrinogène soluble en fibrine insoluble pour former l'armature du caillot, qui a la consistance d'un gel. [45]

Cette transformation a lieu après une série de réactions faisant intervenir de nombreux facteurs plasmatiques (désignés de I à XIII), mais aussi plaquettaires (voir tableau V). La coagulation est donc étroitement liée à l'hémostase primaire.

Tableau V: Les facteurs de coagulation

N°	Nom	Origine	Fonction
I	Fibrinogène → fibrine (I activée)	Foie et plaquettes	Forme des caillots (fibrine)
II	Prothrombine → Thrombine (II activée)	Foie	Active I, V, VIII, XI, XIII, protéine C, plaquettes Vitamine K dépendant
III	Facteur tissulaire		Active le facteur VII
IV	Calcium	Plasma	Lien phospholipide /facteur
V	Proaccélérine	Foie et plaquettes	Augmente l'activité enzymatique du co-facteur Xa
VI	Accélérine (ancien nom Facteur Va)		
VII	Proconvertine	Foie	Active IX, X Vitamine K dépendant
VIII	Facteur antihémophile A	Foie	Augmente l'activité enzymatique du co-facteur IX
IX	Facteur Christmas ou antihémophile B	Foie	Active le facteur X Vitamine K dépendant
X	Facteur Stuart Prower	Foie	Active le facteur II Vitamine K dépendant
XI	Facteur Rosenthal	Foie	Active le facteur XII, IX et prékallikréine
XII	Facteur Hageman	Foie	Active prékallikréine et fibrinolyse
XIII	Facteur fibrin stabilizing	Foie, moelle osseuse	Stabilise la fibrine
	Facteur de Willebrand	Plaquettes et cellules endothéliales des vaisseaux	Transporte le facteur VIII Favorise de l'adhésion des plaquettes

3.2.2 Mécanisme de coagulation :

Le schéma classique de la coagulation comprend 2 voies distinctes : voie intrinsèque avec le déclenchement de la coagulation par un système de contact et la voie extrinsèque activée par le complexe FT/FVIIa. Cette conception montre l'ensemble des mécanismes observés lors de l'exploration du phénomène de coagulation en laboratoire.

La voie extrinsèque : Lors d'une lésion vasculaire, le facteur tissulaire rentre en contact avec le sang et ses composants. Le facteur VII se fixe au FT, en présence de calcium ionisé, cette liaison provoque l'activation du facteur VII par protéolyse en facteur VII activé (FVIIa).

Puis, le complexe [FVIIa – FT] active directement le FX et FIX. Cette suite de réactions correspond au test de Quick.

-1° étape : la fixation du facteur VIIa sur le Facteur tissulaire (FT).

Le facteur VIIa existe à l'état de traces, physiologiquement, dans la circulation, car c'est la seule protéine de la coagulation, qui n'a pas d'inhibiteurs. Le facteur tissulaire FT est une protéine membranaire qui apparaît dans la circulation (elle n'y est pas physiologiquement) à l'occasion d'une lésion vasculaire : il fixe les traces de facteur VIIa. Ainsi est formé le complexe FT - VIIa. (qui comprend aussi des phospholipides et du Ca⁺⁺).

-2° étape : le complexe FT – VIIa active les facteurs IX et X.

Ce complexe active :

Le facteur IX en IXa, et le facteur X en Xa.

Xa produit des traces de thrombine (IIa) à partir de la Prothrombine (II).

-3° étape : Les traces de thrombine (IIa) active V et VIII :

Les traces de thrombine (IIa) ,Qui commence à être produite, entraîne l'activation Du VIII, ce qui permet l'amplification du complexe de propagation (FVIIIa – FIXa).

L'activation du V, elle permet la formation du complexe d'amplification (FVa – FXa), ou prothrombinase.

La voie intrinsèque : En parallèle, la voie intrinsèque débute avec le facteur XII qui suite à une succession de processus enzymatiques et en présence de calcium finit par activer le facteur X (FXa). L'initiation de cette voie se fait par le contact du sang avec une surface chargée négativement telle que le verre (in vitro) ou les cellules endothéliales et les plaquettes agrégées (in vivo). Cette voie coïncide avec les réactions qui ont lieu durant l'examen du temps de céphaline activé.

La voie commune :

De ces 2 voies, on génère du FXa. En présence de phospholipides et de calcium, la liaison du FXa et du FVa forme un complexe prothrombinique. Ce complexe active la prothrombine en thrombine (FIIa). Durant la dernière étape de la coagulation (fibrinof ormation), la thrombine transforme le fibrinogène soluble en fibrine soluble (instable). Celle-ci est stabilisée par l'action de FXIII activé, Il se forme donc un réseau de fibrine qui s'enveloppe autour de l'agrégat de plaquettes. Ceci constitue le thrombus rouge ou clou plaquettaire solidifié.

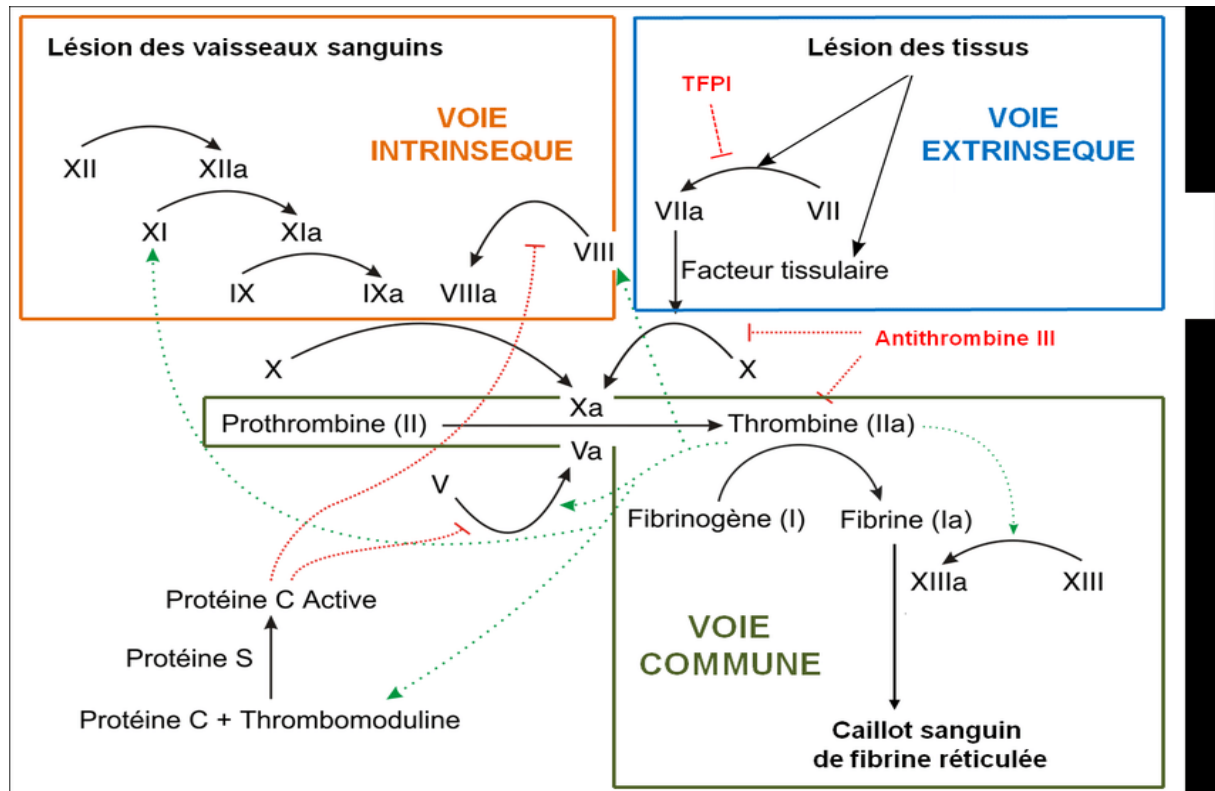


Figure 3:Schéma de la cascade de la coagulation sanguine

3.2.3 Exploration de la coagulation plasmatique :

L'exploration de la coagulation sanguine s'inscrit dans le cadre du dépistage des anomalies exposant au risque de saignement ou de thrombose.

L'exploration de la coagulation s'appuie essentiellement sur l'utilisation de tests plasmatiques explorant les étapes initiales de la coagulation et sur des tests analytiques mesurant la quantité et l'activité des molécules mises en jeu au cours de la coagulation. L'application de règles d'interprétation conduit en règle générale à l'identification de l'anomalie responsable.

3.2.3.1 Les tests d'exploration :

a-L'interrogatoire : C'est une étape-clé car il permet d'identifier une tendance hémorragique que celle-ci soit liée à une anomalie de l'**Hémostase primaire** ou à une anomalie de la **coagulation**. L'utilisation de **questionnaires standardisés** permet d'améliorer la qualité des informations recueillies et leur interprétation il permet de rechercher :

- Le caractère familial, le nombre, le type et la localisation de l'accident hémorragique.
- Les médicaments consommés par le malade dans les jours qui précèdent le saignement.

b-Le prélèvement : Les échantillons sont prélevés par ponction veineuse franche dans des tubes contenant du citrate de sodium..

3.2.3.2 Les tests globaux de coagulation :

a-Temps de Quick : Le temps de Quick correspond au temps de coagulation d'un plasma, décalcifié et déplaqueté, en présence de thromboplastine, source de facteur tissulaire, et de calcium. Il explore la voie extrinsèque (facteurs VII et X) et la voie commune (V, II, I).

Les résultats peuvent être exprimés de plusieurs façons en :

- Seconde par rapport à un témoin (10 à 14 sec selon la thromboplastine),
- Pourcentage d'activité par rapport à une droite d'étalonnage (taux de prothrombine : TP, normal de 70 à 100%).
- INR (International Normalised Ratio). $INR = [TQ \text{ malade} / TQ \text{ témoin}]$. (ISI : International Sensitivity Index) défini pour chaque thromboplastine afin de faciliter la comparaison des résultats du TP entre laboratoire dans le cadre de la surveillance des traitements par AVK où ce mode d'expression du résultat est indispensable) [46].
- Le TQ d'un patient était considéré comme pathologique si son TQ était inférieur à 2 s par rapport au TQ du groupe contrôle
- Le TQ témoin est généralement compris entre 12 et 14 secondes.
- Le TQ a été converti en taux de prothrombine après établissement de la courbe de Thivolle.

b-Temps de céphaline + activateur (TCA) : Test global qui explore la voie intrinsèque de la coagulation incluant les facteurs de la phase contact : prékallicréine (PK), kininogène de haut poids moléculaire (KHPM), facteurs XI, XII, et les facteurs IX, VIII, X, ainsi que la voie commune avec la fibrinof formation : facteurs V, II, I.

-Le TCA mesure le temps de coagulation du plasma pauvre en plaquettes à 37°C en présence de phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase de contact [47].

-Le TCQ d'un patient était considéré comme pathologique si le rapport TCAm/TCA_t > a 1,2.

-Le TCA témoin est généralement compris entre 25 et 35 secondes.

3.2.4 Interprétation des anomalies des tests de coagulation :

1/ TQ allongé + TCK normal : Dosage des facteurs du complexe prothrombinique (X, VII, V, II) et le fibrinogène.

2/ TQ allongé + TCK allongé :Évoque la présence d'une antithrombine et/ou surtout un déficit d'un ou plusieurs facteurs de la voie finale commune il y a deux possibilité :

2.1/ TQ allongé + TCK allongé avec taux de plaquettes normale :Anomalie de la voie commune dosage des facteurs du complexe prothrombinique (X, VII, V, II) et le fibrinogène.

2.2/ TQ allongé + TCK allongé avec taux de plaquettes bas :Dosage des facteurs de complexe prothrombinique (X, VII, V, II) et le fibrinogène + les complexes solubles et/ou D-dimères.

3/ TQ normale TCK allongé : Déficit en facteur de la voie endogène constitutionnel ou acquis, Dosage des facteurs (XII, XI, IX, VIII)

Les facteurs (X, VII, V, II) sont dosés dans le système extrinsèque par TQ.

Les facteurs (XII, XI, IX, VIII) sont dosés dans le système intrinsèque par le TCK.

4 Troubles de l'hémostase et leucémie aiguë :

Une hémostase déficiente est généralement la conséquence d'une thrombopénie (insuffisance de plaquettes), d'une carence en différents facteurs de coagulation ou d'une anomalie des vaisseaux sanguins. Ces affections ont des causes diverses.

Les patients atteints de leucémie aiguë développent fréquemment une thrombocytopénie et des complications hémostatiques tel que les coagulopathies due à la maladie sous-jacente, au traitement antinéoplasique et les complications potentielles (p. ex., septicémie).^[48]

4.1 Anomalies induites par cette maladie :

Chez les patients atteints d'une LAL, les tests de coagulation de routine peuvent révéler une CIVD avec un allongement du temps de prothrombine (PT), un temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) variable, des taux de fibrinogène et une numération plaquettaire basse, et les produits de dégradation de la fibrine (D-dimères) seront élevés, avec un risque encore plus élevé (60 % à 70 %) après le début de la chimiothérapie d'induction ^[49].

4.2 Anomalies induites par la chimiothérapie :

4.2.1 L'effet de la L-asparaginase sur l'hémostase :

La L-asparaginase est une enzyme de nature protéique extraite de cultures d'*Escherichia coli*. Elle détruit par hydrolyse l'asparagine. Elle agit par clivant un acide aminé, la L-asparagine, en acide L-aspartique et ammoniac. Elle entraîne une déplétion rapide en asparagine circulante dans l'organisme. Cet acide aminé représente un constituant de base de la substance protéique cellulaire. Les cellules leucémiques ne pouvant effectuer elles-mêmes la synthèse de cet acide aminé doivent utiliser l'asparagine extracellulaire. Celle-ci étant hydrolysée par la L-asparaginase, cette carence entraîne une destruction des cellules incapables de faire la synthèse endogène de l'asparagine. Du fait de ce mode d'action particulier, il n'y a pas de résistance croisée avec les autres cytostatiques ^[50].

La L-asparaginase est couramment incluse en tant que composant crucial du traitement d'induction de la LAL, mais peut provoquer de multiples anomalies de la coagulation.

L'épuisement de l'asparagine altère la synthèse des protéines hépatiques de l'AT, du fibrinogène et d'autres protéines de coagulation, prédisposant à des résultats hémorragiques et thrombotiques. Des études ont constamment montré une réduction des taux de fibrinogène avec le traitement à la L-asparaginase [50].

4.2.2 La corticothérapie :

L'effet des corticostéroïdes sur certains paramètres hémostatiques a été étudié, retrouvant les mêmes résultats que celles réalisées sur des sujets sains ou atteints d'autres maladies. Les données indiquent que les stéroïdes semblent être un facteur thrombogène en accélérant la thrombocytose et l'hyperlipidémie, et en réduisant la fibrinolyse plasmatique [51].

4.2.3 Le méthotrexate, la vincristine et la daunorubicine :

Les chercheurs ont évalué des troubles mineurs de la coagulation au cours du traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique liés aux méthotrexate, la vincristine et la daunorubicine [52,53].

Ils ont constaté que l'administration de méthotrexate à forte dose affectait négativement à la fois le système de coagulation (allongement du temps de prothrombine et du temps de thromboplastine partielle activée et diminution des taux de fibrinogène) et les inhibiteurs de la coagulation (diminution de la protéine C, de la protéine S, de l'antithrombine III) [54].

5 Déficit en facteur V :

Le facteur V est une protéine pivot de l'hémostase, son rôle est crucial dans la voie procoagulante et anticoagulante (voie de la protéine C). Le facteur V ou proaccéléline est un facteur de la coagulation, cofacteur enzymatique du facteur Xa, qui accélère considérablement l'activation de la prothrombine en thrombine.

Il existe le déficit héréditaire en facteur V qui est une maladie de coagulation très rare, appelée également maladie d'Owren. Elle peut également être combinée avec la déficience en facteur VIII.

Il existe aussi le déficit en facteur V lié aux anomalies touchants la synthèse hépatique tels que l'hépatite aiguë, chronique et la cirrhose hépatique.

La coagulopathie de consommation peut aussi être à l'origine d'une baisse du facteur V. Une activation de la coagulation sanguine est fréquemment observée dans les malformations veineuses avec comme conséquences la formation locale de caillots et la consommation de certains acteurs de l'hémostase, notamment une consommation importante du fibrinogène et du facteur V, qui peut causer un état de coagulation intravasculaire locale (CIVL) [55].

Enfin, les anticorps anti-facteur V acquis qui sont rares et peuvent se compliquer de manifestations thromboemboliques ou le plus souvent hémorragiques potentiellement graves [56]. Des études en médecine interne ont rapporté l'observation d'une patiente ayant développé un anticorps anti-facteur V responsable d'un syndrome hémorragique dans un contexte infectieux et de prise de clindamycine [57].

Partie Pratique

6 Patients et méthodes :

6.1 Patients :

Nous rapportons l'observation d'un patient atteint d'une leucémie aigue lymphoblastique, chez qui un déficit acquis en FV de la coagulation a été mis en évidence en cours de traitement d'entretien.

6.2 Méthodes :

Nous présenterons d'abord le diagnostic de la leucémie aigue lymphoblastique du patient, puis le traitement par chimiothérapie reçu.

Nous décrirons les troubles de l'hémostase retrouvés chez ce patient, ainsi que les examens biologiques réalisés dans le cadre du diagnostic étiologique.

Nous décrirons ensuite le traitement d'entretien, notamment les raisons des variations de posologie.

Enfin, nous étudierons pour ce patient l'imputabilité, du 6-MP et du MTX, sur le déficit en FV en utilisant l'algorithme de Naranjo et la méthode française :

-L'algorithme de Naranjo : (figure 5)

L'algorithme d'imputabilité de Naranjo est basé sur un questionnaire (dix questions), qui renseigne sur la séquence chronologique, l'arrêt du médicament et sa réadministration, les étiologies alternatives, la réponse à une prise de placebo, la relation dose-réponse, l'expérience antérieure du patient avec le médicament et la confirmation par des éléments objectifs [58].

Pour chaque question, trois réponses sont possibles : oui, non et je ne sais pas [58].

Un système de score permet après addition d'obtenir un résultat entre 2 et +12.

La probabilité soit liée à la prise du médicament et être définie comme :

- Hautement probable » si le score final est supérieur à neuf,
- Probable » s'il se situe entre cinq et huit,

- Possible » entre un et quatre,
- Douteux ou improbable » s'il est inférieur à zéro.

Question	Oui	Non	Ne sait pas
1. Y a-t-il eu des rapports concluants antérieurs sur cette réaction ?	+1	0	0
2. L'effet indésirable est-il apparu après l'administration du médicament ?	+2	-1	0
3. L'état du patient s'est-il amélioré après arrêt du médicament ?	+1	0	0
4. La réaction est-elle réapparue lorsque le médicament a été ré administré ?	+2	-1	0
5. Y a-t-il d'autres causes qui pourraient à elles seules avoir provoqué la réaction ?	-1	+2	0
6. La réaction est-elle réapparue lorsqu'un placebo a été administré ?	-1	+1	0
7. Le médicament a-t-il été détecté dans le sang à une concentration réputée toxique ?	+1	0	0
8. La réaction était-elle plus grave quand la dose était augmentée, ou moins grave quand la dose était diminuée ?	+1	0	0
9. Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un autre médicament similaire lors d'une précédente exposition ?	+1	0	0
10. L'événement a-t-il été confirmé par des données objectives ?	+1	0	0

Correspondance entre le score et le degré de causalité :

- ≥ 9 : réaction certaine
- 5 à 8 : réaction probable
- 1 à 4 : réaction possible
- ≤ 0 : réaction improbable

Figure 5 : Imputabilité médicamenteuse ; Algorithme de Naranjo

-La méthode française d'imputabilité : (figure 6)

Elle a été actualisée en 1985, puis réactualisée en 2011. Les principales modifications de la méthode française d'imputabilité sont résumées et présentées sous forme de tableaux. Les versions successives ont amélioré la présentation de la méthode avec une définition plus formalisée des critères d'imputabilité, tout en préservant sa facilité d'utilisation.

L'imputabilité permet de formaliser et d'explicitier l'évaluation du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable et constitue une aide pour le diagnostic et la conduite à tenir devant un effet indésirable. Elle peut contribuer à la qualité et à la pertinence des données enregistrées dans les bases de données de pharmacovigilance.

Tableau I : Table de décision combinant les critères chronologiques (C).

Administration du médicament :	Délai d'apparition de l'événement						
	Très suggestif			compatible			incompatible
Arrêt du médicament	Ré administration du médicament (R)						
	R ₍₊₎	R ₍₀₎	R ₍₋₎	R ₍₊₎	R ₍₀₎	R ₍₋₎	
Evolution suggestive : Régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	C ₀
Evolution non concluante : Régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant, ou lésions de type irréversible	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	C ₀
Evolution non suggestive : Absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₀

R₍₊₎: positive, l'événement récidive ; R₍₀₎: non fait ou non évaluable ; R₍₋₎: négative, l'événement ne récidive pas.

C₃: chronologie vraisemblable ; C₂: plausible ; C₁: douteuse ; C₀: paraissant exclure le rôle du médicament.

Tableau II : Table de décision combinant les critères sémiologiques (S).

Sémiologie (clinique ou paraclinique) :	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L ₍₊₎	L ₍₀₎	L ₍₋₎	L ₍₊₎	L ₍₀₎	L ₍₋₎
Absente (après bilan approprié)	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
Possible (non recherchée ou présente)	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁

L₍₊₎: test de laboratoire positif ; L₍₀₎: test non disponible pour le couple événement-médicament ; L₍₋₎: test négatif.

S₃: sémiologie vraisemblable ; S₂: plausible ; S₁: douteuse.

Tableau III : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I).

Chronologie	Sémiologie		
	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

I₄: imputabilité intrinsèque très vraisemblable ; I₃: vraisemblable ; I₂: plausible ; I₁: douteux ; I₀: paraissant exclue.

Figure 6 : La méthode française d'imputabilité

7 Résultats :

7.1 Diagnostic de la leucémie aigue :

Il s'agit d'un garçon âgé de 09 ans au diagnostic.

- **L'examen clinique :**

L'examen clinique retrouvait une pâleur cutanéomuqueuse, une fièvre à 39°C avec un syndrome tumoral associant polyadénopathie avec une splénomégalie.

- **Hémogramme :**

L'hémogramme a objectivé : Une bicytopenie, une anémie (Hb : 11,2 g/dl) arégénérative (réticulocytes 116,5 G/l), et une thrombopénie à 108 G/l. (Tableau VI).

Tableau IVI:Résultat du l'hémogramme du patient atteint d'une LAL

Paramètre	Résultat
GR	4,3 x 10 ⁶
Hb	11,2 g/dl
Hte	33,6%
VGM	76,7 fl
TGMH	24,3 pg
CCMH	31,7%
GB	32,5 G/L
PN	4,56 G/L
Lymphocytes	6,98 G/L
Monocytes	2,3 G/L
Eosinophiles	0,12 G/L
Basophiles	0,16 G/L
Taux de plaquettes	108 G/L

- **Le frottis sanguin** a montrer une infiltration blastique sanguine 80%.
- Un envahissement médullaire par des blastes (84%) était retrouvé **au myélogramme**.
- **L'étude immunophénotypique** des blastes sur un prélèvement de moelle osseuse a permis de classer la leucémie aigue en une LAL B commune , correspondant au stade II de maturation. (Tableau VII).

Tableau VII:Résultats de l'immunophénotypage du patient atteint d'une LAL-

Marqueurs	Résultat
CD19	78%
CD79a	83%
MPO intra cytoplasmique	Négative
CD34	20%
CD3 intra cytoplasmique	Négatif
CD3 de surface	Négatif
CD20	Négatif
CD10	74%
Kappa	Négative
Lambda	Négative
IgM surface	Négative
Ig M intra cytoplasmique	Négative
<p>Conclusion :</p> <p>Détection en CMF d'une population blastique qui exprime les marqueurs lymphoïdes B (CD19, CD79a,CD10), avec absence des marqueurs myéloïdes (MPO) et lymphoïdes T (CD3 de surface et CD3 intra cytoplasmique).</p> <p>Le profil immunphénotypique est en faveur d'une leucémie aigüe lymphoblastique B (LALBII).</p>	

-La recherche sur moelle du transcrit de fusion bcr-abl par FISH était négative.

7.2 Traitement reçu :

Le patient a été traité selon le protocole EORTC 2002. (Annexe 1).

La préphase a été débutée le 02/01/2019, le patient était corticosensible, puis chimiosensible. La chimiothérapie a été poursuivie dans le groupe AR1 (Annexe 1 et 2).

Le calendrier de traitement est résumé dans le tableau.

Tableau V:Calendrier de chimiothérapie du patient

Induction	J1 : 02/01/2019 J35 : 10/02/2019
Consolidation	J36 : 11/02/2019 J63 : 18/04/2019
Interphase	19/04/2019 19/06/2019 10/08/2019
Intensification n°1	10/09/2019
Instensification n°2	10/10/2019 11/10/2019
Entretien	11/04/2021

7.3 Troubles de l'hémostase au cours du traitement d'entretien :

7.3.1 Diagnostic du déficit en FV :

Au cours du traitement d'entretien, le patient a présenté un bilan de coagulation perturbé (Tableau IX).

Tableau VIX:Résultat du bilan de coagulation du patient atteint d'une LAL

Paramètre	Résultat	Valeurs normales
TP	63%	70- 100%
TCK	47 secondes	Témoin 29 secondes

Un dosage des facteurs de la coagulation du complexe prothrombinique et du fibrinogène a objectivé un déficit isolé en facteur V à 39%. (tableau X).

Tableau VII:Résultat du bilan des facteurs de coagulation du patient

Paramètre	Résultat	Valeur normale
Fibrinogène	3,15 g/l	2- 4 g/dl
Facteur II	100%	70- 130%
Facteur V	39%	70-130%
Facteur VII	73%	55- 170%
Facteur X	96%	70- 130%

7.3.2 Diagnostic etiologique du deficit en FV :

Recherche d'une origine hépatique :

Le **bilan hépatique** était correct : ALAT :16 ASAT : 36 gamma GT : 20 PAL : 516.

Une échographie abdominale n'a pas retrouvé d'anomalie hépatique.

La recherche d'infection virale était négative (HBV, HCV, EBV, CMV).

Recherche d'une origine constitutionnelle :

L'**enquête familiale** réalisée chez les parents à la recherche d'une origine génétique du déficit était négative.

Tableau VIII:Enquête familiale du patient

	TP	TCK
Père	90%	30 seconde/ 29 seconde.
mère	85%	31 seconde/ 29 seconde.

Etude de l'imputabilité du 6-MP et du MTX sur le déficit en FV :

Le traitement d'entretien a été maintenu, avec augmentation de la dose du 6-MP de moitié sans augmentation de la dose du MTX.

Un mois après, le contrôle du bilan de la coagulation a objectivé un TP plus bas à un taux de 50%, avec aggravation du déficit en facteur V à 18%.

Devant cette aggravation du déficit en FV, la chimiothérapie a été interrompue.

Au bout de 15 jours, on a observé une normalisation du TP (92%).

La 6-MP et le MTX ont été repris après 3 semaines d'arrêt, avec augmentation progressive des doses de moitié.

Le bilan de contrôle a objectivé une diminution du TP avec une aggravation parallèle à l'augmentation des doses. (tableau XII).

Tableau IX: Bilan de controle du patient atteint d'une LAL

La date d'introduction du traitement d'entretien	Dose du Traitement	Résultats du bilan d'hémostase
03/05/2020	Dose standard : 6-MP à 75 mg/m ² /j MTX à 25 mg/m ² /semaine.	TP= 63,1 % , TCK= 47s Fibrinogène= 3,15 g/l FV=39 %
Une semaine après	Dose augmentée : 113 mg/m ² /j de 6-MP 31 mg/m ² /semaine de MTX.	TP= 50,9 % , TCK= 55s Fibrinogène= 3,35 g/l FV= 18%
23/06/2020	Arrêt du traitement.	TP= 92 % , TCK= 34s Fibrinogène= 2,46 g/l
28 jours après	Reprise du traitement : 38 mg/m ² /j de 6-MP 13 mg/m ² /semaine de MTX.	TP= 78,1 % , TCK= 34s Fibrinogène= 2,46 g/l
11/08/2020	Dose augmentée : 57 mg/m ² /j de 6-MP 25 mg/m ² /semaine du MTX.	TP= 42,3 % , TCK= 62s Fibrinogène= 2,19 g/l FV= 24 %
4ème mois (01/09/2020)	Traitement arrêté.	TP= 77,3 % , TCK= 41s Fibrinogène= 2,26 g/l
20/10/2020	94 mg/m ² /j de 6-MP 25 mg/m ² /semaine de MTX.	TP= 51,6 % , TCK= 52s Fibrinogène= 3,03 g/l
Un mois après	Doses diminuées de moitié.	TP= 90,9 % , TCK= 39s Fibrinogène= 3,42 g/l
7ème mois	Doses maintenues à : 75 mg/m ² /j 25 mg/m ² /semaine.	TP= 90 % , TCK= 33s Fibrinogène= 2,4 g/l FV= 76 %
9ème mois	Augmentation de dose de 6-MP seulement : 6-MP à 113 mg/m ² /j.	TP= 55% , TCK= 36s Fibrinogène= 2,35 g/l

7.4 Imputabilité médicamenteuse :

7.4.1 L'algorithme de Naranjo : Résultats de notre patient pour le médicament 6-MP :

Question	Oui	Non	Ne sait pas
1. Y a-t-il eu des rapports concluants antérieurs sur cette réaction ?	+1	0	0
2. L'effet indésirable est-il apparu après l'administration du médicament ?	+2	-1	0
3. L'état du patient s'est-il amélioré après arrêt du médicament ?	+1	0	0
4. La réaction est-elle réapparue lorsque le médicament a été ré-administré ?	+2	-1	0
5. Y a-t-il d'autres causes qui pourraient à elles seules avoir provoqué la réaction ?	-1	+2	0
6. La réaction est-elle réapparue lorsqu'un placebo a été administré ?	-1	+1	0
7. Le médicament a-t-il été détecté dans le sang à une concentration réputée toxique ?	+1	0	0
8. La réaction était-elle plus grave quand la dose était augmentée, ou moins grave quand la dose était diminuée ?	+1	0	0
9. Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un autre médicament similaire lors d'une précédente exposition ?	+1	0	0
10. L'événement a-t-il été confirmé par des données objectives ?	+1	0	0

- ≥ 9 : réaction certaine
- 5 à 8 : réaction probable
- 1 à 4 : réaction possible
- ≤ 0 : réaction improbable

Résultat : 8 \longrightarrow Réaction probable

7.4.2 La méthode française d'imputabilité : résultats de notre patient pour le médicament 6-MP :

critères chronologiques (C) :

Administration du médicament :	Délai d'apparition de l'événement						
	T suggestif		compatible			incompatible	
Arrêt du médicament	Ré administration du médicament (R)						
	R ₊	R ₀	R ₋	R ₊	R ₀	R ₋	
Evolution suggestive : Régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	C ₀
Evolution non concluante : Régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant, ou lésions de type irréversible	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	C ₀
Evolution non suggestive : Absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₀

R₍₊₎ : positive, l'événement récidive ; R₍₀₎ : non fait ou non évaluable ; R₍₋₎ : négative, l'événement ne récidive pas.

C₃ : chronologie vraisemblable ; C₂ : plausible ; C₁ : douteuse ; C₀ : paraissant exclure le rôle du médicament.

critères sémiologiques (S) :

Sémiologie (clinique ou paraclinique) :	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)	Autres éventualités sémiologique				
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L ₍₊₎	L ₍₀₎	L ₍₋₎	L ₊	L ₍₀₎	L ₍₋₎
Absente (après bilan approprié)	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
Possible (non recherchée ou présente)	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁

L₍₊₎ : test de laboratoire positif ; L₍₀₎ : test non disponible pour le couple événement-médicament ; L₍₋₎ : test négatif.

S₃ : sémiologie vraisemblable ; S₂ : plausible ; S₁ : douteuse.

l'imputabilité intrinsèque (I) :

Chronologie	Sémiologie		
	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

I₄ : imputabilité intrinsèque très vraisemblable ; I₃ : vraisemblable ; I₂ : plausible ; I₁ : douteux ; I₀ : paraissant exclue.

Résultat : I4 —→ Imputabilité intrinsèque très vraisemblable.

- Selon l'algorithme de Naranjo , l'imputabilité de 6-MP dans la baisse du facteur V est probable. Selon la méthode française d'imputabilité : Très vraisemblable.
- Selon l'algorithme de Naranjo , l'imputabilité de MTX dans la baisse du facteur V est possible. Selon la méthode française d'imputabilité : Plausible.

8 Discussion :

8.1 Critique des résultats :

La dissociation des épisodes de déficit en FV et des épisodes de cytolyse hépatique, ainsi que le déficit préférentiel en FV, portent à penser que le déficit en FV ne relève pas d'un syndrome classique d'atteinte hépatique (cytolyse hépatique, cholestase, insuffisance hépatocellulaire).

Le bilan de coagulation réalisé chez les 2 parents du patient, était sans anomalies, ce qui rend peu probable une atteinte constitutionnelle.

L'existence d'un anticorps neutralisant anti-FV est peu probable, l'effet d'un tel anticorps serait soit permanent, soit présent lors de l'administration de la 6-MP, quelque-soit la posologie.

La recherche d'une coagulopathie de consommation n'a pas été recherchée chez ce patient: le reste du bilan n'orientait pas vers cette étiologie : taux de Fg, taux de plaquettes normal. Cette étiologie semble donc peu probable.

Pour cette observation, la baisse du TP et du FV semble être liée à la 6-MP et au MTX. Ces troubles de la coagulation s'aggravaient par augmentation de la posologie.

L'imputabilité médicamenteuse dans la baisse du FV nous montre une réaction à la 6- MP certaine (méthode de Naranjo) ou très vraisemblable (méthode française).

Le degré d'imputabilité pour la 6-MP est plus fort que pour le MTX puisque pour ce dernier, la réaction est probable (méthode de Naranjo) ou vraisemblable (méthode française).

8.2 Comparaison avec les données de la littérature :

Filhon Bruno [52] a rapporté l'observation de 3 patients parmi Soixante-deux nouveaux patients qui ont été pris en charge pour une LAL, dans le service d'immuno-hématologie et oncologie pédiatrique de Rouen, entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2011, chez qui un déficit en FV de la coagulation en cours de traitement d'entretien a été mis en évidence.

La première patiente est une fille âgée de 14 ans et 10 mois sans antécédents médicaux particuliers. Le bilan d'hémostase au diagnostic de la LAL comportait un TP à 72%, sans exploration des facteurs du complexe prothrombinique.

Le deuxième patient est un garçon de 11 ans ayant pour antécédent une maladie de Lyme en phase primaire traitée en 2010. Au diagnostic du patient n°2, il existait des perturbations du bilan d'hémostase avec une baisse du TP (53%) et des facteurs du complexe prothrombinique.

le dernier patient est un garçon de 7 ans sans antécédent. Lors des phases de chimiothérapie intensive, il n'a pas été retrouvé de TP abaissé, il n'y avait pas eu de dosage des facteurs du complexe prothrombinique.

L'imputabilité médicamenteuse dans la baisse du FV a montré une réaction à la 6-MP certaine (méthode de Naranjo) ou très vraisemblable (méthode française) dans 2 cas (patients n°1 et 2) et probable (méthode de Naranjo) ou plausible (méthode française) dans le dernier cas (patient n°3). Le degré d'imputabilité pour la 6-MP est plus fort que pour le MTX puisque pour ce dernier, la réaction est probable (méthode de Naranjo) ou vraisemblable (méthode française) dans un cas (patient n°1) et possible (méthode de Naranjo) ou douteuse (méthode française) pour des 2 autres cas (patients n°2 et 3).

Il ont observé moins d'épisodes de trouble de l'hémostase lors du traitement d'entretien chez les patients n°2 et 3 par rapport au 1er patient, car les patients étaient présentés là-bas dans l'ordre chronologique de prise en charge dans le service, et l'expérience des médecins du service au travers du patient n°1 a permis rapidement la réduction de posologie de la 6-MP lors de l'apparition de ces troubles chez les patients n°2 et 3 [52].

Ces troubles de la coagulation se corrigeaient par diminution de la posologie de la 6-MP, donc la baisse du TP et du FV semble être liée à la 6-MP.

8.3 Recherche d'un mécanisme d'action :

Le 6-mercaptopurine a une marge thérapeutique relativement étroite, et peut être à l'origine d'une toxicité sévère susceptible de mettre en jeu le pronostic vital.

Le plus souvent, le risque est lié à une myélosuppression excessive, due à l'accumulation dans les tissus hématopoïétiques des métabolites actifs cytotoxiques de ces molécules, les 6-TGN.

D'autres effets indésirables, parmi lesquels une atteinte hépatique parfois sévère ou une pancréatite aiguë, peuvent nécessiter l'interruption du traitement.

Lorsqu'il s'agit d'un traitement par 6-MP, un suivi de la concentration intra-érythrocytaire des 6-MMPN est important à réaliser.

Un taux réputé hépatotoxique de 6-Méthylmercaptapurine nucléotides (6-MMPN) ; le métabolite du médicament 6-MP, a été lié à ces troubles de l'hémostase. Des études ont trouvé que la 6-MP intervenait dans des voies de signalisation intracellulaire [59,52].

Les 6-MMPN pourraient inhiber une enzyme impliquée dans une étape des modifications post-traductionnelles du FV, lorsqu'ils sont à des concentrations élevés. Les 6-MMPN inhibent la phosphoribosylaminotransférase, première enzyme impliquée dans la purinosynthèse (synthèse de composés puriniques à partir de diverses molécules non-puriniques) ; ces métabolites pourraient également inhiber une autre enzyme, impliquée dans les modifications post-traductionnelles du FV, notamment une enzyme à activité protéine kinase [52,60].

Conclusion

L'observation rapportée dans ce travail illustre l'existence d'une toxicité asymptomatique et réversible de la 6-MP sur le FV.

Très peu de patients ayant présenté une toxicité similaire sont décrits dans la littérature. Les mécanismes pathogéniques de cette toxicité sont inconnus.

Les explorations réalisées chez ce patient ne sont pas approfondies. Il pourrait être intéressant de compléter les explorations par un dosage des métabolites de la 6-MP.

Les récents progrès de la biologie moléculaire ont permis de mettre en exergue le rôle important de la génétique dans la variabilité interindividuelle de réponse au traitement.

Le polymorphisme des gènes qui codent des protéines impliquées dans le métabolisme ou le transport des agents cytotoxiques, ou celui des cibles de ces agents, peut modifier la réponse antileucémique. Ainsi, les nombreux travaux sur la pharmacogénétique de la 6-mercaptopurine ont conduit à des recommandations internationales d'adaptation posologique en fonction du génotype individuel.

Bibliographie

Bibliographie :

- [1] Baruchel A. Impact de la biologie dans la caractérisation, la compréhension et le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. *Arch Pediatr*. 2003;10(Suppl 1):102–5.
- [2] Berry DA, Zhou S, Higley H, et al: Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *JAMA Oncol* 3(7): e170580, 2017. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0580.
- [3] Leblanc T, Baruchel A, Auclerc MF, Schaison G. Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. *EMC Pédiatrie/Maladies infectieuses*. 1994:4–080 D-10.
- [4] Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al: Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 376(9):836–847, 2017.
- [5] 2018 La société canadienne de l'hémophilie, autres déficits en facteur de coagulation.
- [6] Lippi G, Favaloro EJ, Montagnana M, Manzato F, Guidi GC, Franchini M. Inherited and acquired factor V deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011 Apr;22(3):160-6. doi: 10.1097/MBC.0b013e3283424883. Review.
- [7] Boissel N. Leucémies aiguës. *La Collection Hippocrate, Hématologie* 2009 ; 1-10-162 ; 18p.
- [8] Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A et al. Proposals for the classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995;9:1783-1786.
- [9] A. Baruchel .The role of biology in the characterization and understanding of acute lymphoblastic leukemia in children . Round Table:Pediatric Hematology-Oncology: *Editions Elsevier SAS, Paris*, 2003.
- [10] JM Ribera, JM Sancho, MANUEL D'INFORMATION DESTINÉ AUX MALADES ATTEINTS D'UNE LEUCÉMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUË , *Workpackage 6, acute lymphoblastic leukemia* ,janvier 2006 [en ligne] : *European LeukemiaNet* Consultée le 20/08/2011.

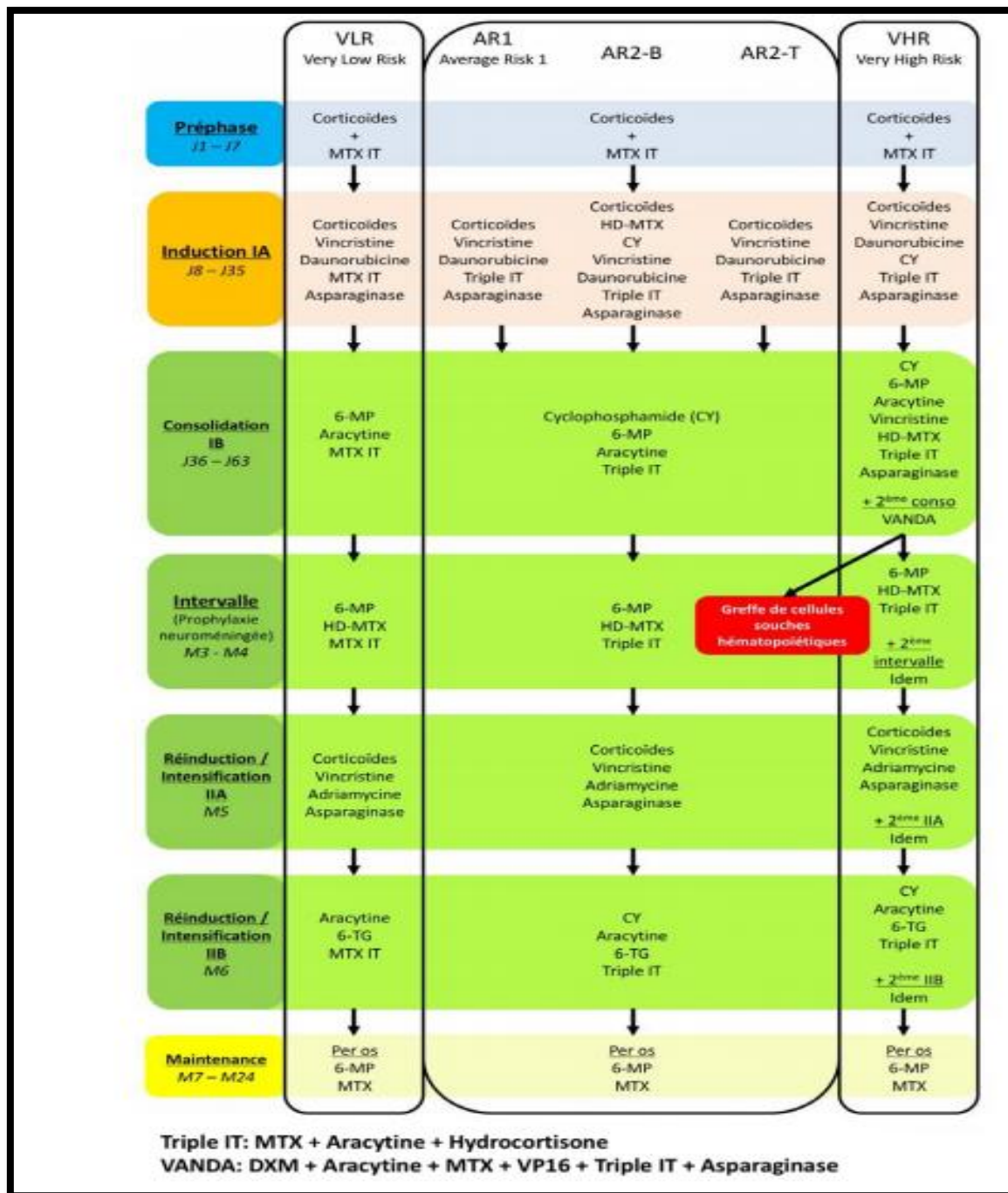
- [11] Le Blanc T, Baruchel A, Auclerc MF, Schaison G. Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. *Encycl-Méd-Chir, Pédiatrie, Cancérologie*, Paris.1994; 4-080-D-10; 60-4-060-A-10 : 1-11.
- [12] Vilmer E, Dhedin N. Leucémie aiguë lymphoblastique. *Revue de Praticien*, 2002; 52 : 213-217.
- [13] Pui C-H, Robison L, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1030–1043.
- [14] Hunault-berger M, Pellier I, Ifrah N. Leucémies aiguës lymphoblastiques (adulte et enfant): Diagnostic, évolution. *La revue du praticien, Hématologie* 1999; 49 :441-445.
- [15] Bernard, O., *Mécanismes de la leucémogénèse*. *Bulletin du cancer*, 2010. 97(11): p. 1381-1388.
- [16] LENGLINÉ, E. and E. AZOULAY, *Prise en charge en urgence des leucémies aiguës*.
- [17] site internet : à chacun son Everest : « La vie de l'enfant après le cancer de la difficulté à guérir »
- [18] John Walter. acute lymphoblastic leukemia. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov). National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Statistical Research and Applications Branch, updated June 30, 2010.
- [19] Université virtuelle francophone .Leucémie aigüe.
http://umvf.univnantes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_162 [en ligne] consulté le 28/09/2011
- [19] Geurten, C., C. Piette, and C. Hoyoux, *Schéma d'administration des glucocorticoïdes et risque d'ostéonécrose chez les enfants traités pour leucémie lymphoblastique aiguë—où en sommes-nous?* *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*, 2016. 4(3): p. 182-187
- [20] Thierry Leblanc , André Baruchel , Marie-Françoise Auclerc , Marie-Françoise Auclerc . *Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant .Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 2010*
- [21] MORIMOTO K, KANEKO T, IJIMA K, KOIZUMI A .Proliferative kinetics and chromosome damage in trisomy 21 lymphocyte cultures exposed to gamma-rays and bleomycin. *Cancer Res*,1984 ; 44 : 1499-1504

- [22] M. VAUBOURDOLLE Biochimie Hématologie tome 2 collections le moniteur internat p888-906.
- [23] Pr L. Camoin-Jau Pharma-mémo 2013 Hématologie p133-144
- [24] Site internet : Faculté de médecine pierre et marie curie module10 item 162 chapitre 3 « leucémie aiguë »
- [25] Berthélémy, S., *L'hémogramme ou numération-formule sanguine*. Actualités Pharmaceutiques, 2014. 53(538): p. 53-55.
- [26] VARET, B., LE LIVRE DE L'INTERNE , HÉMATOLOGIE 3 ème EDITION p. p. 165-173
- [27] Letestu, R. and F. Valensi. La ponction aspiration médullaire à visée diagnostique. in Annales de biologie clinique. 2003.
- [28] cancérologie, s.m.d., *manuel de cancérologie 2013*. p. p. 721.
- [29] Imbert, M. and O. Wagner-Ballon, *Place du biologiste dans la prise en charge des leucémies aiguës: de l'hémogramme à la classification OMS*. Revue Francophone des Laboratoires, 2015. 2015(471): p. 83-90
- [30] Yazid, d., et al., Leucémie aigue lymphoblastique chez l'enfant.
- [31] Robert S.Hillmon , K.A.A., Henry M.Rinder, *Hématologie en pratique clinique guide de diagnostic et de traitement*
- [32] Huh, Y.O. and S. Ibrahim, *Immunophenotypes in adult acute lymphocytic leukemia: Role of flow cytometry in diagnosis and monitoring of disease*. Hematology/oncology clinics of North America, 2000. 14(6): p. 1251-1265.
- [33] Duployez, N., *Hématologie 2 ème édition*. avril, 2017: De Boeck Superieur.
- [34] B, C., *Leucémies aiguës lymphoblastiques*.
- [35] Duployez, N., *Hématologie 2 ème édition*. avril, 2017: De Boeck Superieur.
- [36] Imbert, M. and O. Wagner-Ballon, *Place du biologiste dans la prise en charge des leucémies aiguës: de l'hémogramme à la classification OMS*. Revue Francophone des Laboratoires, 2015. 2015(471): p. 83-90.

- [37] Marcus, K.J. and J.T. Sandlund, *Chapter 73 - Pediatric Leukemias and Lymphomas*, in *Clinical Radiation Oncology (Fourth Edition)*, L.L. Gunderson and J.E. Tepper, Editors. 2016, Elsevier: Philadelphia. p. 1455- 1463.e3.
- [38] Vidal, Le mécanisme d'action de mercaptopurine.
<https://www.vidal.fr/substances/2321/mercaptopurine/#mecanisme>. Consulté le 21/07/2019.
- [39]. Ahamed J, Ruf W. Protease-activated receptor 2-dependent phosphorylation of the tissue factor cytoplasmic7 domain. *J Biol Chem* 279: 23038–23044, 2004. Crossref | PubMed | ISI | Google Scholar
- [40]Doval, C., *La leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant: physiopathologie, états actuels des traitements et perspectives d'avenir. Thèse de Pharmacie n° 3095. France. 2015.*
- [41] Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-78.
- [42] . Ahamed J , Versteeg HH , Kerver M, Chen VM , Mueller BM , Hogg PJ , Ruf W. Disulfide isomerization switches tissue factor from coagulation to cell signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 13932–13937, 2006. Crossref | PubMed | ISI | Google Scholar
- [43] Pui CH, Pei D, Campana D, et al. Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 386–91.
- [44].Hématologie et transfusion. Abrégés, ed. J. Bernard. 2001, Paris: Masson. 1 vol. (XII-388 p.).
- [45] Richard B. Physiologie de la coagulation. Inserm U698. 2013.
- [46]. Samama, M.M. and F. Mauriat. Hémorragies et thromboses du diagnostic aux traitements ; comité de coordination Hôtel-Dieu, MM. Samama ... [et al.] ; coordinatrice de l'édition, Françoise Mauriat. 2009.
- [47] Charles Marc Samama* et Marianne Scholtès** *Département d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Avicenne, 93000 Bobigny, France. **Optimed.10 AVRIL 2002
- [48] 2018 La société canadienne de l'hémophilie, autres déficits en facteur de coagulation.
- [49] Asselta R, Peyvandi F. Factor V deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009 Jun;35(4):382-9. doi: 10.1055/s-0029-1225760. Epub 2009 Jul 13. Review.

- [50] Zwicker JI, Wang TF, DeAngelo DJ, et al. The prevention and management of asparaginase-related venous thromboembolism in adults: Guidance from the SSC on hemostasis and Malignancy of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 278- 284.
- [51] Ueda N. Effect of corticosteroids on Some hemostatic parameters in Children. 1990. *Nephron* 1990;56:374–378.
- [52] Bruno Filhon. Déficit en facteur v induit par la 6-mercaptopurine au cours du traitement d’entretien des leucémies aigües lymphoblastiques de l’enfant. *Médecine humaine et pathologie.* 2012. ffDumas00745797f.
- [53] Totan M, Dagdemir A, Albayrak D, et al. Effects of high-dose methotrexate on the hemostatic system in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:429-33
- [54] Tunc Fisgin, Nese Yarali, Abdurrahman Kara, Ceyhun Bozkurt, Dilek Birgen, Ulya Erten, Feride Duru, HEMOSTATIC SIDE EFFECTS OF HIGH-DOSE METHOTREXATE IN CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA, *Pediatric Hematology and Oncology*, 10.1080/08880010490264064, 21, 1, (77-83), (2009).
- [55] C Hermans, B Dessomme, C Lambert. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique. Malformations Veineuses et Coagulopathie. Volume 51, Issues 4–5, August–October 2006, Pages 388-393.*
- [56] Delev D, Pavlova A, Heinz S, Seifried E, Oldenburg J. Factor 5 mutation profile in German patients with homozygous and heterozygous factor V deficiency. *Haemophilia.* 2009 Sep;15(5):1143-53. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02048.x. Epub 2009 May 26.
- [57] I Jarrin, F Chaix, E Oehler - *La Revue de Médecine Interne*, 2018 – Elsevier. Apparition d’anticorps anti-facteur V après un traitement par clindamycine.
- [58] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239–45.
- [59] Hyslop RM, Jardine I. Metabolism of 6-Thiopurines. I. Irreversible binding of a metabolite of 6-thiopurine to mammalian hepatic protein in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;218:621-8.
- [60] Senali Abayratna Wansa KD, Harris JM, Yan G, et al. The AF-1 domain of the orphan nuclear receptor NOR-1 mediates trans-activation, coactivator recruitment, and activation by the purine anti-metabolite 6-mercaptopurine. *J Biol Chem* 2003;278:24776-90.

Annexe 1 :Schéma du protocole thérapeutique EORTC 2002.



Annexe 2 : facteurs de risque du protocole EORTC 2002

Groupe de risque	Facteurs pronostiques
VLR= Très bas risque	<p>LAL de type B et GB < 100. 000/mm³ et Index mitotique : *DNA INDEX(DI)> 1.16 et < 1.5 et nombre de chromosomes 51-66 *ou DI> 1.16 et < 1.5 et nombre de chromosomes inconnu *ou nombre de chromosomes 51 – 66 et DI non précisé. et bonne réponse à la pré phase et critères cytogénétiques et absence d'atteinte neuro méningée et testiculaire. Remarque :</p> <p>Tous ces critères sont requis.</p> <p>En l'absence de DI et des critères cytogénétiques, les patients seront obligatoirement traités comme AR.</p> <p>LMNH lymphoblastique T stade I et II</p>
AR= risque accru	<p>LAL avec bonne réponse à la préphase, qui ne sont classées ni très bas ni très haut risque Très bas risque avec atteinte neuro-méningée LMNH lymphoblastique B stade III et IV sans aucun autre facteur de haut risque LMNH lymphoblastique T.</p>
AR1	<p>LAL B avec GB< 100. 000/mm³ PL douteuse ou hémorragique, devenue négative à J4 de la pré phase. LMNH B stade III et IV LMNH T stade I et II</p>
AR2	<p>LALB avec GB≥100.000/ mm³ LALT quel que soit le taux de GB. Atteinte patente ou non équivoque du SNC à J0 ou n'importe quelle atteinte à J4. Atteinte des gonades. LMNH T stade III et IV</p>
VHR= risque très élevé	<p>Tous les patients LAL avec :</p> <p>Mauvaise réponse à la pré phase (≥1000 blastes/mm³ au FS)</p> <p>*ou t (9, 22) / bcr-abl</p> <p>*ou t (4 ; 11) / MLL-AF4</p> <p>*ou 11q23/MLL réarrangement</p> <p>*ou pré- haploïdie (< 34 chromosomes ou DI ≥0.7 et < 0.8</p> <p>*ou AUL</p> <p>ou pour LAL B : absence de RC après induction IA</p> <p>ou pour LALT : absence de RC ou bonne réponse partielle après induction IA</p> <p>ou MDR≥10⁻² à J35</p> <p>Tous les patients LMNH avec :</p> <p>Absence de RC ou bonne réponse partielle après induction IA</p> <p>Tous les patients à risque très élevé sont éligibles pour une greffe de moelle osseuse, excepté ceux qui ont une mauvaise réponse à la pré-phase et un des éléments suivants :</p> <p>-Immunophénotype T</p> <p>-LALB pré-B (CD10 négatif)</p> <p>-GB> 100000/ mm³.</p>

Résumé:

Le protocole de chimiothérapie des LAL comporte généralement une phase dite intensive qui dure entre 6 et 9 mois, suivie d'un traitement d'entretien pendant jusqu'à 3 ans pour éviter les rechutes. Ce dernier comporte la prise orale journalière de 6-mercaptopurine (6 MP), et la prise orale hebdomadaire de méthotrexate (MTX).

Les effets secondaires de la 6-MP sont corrélés aux concentrations de ses différents métabolites, et dépendent de polymorphisme génétiques des enzymes impliquées dans son métabolisme.

L'objectif de ce travail est d'étudier l'imputabilité du traitement d'entretien de la LAL ; le 6-Mercaptopurine et le méthotrexate sur le déficit en facteur V chez un enfant atteint de cette maladie, hospitalisé au niveau du service de pédiatrie du CHU de Blida.

Nous étudierons l'imputabilité sur le déficit en FV en utilisant l'algorithme de Naranjo et la méthode française. Le bilan de contrôle a objectivé une diminution du TP avec une aggravation parallèle à l'augmentation des doses du traitement.

L'imputabilité médicamenteuse dans la baisse du FV nous montre une réaction à la 6-MP certaine (méthode de Naranjo) ou très vraisemblable (méthode française).

L'observation rapportée dans ce travail illustre l'existence d'une toxicité asymptomatique et réversible de la 6-MP sur le FV. Très peu de patients ayant présenté une toxicité similaire sont décrits dans la littérature.