



**Surveillance de fibrinogène chez les patients atteints d'une  
leucémie aigue lymphoïde traités selon le protocole LINKER  
au service d'hématologie CHU Tizi Ouzou**

**Réalisé par :** ADJAOUD Dyhia

AMER OUALI Ouiza

AZRAR Sonia

**Membres du jury :**

Dr SI SMAIL.N Maitre assistante en hémobiole UMMTO Présidente de jury

Dr ARBANI.S Maitre assistante en hémobiole UMMTO Promotrice

Dr AMIROUCHE.D Assistante en hématologie CHUTO Co-promotrice

Dr ARHAB.Y Assistante en hémobiole CHUTO Examinatrice

**Promotion : 2018/2019**

## Table des matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction générale ..... 01

### PARTIE THEORIQUE

#### CHAPITRE I : Fibrinogène

1. Généralités sur l'hémostase .....	02
1.1. Définition .....	02
1.2. L'hémostase primaire .....	02
1.3. La coagulation .....	04
1.4. La fibrinolyse .....	05
1.5. La régulation de l'hémostase .....	06
2. Le fibrinogène .....	06
2.1. Définition .....	06
2.2. La structure et l'organisation des gènes .....	06
2.2.1. L'organisation des gènes .....	06
2.2.2. La structure .....	07
2.3. La biosynthèse .....	08
2.4. La transformation de fibrinogène en fibrine .....	09
2.5. Les fonctions .....	10
2.6. Le dosage .....	10
2.6.1. Les recommandations pré-analytiques .....	10
2.6.2. Les méthodes de dosage .....	11
a. Le dosage fonctionnel .....	11
b. Le dosage antigénique .....	11
c. Le dosage pondéral .....	11
2.6.3. Les variations physiopathologiques .....	11
a. Les variations physiologiques .....	11
b. Les variations pathologiques .....	12

#### CHAPITRE II : Leucémie aigue lymphoïde

1. Définition .....	13
2. L'épidémiologie .....	13
3. Les facteurs favorisants .....	14
3.1. Les facteurs génétiques .....	14
3.1.1. Les anomalies chromosomiques .....	14
3.1.2. Les déficits immunitaires .....	14
3.2. Les facteurs acquis .....	14
3.3. Les agents leucémogènes .....	14
4. La physiopathologie .....	15
5. Le diagnostic .....	16
5.1. Les signes cliniques .....	16
5.2. Le diagnostic biologique .....	17
5.2.1. La numération formule sanguine .....	17

5.2.2. Le myélogramme .....	17
5.2.3. La cytochimie .....	18
5.2.4. L'immunophénotypage par cytométrie en flux .....	18
5.2.5. La cytogénétique .....	20
5.2.6. La biologie moléculaire .....	20
5.2.7. L'étude du LCR .....	21
6. Le pronostic .....	21
7. La prise en charge thérapeutique des LAL .....	21
7.1. Le traitement symptomatique ( réanimation hématologique) .....	22
7.2. La préphase de corticoïdes .....	23
7.3. Le traitement spécifique (prise en charge des adultes jeunes <60ans atteints de LAL PH -) .....	23
7.3.1. La chimiothérapie .....	23
a. Traitement d'induction (protocole LINKER 28 jours) .....	23
b. Une phase de consolidation .....	24
c. La chimiothérapie d'entretien .....	25
d. Le traitement de relai .....	25
7.3.2. La prophylaxie neuromeningée .....	25
7.3.3. La greffe de cellules souches hématopoïétiques .....	26
8. La surveillance biologique des LAL .....	26
8.1. La surveillance des effets indésirables de la L-Asparaginase .....	26
8.1.1. Les troubles de l'hémostase .....	26
8.1.2. Autres risques .....	27
8.2. La surveillance biologique des LAL .....	27
8.3. La surveillance clinique .....	27

## **PARTIE PRATIQUE**

### **CHAPITRE I : Population et méthodes**

1. Le type de l'étude .....	28
2. La population d'étude .....	28
2.1. Définition de la population d'étude .....	28
2.2. Les critères d'inclusion .....	28
2.3. Les critères d'exclusion .....	28
3. La collecte et l'enregistrement des données .....	28
4. L'analyse des données .....	29

### **CHAPITRE II : Résultats**

1. Caractéristiques de la population générale .....	30
1.1. La fréquence des LAL dans les hémopathies malignes .....	30
1.2. La répartition selon le type de la LAL .....	31
1.3. La répartition selon la présence de chromosome Philadelphie .....	32
1.4. La répartition des patients selon la mortalité .....	33
2. Caractéristiques de la population d'étude .....	34
2.1. La répartition des patients selon l'année de diagnostic .....	34
2.2. La répartition des patients selon l'origine géographique .....	35
2.3. La répartition des patients selon le sexe et l'âge .....	36
2.4. La répartition des patients selon le type de LAL .....	38
2.5. La répartition des patients selon le taux de mortalité .....	39
2.6. La répartition des patients selon la réponse au traitement .....	40

3. Les caractéristiques biologiques des patients à l'admission .....	41
3.1. Bilan d'hémostase .....	41
3.1.1. Le fibrinogène .....	41
3.1.2. Le taux de prothrombine .....	42
3.2. L'hémogramme .....	42
3.2.1. L'hémoglobine .....	43
3.2.2. Les globules blancs .....	43
3.2.3. Les plaquettes .....	44
3.2.4. Le taux de blastes dans le sang .....	45
3.3. Le myélogramme .....	45
3.4. Autres bilans .....	45
4. Surveillance de fibrinogène chez les patients de la population d'étude .....	46

### **CHAPITRE III : Discussion**

<b>Conclusion .....</b>	<b>92</b>
-------------------------	-----------

### **Bibliographie**

### **Annexes**

## **Liste des abréviations**

**ABL** : Abelson Kinase

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ARN m** : Acide ribonucléique messenger

**AVC** : Accident vasculaire cérébral

**BFM** : Berlin-Frankfurt-Munster

**CD** : Cluster de différenciation

**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire

**CIVD** : Coagulation intravasculaire disséminée

**CPS** : Concentré plaquettaire standard

**CSH** : Cellules souches hématopoïétiques

**EBV** : Virus d'Epstein-barr

**EGIL** : European group for the immunological characterization of leukemias

**F I**: Fibrinogène

**F II**: Prothrombine

**F V**: Proaccélérine

**F VII** : Proconvertine

**F VIII** : Facteur anti-hémophilique A

**F IX** : Facteur anti-hémophilique B

**F X** : Facteur stuart

**F XI** : Facteur Rosenthal

**F XII** : Facteur Hagman

**F XIII** : Facteur stabilisant de la fibrine

**FAB** : Franco-Americano-Britannique

**FT** : Facteur tissulaire

**FW** : Facteur de Willebrand

**HSF** : Facteur stimulant de l'hépatocyte

**HTLV1** : Human t-lymphotric virus 1

**IDM** : Infarctus du myocarde

**Ig** : Immunoglobuline

**IkZF1**: Ikaros family zinc finger protein 1

**ITK** : Inhibiteurs des tyrosines kinases

**IV**: Intraveineuse

**GPs** : Glycoprotéines

**GRAAL** : Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia

**LA** : Leucémie aigue

**L-Asp** : L-Asparaginase

**LAL** : Leucémie aigue lymphoblastique

**LAM** : Leucémie aigue myéloblastique

**LPS** : Lipopolysaccharides

**LCR** : Liquide céphalorachidien

**MRD** : Minimal residual disease (maladie résiduelle)

**MTX** : Méthotrexate

**PAX5** : Paired box protein 5

**PCa** : Protéine C activée

**PSa** : Protéine S activée

**KHPM** : Kinonigène du haut poids moléculaire

**PK** : Prékalllicrine

**PDF** : Produit de la dégradation de fibrinogène ou de fibrine

**Ph**: Chromosome Philadelphie

**SNC** : Système nerveux central

**TGFβ** : Transforming growth factor beta

**TM** : Thrombomoduline

**TXA2** : Thromboxane A2

**TP** : Taux de prothrombine

**tPA** : Activateur tissulaire du plasminigène

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humain

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01</b> : Score d'identification de la lignée en cause .....	19
<b>Tableau 02</b> : Classification EGIL des LAL B .....	19
<b>Tableau 03</b> : Classification EGIL des LAL T .....	19
<b>Tableau 04</b> : Place des leucémies aiguës lymphoïdes dans les hémopathies malignes .....	30
<b>Tableau 05</b> : Répartition selon le type de leucémie aiguë .....	31
<b>Tableau 06</b> : Répartition des cas de LAL selon la présence de chromosome Philadelphie ...	32
<b>Tableau 07</b> : Répartition des patients selon la mortalité .....	33
<b>Tableau 08</b> : Répartition des patients selon l'année de diagnostic .....	34
<b>Tableau 09</b> : Répartition des patients selon l'origine géographique .....	35
<b>Tableau 10</b> : Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âge .....	36
<b>Tableau 11</b> : Répartition des patients selon le type de LAL .....	38
<b>Tableau 12</b> : Répartition des patients selon le taux de mortalité .....	39
<b>Tableau 13</b> : Répartition des patients selon la réponse au traitement .....	40
<b>Tableau 14</b> : Comparaison de la réponse au traitement entre notre étude, une étude nationale (la revue algérienne d'hématologie) et une étude internationale .....	85
<b>Tableau 15</b> : Comparaison des caractéristiques biologiques au diagnostic entre notre étude et celle de la revue algérienne d'hématologie .....	86
<b>Tableau 16</b> : Comparaison de nos résultats avec ceux de l'étude de Aladeen Mudhafar Zubir Alqasim Raii Hussein Al-Hadithi , Aseel Nashaat .....	89
<b>Tableau 17</b> : Comparaison de nos résultats avec ceux de l'étude de Aldoss , D Douer , CE Behrent .....	90

## Liste des figures :

<b>Figure 01</b> : Schéma de la coagulation .....	05
<b>Figure 02</b> : Organisation du locus fibrinogène .....	07
<b>Figure 03</b> : Structure de fibrinogène .....	08
<b>Figure 04</b> : Exemple d'une réaction nettement positive au cours d'une leucémie aigue myéloblastique .....	18
<b>Figure 05</b> : Place de la leucémie aigue lymphoïde dans les hémopathies malignes .....	30
<b>Figure 06</b> : Répartition selon le type de leucémie aigue lymphoïde .....	31
<b>Figure 07</b> : Répartition des cas de LAL selon la présence de chromosome Philadelphie ....	32
<b>Figure 08</b> : Répartition des patients selon la mortalité .....	33
<b>Figure 09</b> : Répartition des patients selon l'année du diagnostic .....	35
<b>Figure 10</b> : Répartition des patients selon l'origine géographique .....	36
<b>Figure 11</b> : Répartition des patients en fonction du sexe et les tranche d'âge .....	37
<b>Figure 12</b> : Répartition des patients selon le type de leucémie aigue lymphoïde .....	38
<b>Figure 13</b> : Répartition des patients selon le taux de mortalité .....	39
<b>Figure 14</b> : Répartition des patients selon la réponse au traitement .....	40
<b>Figure 15</b> : Répartition des patients selon le taux de fibrinogène .....	41
<b>Figure 16</b> : Répartition des patients selon le taux de prothrombine .....	42
<b>Figure 17</b> : Répartition des patients selon les valeurs de l'hémoglobine .....	43
<b>Figure 18</b> : Répartition des patients selon le taux des globules blancs .....	43
<b>Figure 19</b> : Répartition des patients selon le taux des plaquettes .....	44
<b>Figure 20</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 01 .....	46
<b>Figure 21</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 02 .....	48
<b>Figure 22</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 03 .....	50
<b>Figure 23</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 04 .....	52

<b>Figure 24</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 05 .....	54
<b>Figure 25</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 06 .....	56
<b>Figure 26</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 07 .....	57
<b>Figure 27</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 08 .....	59
<b>Figure 28</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 09 .....	61
<b>Figure 29</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 10 .....	63
<b>Figure 30</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 11 .....	64
<b>Figure 31</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 12 .....	66
<b>Figure 32</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 13 .....	68
<b>Figure 33</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 14 .....	70
<b>Figure 34</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 15 .....	72
<b>Figure 35</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 16 .....	74
<b>Figure 36</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 17 .....	76
<b>Figure 37</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 18 .....	78
<b>Figure 38</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 19 .....	80
<b>Figure 39</b> : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 20 .....	82

## Introduction générale

Les leucémies aiguës lymphoïdes sont définies par un envahissement de la moelle osseuse par une population lymphoïde monoclonale immature (les lymphoblastes) bloquée à un stade précoce de la différenciation cellulaire (précurseurs lymphoïdes B ou T), avec une capacité de prolifération exacerbée, elles représentent 15 à 20% des leucémies aiguës de l'adulte. Cette appellation englobe des entités très hétérogènes se distinguant par leurs caractéristiques immunophénotypiques, caryotypiques et moléculaires [1].

Le traitement des LAL repose à ce jour sur la chimiothérapie intensive, l'avancée majeure effectuée ces dernières années ayant été d'adopter des schémas de traitement de type pédiatrique où la L-Asparaginase occupe une place importante.

L'utilisation de la L-Asparaginase a conféré un avantage en terme de survie dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoïde. Cependant, nous avons besoin de vérifier si le médicament a bien été toléré. Avec une survie à long terme d'environ 50%, le devenir des patients n'est pas satisfaisant, du fait de la toxicité du traitement. Pour caractériser le spectre de toxicité de doses répétées de la L-Asparaginase, des études ont été faites chez l'adulte dans le cadre des régimes inspirés de la pédiatrie.

Dans ce contexte, et vue de la rareté des études similaires, nous nous sommes intéressés de près à l'évaluation de l'impact réel de la L-Asparaginase sur le fibrinogène.

Afin de décrire la démarche thérapeutique en fonction de la variation du taux de fibrinogène, nous avons opté pour la surveillance de ce paramètre chez les patients atteints d'une LAL Philadelphie négatif traités selon le protocole LINKER au service d'hématologie de CHU Tizi Ouzou.

## 1. Généralités sur l'hémostase

### 1.1. Définition

L'hémostase est un processus physiologique qui permet de limiter les pertes sanguines provoquées par une effraction vasculaire, pour arrêter l'hémorragie, les plaquettes obturent la brèche en venant y agréger. Cette première phase est l'hémostase primaire. Mais cet agrégat plaquettaire est instable et perméable, il doit être consolidé. C'est le rôle de la coagulation qui transforme, après une cascade d'activations enzymatiques, le fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui vient consolider l'agrégat plaquettaire en le coiffant d'un fin réseau fibrineux. La masse fibrino-plaquettaire qui a obturé la brèche sera résorbée les jours suivants par la troisième phase, la fibrinolyse, après réparation de la paroi du vaisseau [2, 3,4].

### 1.2. L'hémostase primaire

L'hémostase primaire correspond à l'ensemble des interactions entre la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines et des protéines adhésives. Cette première étape aboutit à la formation d'un thrombus blanc de nature plaquettaire qui va colmater la brèche vasculaire [2,3].

Dans un premier temps on a une vasoconstriction (temps vasculaire), qui constitue la réponse immédiate à toute lésion vasculaire. Cette vasoconstriction est la conséquence d'une stimulation réflexe des muscles lisses des artérioles situées en amont. Elle favorise l'accumulation locale de substances hémostatiques. La sérotonine et le thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) libérés par les plaquettes activées, sont de puissants agents vasoconstricteurs. En même temps, il y a mise en contact de facteur tissulaire (facteur III tissulaire) qui provient de l'extérieur du vaisseau, avec les facteurs plasmatiques de la coagulation. C'est le point de départ de la coagulation qui aboutit à la formation précoce de thrombine.

La cellule endothéliale est non thrombogène, un traumatisme qui crée une brèche vasculaire, va rompre la continuité de la monocouche de cellules endothéliales, ce qui expose les structures sous endothéliales au contact du sang.

L'adhésion des plaquettes se fait grâce au facteur de Willbrand (FW) qui, lié au sous endothélium, fixe les plaquettes au niveau de la glycoprotéine membranaire Ib.

Cette adhésion est passagère et réversible, pendant cette phase, les plaquettes peuvent se déplacer lentement sur les berges de la plaie et éventuellement s'en détacher si elles ne sont pas activées [2,4].

Après l'adhésion survient l'activation plaquettaire, elle conduit à l'expression des récepteurs des glycoprotéines (GPs), situés à la surface de la membrane plaquettaire, à la libération du contenu des granules de sécrétion (facteurs de croissance, protéines adhésives...) et à la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) à partir de l'acide arachidonique de la membrane plasmique des plaquettes. Ce dernier est un des principaux enzymes du processus inflammatoire et un puissant vasoconstricteur qui stimule localement la libération du contenu des vésicules plaquettaires. Le TGF- $\beta$  sécrété par les plaquettes attire les monocytes circulants sur la zone lésée, les active et contrôle donc la réponse inflammatoire. Les monocytes activés se transforment en macrophages qui assurent l'élimination des bactéries et la détersion de la plaie. L'activation des plaquettes renforce la vasoconstriction locale et favorise l'activation des plaquettes circulantes qui adhèrent les unes aux autres [4].

Puis survient la phase d'agrégation plaquettaire, l'agrégat plaquettaire va croître par apposition successive de nouvelles plaquettes. Au niveau de la membrane plaquettaire, le complexe glycoprotéique IIb/IIIa est indispensable. Grâce à ce site, le fibrinogène va se fixer sur la membrane pour former avec le Ca<sup>++</sup> des ponts inter-plaquettaires qui permettent la formation de l'agrégat. Il se forme finalement un gros amas plaquettaire, l'agrégat plaquettaire hémostatique, qui arrête en partie l'hémorragie mais qui doit être consolidé par le réseau de fibrine créé par la coagulation [2].

### 1.3. La coagulation

La coagulation est initiée par le contact entre le facteur tissulaire et le facteur VII, qui s'active en facteur VIIa. Le facteur tissulaire (FT) est un récepteur exprimé par de nombreuses cellules de l'organisme, mais est absent physiologiquement du secteur vasculaire.

Le couple FVIIa-FT est capable d'activer le FX en FXa, mais aussi le FIX en FIXa qui activera ensuite le X. La génération du Xa nécessite la liaison du X à des phospholipides anioniques, fournis par la membrane plaquettaire. Elle est fortement accélérée par le VIIIa. Les facteurs antihémophiliques A et B (FVIII et FIX) garantissent donc la formation de FXa en quantité suffisante, et sont indispensables à l'hémostase normale. Une autre boucle d'amplification est créée par l'activation du FXI par la thrombine (IIa). Le XIa ainsi formé peut activer le FIX.

Il existe une autre voie d'activation du FIX et du FX, appelée voie intrinsèque, qui fait intervenir les facteurs de la phase contact, c'est-à-dire les FXII et FXI, initiée par contact entre le sang et une surface mouillable ou chargée négativement, en présence de prékallicréine et kininogène de haut poids moléculaire (KHPM). In vivo, cette voie d'activation ne joue qu'un rôle mineur dans l'initiation de la coagulation comme en témoigne l'absence totale de saignement dans les déficits complets en FXII, en prékallicréine ou en KHPM. Le FXa s'associe aux phospholipides, au FVa et au calcium pour former le complexe prothrombinase qui active la prothrombine (FII) en thrombine FIIa. La thrombine scinde une liaison peptidique sur chacune des deux chaînes du fibrinogène, transforme le fibrinogène en monomères de fibrine. Les nouvelles extrémités aminotermiales des chaînes se lient à des structures complémentaires de monomères de fibrine voisins, entraînant une polymérisation de la fibrine instable.

Dans une dernière étape, le polymère de fibrine est stabilisé par le FXIIIa après activation du FXIII par la thrombine. Le FXIIIa rend insoluble le polymère de fibrine en établissant des liaisons covalentes entre 2 monomères de fibrine adjacents.



### 1.5. La régulation de l'hémostase

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation :

- L'antithrombine : inhibe le FXa et la thrombine en formant un complexe équimoléculaire inactif.
- Second facteur de l'héparine : il s'agit d'un inhibiteur spécifique de la thrombine.
- Thrombomoduline (TM) protéine C et protéine S : la thrombomoduline fixe la thrombine lui faisant perdre ses propriétés procoagulantes et gagner la capacité d'activer la protéine C. Une fois activée, la PCa inactive par protéolyse les facteurs Va et VIIIa en présence d'un cofacteur plasmatique de la PCa appelé protéine S (PS), les complexes enzymatiques ne pouvant plus se former, la coagulation est ainsi ralentie.
- Inhibiteur du facteur tissulaire (TF) : Il intervient en se liant au FXa pour bloquer le complexe FVIIa-TF en formant un complexe Xa-TFPI-VIIa-TF. Le TF perd alors sa capacité d'initier la coagulation [6].

## 2. Le fibrinogène

### 2.1. Définition

Le fibrinogène également appelé facteur I dans la cascade de la coagulation est une glycoprotéine plasmatique soluble présente abondamment dans le plasma (protéine majoritaire de plasma), adhésive, fibreuse, formée de 3 types de chaînes polypeptidiques, codées par 3 gènes sur le chromosome 4, synthétisée et sécrétée par les cellules du parenchyme hépatique, son taux varie de 2 à 4 g/l (plage normale) et sa demi-vie est de 3 à 5 jours. Cette protéine est cruciale dans l'hémostase car c'est le précurseur des monomères de fibrine et joue un rôle essentiel dans l'agrégation plaquettaire et la cicatrisation [7-11].

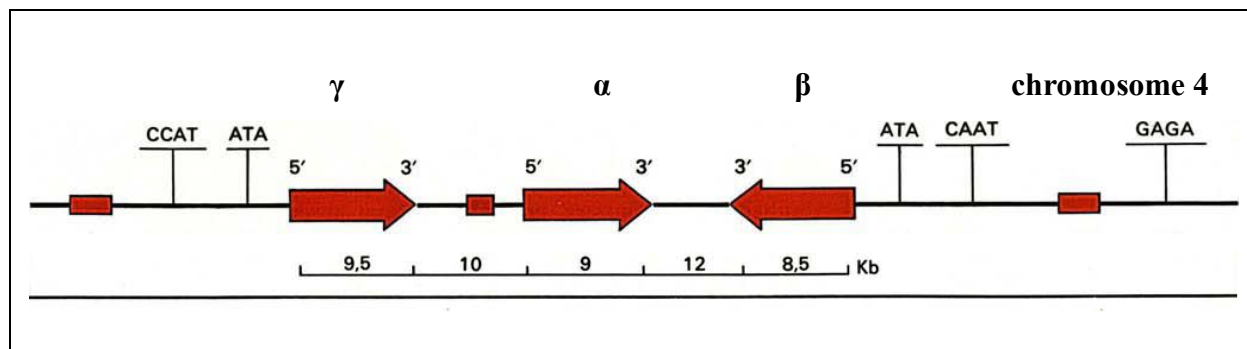
### 2.2. La structure et l'organisation des gènes

#### 2.2.1. L'organisation des gènes

Les trois chaînes du fibrinogène sont codées par trois ARNm qui possèdent en 5' une région codant pour un peptide signal. La protéine est donc le produit de trois gènes différents et l'obtention d'ADN complémentaires spécifiques de chaque chaîne a permis de localiser ces gènes dans la région 4q2 du chromosome 4. Il n'existe qu'une copie des gènes et aucun

pseudogène n'a été identifié. Cette situation est rarement observée pour des protéines multicaténaire dont les gènes de structure sont en général mieux répartis dans le génome.

Chaque gène couvre entre 8 et 10 kb. Leur répartition introns-exons est relativement dense et en relation avec les différents domaines de structure de la protéine. Les gènes sont colinéaires avec une organisation de type  $\gamma$ - $\alpha$ - $\beta$ . Chez l'homme, les gènes  $\gamma$  et  $\alpha$  sont distants de 10 kb, les gènes  $\alpha$  et  $\beta$  de 12 kb. Le gène  $\beta$  se trouve orienté dans un sens inverse de celui des deux autres gènes [7].



**Figure 2 : Organisation du locus fibrinogène [7].**

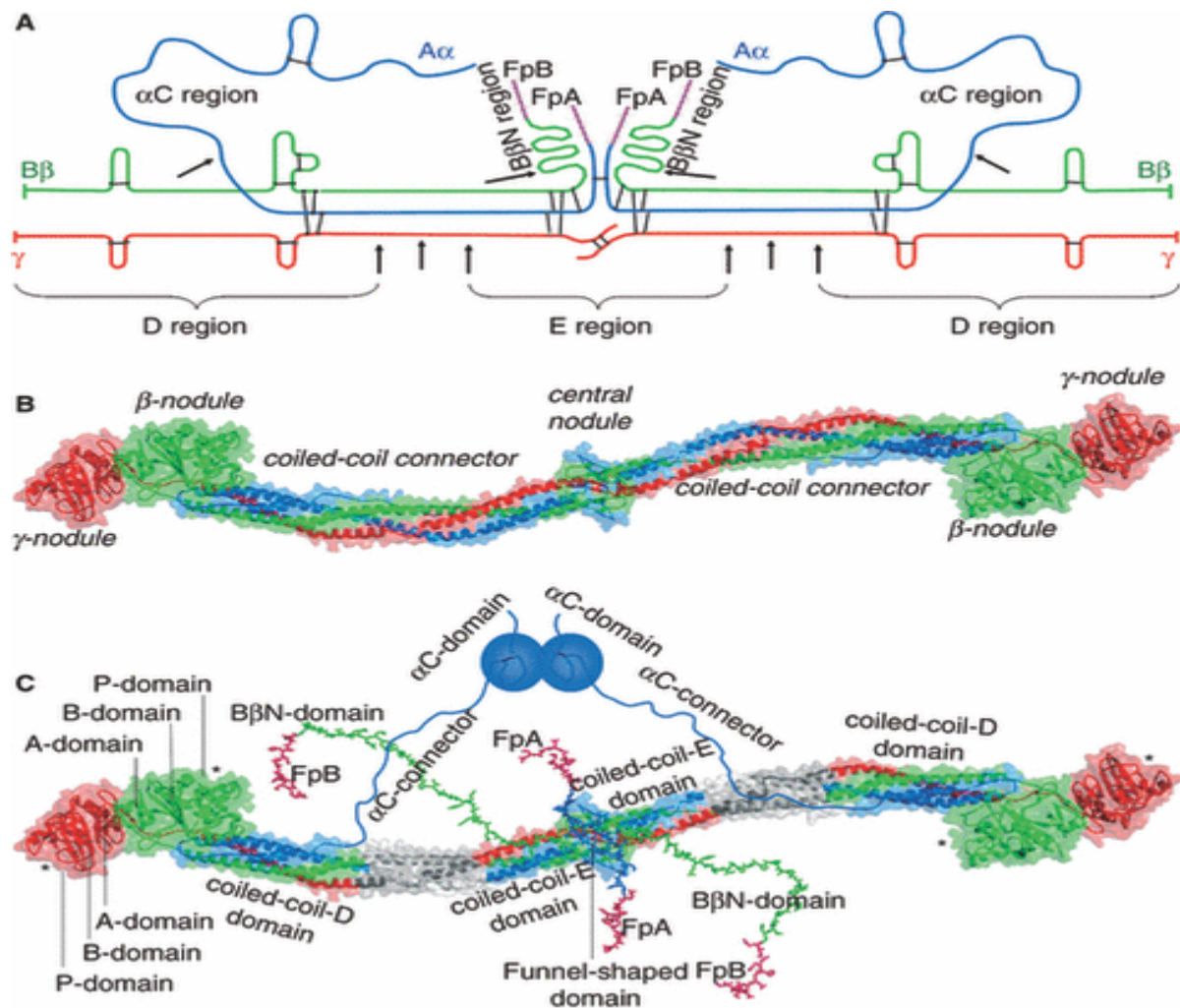
### 2.2.2. La structure

La diffusion des rayons X et des études hydrodynamiques ont montré que le fibrinogène est une protéine fibreuse de masse moléculaire élevée (340 kDa). Il s'agit d'une molécule centrosymétrique, en forme de *S* de 46 nm de long et de 4,5 nm de diamètre. Sa structure est constituée de trois domaines alignés ; deux domaines *D* (de 6nm de diamètre) sont présents à chaque extrémité de la molécule, qui présente en son centre un domaine *E* (5nm de diamètre). Les domaines, constitués d'acides aminés, sont connectés ensemble via des hélices flexibles également constituées d'acides aminés.

Les études de séparation électrophorétique ont permis d'isoler trois chaînes peptidiques (notées  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ) avec des masses molaires comprises entre 48 et 70 kDa. Cela suggère que le fibrinogène est composé de 6 chaînes polypeptidiques analogues 2 à 2 dans deux structures hélicoïdales enroulées.

La détermination de la séquence entière d'acides aminés a confirmé la masse molaire totale de la molécule et a également fourni des informations sur l'existence de paires de

fibrinopeptides clivables (fibrinopeptides A et B) aux deux extrémités des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$ . La nomenclature utilisée pour le fibrinogène ( $A\alpha$ ,  $B\beta$ ,  $\gamma$ )<sub>2</sub> découle de la combinaison de chaînes et de peptides clivés par la thrombine pour produire de la fibrine monomère, désigné par  $(\alpha,\beta,\gamma)$ <sub>2</sub> [10,11].



### 2.3. La biosynthèse

Le fibrinogène plasmatique est synthétisé et sécrété par les cellules du parenchyme hépatique. Son taux varie de 2 à 4 g/l et sa demi-vie est de 3 à 5 jours. Les trois chaînes du fibrinogène sont synthétisées avec des cinétiques comparables et passent directement dans la lumière du réticulum endoplasmique par l'intermédiaire de leur peptide signal. La

glycosylation de la chaîne  $\gamma$  est assurée au cours de cette traversée. Celle de la chaîne  $B\beta$  est plus tardive et n'est réalisée qu'en fin de traduction. La molécule est assemblée dans le réticulum endoplasmique avant d'être exportée vers le plasma.

La synthèse de la protéine augmente à la suite d'un stress, au cours de la grossesse, lors d'une blessure ou après injection d'endotoxine, de prostaglandine ou d'hormone de croissance. Cette production accrue de fibrinogène est due à une autorégulation dont le mécanisme est à peine connu. Au cours de la phase aiguë de la réponse inflammatoire, il y a transformation du fibrinogène en fibrine et activation du système fibrinolytique. Les fragments D et E de fibrinolyse ou de fibrinogénolyse stimulent certains récepteurs non identifiés sur la membrane de la cellule de Kupffer ou des leucocytes. Cette stimulation induit la production d'un facteur, le HSF, ou facteur stimulant de l'hépatocyte, différent des interleukines, qui stimule la synthèse du fibrinogène par l'hépatocyte. Ce mécanisme fait peut-être intervenir les glucocorticoïdes (car l'action du HSF est très fortement réduite chez le rat surrénalectomisé).

Cette stimulation n'est pas spécifique car d'autres agents, comme les lipopolysaccharides (LPS) peuvent induire la synthèse du HSF et le HSF peut stimuler la synthèse de marqueurs de la réponse inflammatoire autres que le fibrinogène, comme l'haptoglobine. Ce mécanisme n'en demeure pas moins un modèle extrêmement intéressant d'autorégulation [7,11].

#### **2.4. La transformation de fibrinogène en fibrine**

Le clivage, par la thrombine, des deux paires de fibrinopeptides A et B localisés dans la région centrale de la molécule entraîne le début de la polymérisation du fibrinogène en un réseau de fibres de fibrine.

Les molécules de fibrine s'assemblent d'abord linéairement en hémistiche pour former des oligomères constitués de deux brins de 15 entités chacun : les protofibrilles, qui se forment par l'intermédiaire d'interactions entre les sites *A* et *B*, chargés positivement et localisés sur le domaine globulaire *E*, et les poches complémentaires *a* et *b* chargées négativement et localisées sur les domaines globulaires externes *D* d'une autre molécule de fibrine.

Les protofibrilles s'agrègent ensuite latéralement par l'intermédiaire d'interactions entre leurs domaines *D* pour former des fibres. De plus, lors de la formation des fibres, des

branchements occasionnels apparaîtront, donnant naissance à un réseau tri-dimensionnel de fibres.

La fibrine sera stabilisée par le facteur XIIIa lui même activée par la thrombine [9, 10,11].

## 2.5. Les fonctions

Le fibrinogène remplit deux fonctions dans l'hémostase, il joue un rôle très important dans la coagulation et permet l'agrégation plaquettaire.

D'une part, il joue un rôle important dans l'hémostase primaire par sa fixation sur les GPIIbIIIa, participe à l'agrégation plaquettaire et joue le rôle de pont inter-plaquettaire. D'autre part, il est le précurseur de la fibrine dans le système de la coagulation, il se transforme en fibrine sous l'action de la thrombine et libère les fibrinopeptides A et B [6,7].

## 2.6. Le dosage

### 2.6.1. Les recommandations pré-analytiques

- **Le prélèvement**

- À jeun ;
- Site de ponction : veineux ;
- Anticoagulant : citrate (109 mmol/L) ;
- Remplissage du tube :  $\geq 90\%$  ;
- Homogénéisation du tube après le prélèvement : dès la fin de remplissage du tube, par retournements lents et complets.

- **Le transport**

- Transport du sang total : non réfrigéré (15 à 25 °C) ;
- Acheminement rapide au laboratoire.

- **La centrifugation**

- Double centrifugation : deux centrifugations standards successives (10min) ;
- Température : centrifugeuse à température contrôlée 15 à 25°C [9].

### **2.6.2. Les méthodes de dosage**

#### **a. Le dosage fonctionnel**

##### **- La méthode Clauss**

Mesure d'un temps de thrombine, dans des conditions particulières de dilution du plasma, par la technique chromométrique de Von Clauss : en présence d'un excès de thrombine et de concentrations faibles de fibrinogène, le temps de coagulation est inversement proportionnel au fibrinogène. Le temps mesuré est transformé en g/l grâce à une droite d'étalonnage effectuée avec un plasma témoin dont la concentration en fibrinogène est connue. En cas de forte diminution ou augmentation du fibrinogène, il convient de modifier la dilution du plasma afin de rester dans la zone de linéarité du dosage.

##### **- La méthode optique**

Mesure indirecte du fibrinogène basée sur une observation de la courbe du temps de prothrombine, la différence de la densité optique avant et après coagulation est proportionnelle au taux de fibrinogène [9,12].

#### **b. Le dosage antigénique (dosage immunologique : anticorps polyclonaux)**

Test antigénique, mesure par immunoturbidimétrie ou immunodiffusion radiale quantitative.

#### **c. Le dosage pondéral**

Dosage pondéral après action d'une solution de thrombine calcique qui transforme le fibrinogène en fibrine, puis séparation, lavage, séchage et pesée du caillot [9,12].

### **2.6.3. Les variations physiopathologiques**

#### **a. Les variations physiologiques**

Les valeurs de références sont abaissées chez le jeune enfant (1,5 à 3,5 g/l). La concentration plasmatique de fibrinogène augmente progressivement au cours de la grossesse [12,13].

**b. Les variations pathologiques****✓ L'augmentation de fibrinogène (>5g/L)**

- Au cours de syndromes inflammatoires et des cancers ;
- Au cours des syndromes néphrotiques ;
- Chez les patients infectés par le VIH ;
- Chez les sujets tabagiques.

Le fibrinogène est un facteur de risque cardiovasculaire fort et indépendant. Son élévation est associée à la survenue d'une maladie coronarienne, l'angor, la complication coronarienne après une intervention chirurgicale, la mort subite, l'IDM et les AVC [12,13].

**✓ La diminution de fibrinogène (<2g/L)****• L'hypofibrinogénémie acquise**

- Insuffisance hépatocellulaire ;
- Syndromes de défibrination : CIVD ou fibrinolyse primitive ou thérapeutique ;
- Une interférence par la présence d'une substance à activité antithrombine dans le plasma : anticoagulant circulant, PDF ou D-dimères en quantité importante, héparine à forte dose ;
- L'administration de certains médicaments : exemple : L-Asparaginase.

**• Les déficits constitutionnels en fibrinogène**

- Afibrinogénémie ou hypofibrinogénémie : déficit quantitatif ;
- Dysfibrinogénémie : déficit qualitatif.

Les dysfibrinogénémies constitutionnelles sont le plus souvent asymptomatiques, elles se manifestent parfois par une maladie hémorragique modérée ou des thromboses. Il existe de rares cas de dysfibrinogénémies acquises (cancer primitif du foie ou hépatome, cirrhose de foie ...) [12,13].

## 1. Définition

Les leucémies aiguës (LA) représentent un groupe très hétérogène d'hémopathies malignes aiguës dues à la transformation oncogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH). La prolifération maligne qui en résulte est caractérisée par une expansion clonale ou oligoclonale de précurseurs hématopoïétiques immatures bloqués à un stade précoce (blastes) et par une altération de l'hématopoïèse par étouffement des autres lignées. On distingue: les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) dont le précurseur impliqué est celui de la lignée myéloïde, les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL B ou T) dont le précurseur impliqué est celui de la lignée lymphoïde et exceptionnellement les leucémies bi-phénotypiques [14,15].

La transformation maligne d'un progéniteur lymphoïde produit une descendance de cellules lymphoïdes bloquées à un stade précoce de la différenciation cellulaire et incapables de maturation terminale, de plus ils possèdent une capacité de prolifération exacerbée. Les précurseurs concernés par la transformation maligne sont des précurseurs lymphoïdes B ou T. Les LAL sont définies par un envahissement de la moelle osseuse par cette population lymphoïde monoclonale immature (les lymphoblastes) [14,16].

## 2. L'épidémiologie

Chez l'enfant, les LAL sont néanmoins le premier type de cancer (25% des cancers pédiatriques) et les plus fréquentes des LA. En revanche après 15 ans, leur fréquence intrinsèque se réduit ainsi que leur proportion au sein des LA (<1% des cas de cancers adultes avec 20 % de LAL contre 80% de LAM). Cette incidence des LAL chez l'adulte est de 1 à 2/100 000 habitants et s'accroît à nouveau après 50 ans. La maladie a donc une distribution bimodale avec un premier pic chez les enfants de 2 à 5 ans et un second pic chez les adultes autour de 50 ans [14,15].

En Algérie, une enquête épidémiologique a été réalisée chez l'adulte sur une période de 4 ans (janvier 2010 – décembre 2013), et rapporte une incidence annuelle qui passe de 0.37/100 000 habitants en 2010 à 0.47/100 000 habitants avec un sexe ratio de 1,6. Selon l'âge, 53,4% sont âgés entre 20 et 39 ans [17].

### 3. Les facteurs favorisants

Les LAL, comme tout cancer, ne relèvent pas d'une cause unique mais d'une série d'altérations successives combinatoires. Elles sont le résultat d'une interaction entre les expositions endogènes ou exogènes, la susceptibilité génétique (héréditaire) et le hasard. Leur étiologie demeure inconnue. Cependant un certain nombre de facteurs de risque ont pu être clairement identifiés comme augmentant le risque d'apparition d'une LA [14, 16, 18, 19,20].

#### 3.1. Les facteurs génétiques

Moins de 5 % des cas sont liés à des facteurs génétiques associés à des processus d'instabilité génomique tel que :

##### 3.1.1. Les anomalies chromosomiques constitutionnelles

- Le syndrome de Down ;
- La neurofibromatose ;
- Le syndrome de Schwachman ;
- Syndrome de Turner ;
- Syndrome de Klinefelter ;
- Syndrome de Bloom ;
- Anémie de Fanconi.

##### 3.1.2. Les déficits immunitaires

- Syndrome de Wiscott Aldrich ;
- L'ataxie télangiectasie.

#### 3.2. Les facteurs acquis

- Les syndromes myéloprolifératifs : la maladie de Vaquez, la splénomégalie myéloïde, la thrombocytémie essentielle ;
- Les syndromes myélodysplasiques ;
- Autres pathologies : lymphomes, myélomes, carcinomes....

#### 3.3. Les agents leucémogènes

- Les toxiques : solvants, dérivés de benzène ....
- Les agents physiques : les radiations ionisantes ;
- Les agents infectieux : EBV, HTLV1, HIV ;
- Les agents de chimiothérapie : les agents alkylants, les inhibiteurs de la topoisomérase de type II.

#### 4. La physiopathologie

L'origine des LAL réside dans la dérégulation de l'homéostasie hématopoïétique conduisant à un blocage de la maturation des précurseurs hématopoïétiques avec expansion clonale. Ce dysfonctionnement peut être dû à une expression inadaptée ou à des altérations structurales de gènes suite à des mutations ponctuelles ou à des anomalies de structure chromosomique.

L'expression anormale de gènes normaux, l'expression de gènes anormaux (oncogènes ou proto-oncogènes) soit par mutation soit par fusion entre deux gènes, ou la disparition de gènes (gènes suppresseurs de tumeur) contrôlant le processus mutagène représentent les trois mécanismes principaux.

Ces événements critiques dans l'initiation de la leucémogénèse touchent des gènes codant des facteurs de transcription de l'hématopoïèse, des suppresseurs de tumeurs ou des tyrosines kinases doivent être recherchés au diagnostic pour la stratification pronostique. Cependant, des événements génétiques supplémentaires sont parfois nécessaires pour aboutir à la leucémie ou lui conférer un phénotype de résistance comme le BCR-ABL, IKZF1 ou PAX5. Ces anomalies génétiques acquises donnent souvent lieu à un avantage prolifératif concernant en général des gènes intervenant dans la survie et/ou la croissance cellulaire et/ou l'apoptose [14, 20,21].

Au niveau moléculaire, la cascade d'évènements conduisant à la transformation maligne comporte donc non seulement des étapes d'activation d'oncogènes impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire, mais aussi, des phénomènes de suppression de blocages cellulaires de sécurité exercés en permanence par l'environnement cellulaire ou par la cellule elle-même [15].

Des exemples de gènes mutés ou remaniés dans les LALT et les LALB sont représentés dans les annexes I et II respectivement.

## 5. Le diagnostic

### 5.1. Les signes cliniques

Il n'y a pas de signes caractéristiques. La présentation clinique est variable, allant de la forme peu symptomatique à la forme d'emblée grave. Le mode d'installation des symptômes est souvent brutal avec :

- Une altération de l'état générale ;
- Un syndrome d'insuffisance médullaire, associant :
  - Le syndrome anémique : se manifeste par une dyspnée, les palpitations, asthénie et la pâleur.
  - Le syndrome infectieux : induit par la neutropénie et sa localisation est surtout oto-rhino-laryngologique, respiratoire et cutanée.
  - Le syndrome hémorragique
    - Le syndrome tumoral : il est fréquent dans les LAL et se manifeste par des adénopathies, la splénomégalie et l'hépatomégalie.
    - Les localisations extra-hématologiques :
      - Les atteintes neuro-méningées sont rarement observées au diagnostic mais plutôt lors des phases évolutives ou tardives de la maladie.
      - Les douleurs osseuses sont fréquentes, localisées aux membres inférieurs ou au niveau du bassin, du sternum et des côtes.
      - L'atteinte péricardique.
      - L'atteinte cutanée nodulaire.

Ces signes peuvent se compliquer en :

- Un syndrome d'hyperviscosité : seules les formes d'hyperleucytose majeurs dépassant 100000 / mm<sup>3</sup> peuvent donner un syndrome de leucostase responsable des troubles de la microcirculation et de perfusion tissulaire.
- Un syndrome de lyse tumoral : la prolifération tumorale s'accompagne parfois d'une lyse cellulaire responsable de complications métaboliques telles que l'hypocalcémie, l'hyperkaliémie, hyperuricémie et hyperphosphatémie aboutissant à une insuffisance rénale. [15, 17,22].

## 5.2. Le diagnostic biologique

**5.2.1. La numération formule sanguine :** La numération formule sanguine est anormale.

Elle montre une anémie normocytaire ou macrocytaire non régénérative parfois sévère (Hb < 7 g/dL), une thrombopénie dans la majorité des cas, une leucopénie plus ou moins profonde avec neutropénie ou contradictoirement une franche hyperleucocytose pouvant dépasser 100 G/L [23].

Le frottis sanguin : comporte le classique décompte des populations leucocytaires.

L'établissement du diagnostic sur l'hémogramme repose sur la présence de cellules blastiques dans le sang périphérique (un pourcentage  $\geq$  à 20 % de blastes circulants).

L'absence des cellules blastiques ne veut pas dire absence de leucémies aigues lymphoïde, mais plutôt absence d'envahissement sanguin par les blastes. [24].

### 5.2.2. Le myélogramme

Le myélogramme est l'examen clé permettant de poser un diagnostic des leucémies aigues. Il consiste à analyser les cellules de la moelle osseuse et leurs aspects cytologique au microscope. Le prélèvement de moelle osseuse est effectué sous anesthésie locale par ponction dans le sternum ou dans l'os du bassin (épine iliaque).

Un pourcentage  $\geq$  à 20 % de blastes permet de porter un diagnostic de leucémie aigue [23,25].

L'aspect morphologique des cellules affirme le diagnostic des LAL et souvent en propose le type cellulaire. La classification morphologique FAB (Franco-américaine-Britannique) reconnaissait trois groupes L1, L2 et L3 (annexe III) :

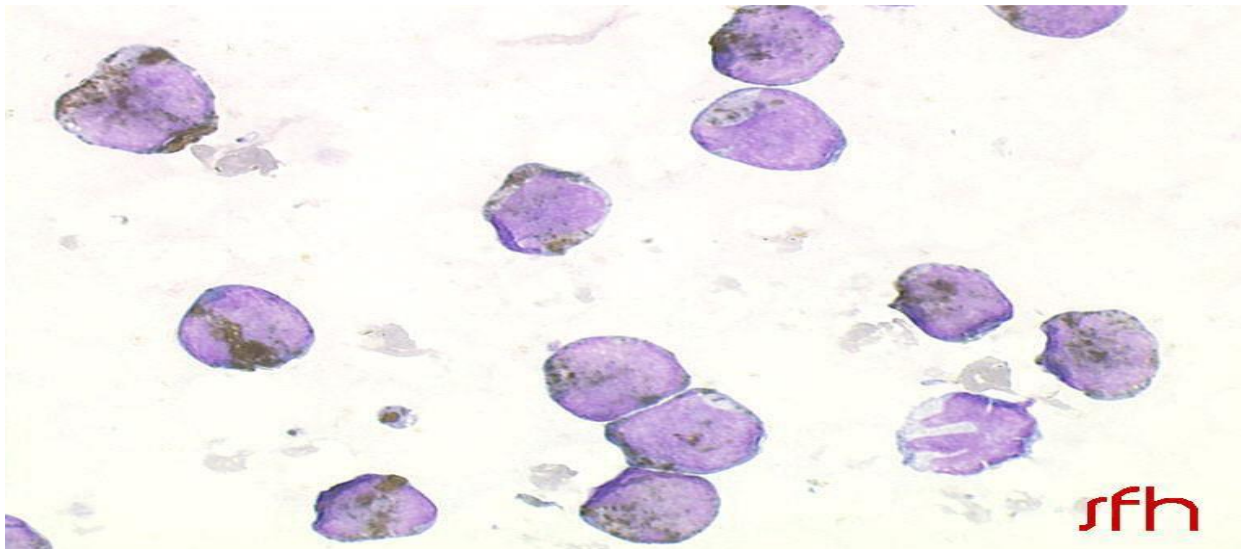
LAL1 : la population blastique est homogène, les blastes sont de petite taille, à noyau volumineux, d'aspect monomorphe, rarement nucléolés. Ces formes sont rarement rencontrées chez l'adulte.

LAL2 : la population blastique est hétérogène, les blastes sont de taille moyenne, à noyau irrégulier et moins volumineux. Ce sont les formes rencontrées habituellement chez l'adulte.

LAL3 (type Burkitt) : la population blastique est homogène, les blastes sont de grande taille, à noyau régulier et de taille moyenne, à cytoplasme basophile souvent vacuolé [16].

### 5.2.3. La cytochimie (méthode cytochimique et enzymatique)

La myéloperoxydase ou le noir Soudan qui donne des résultats identiques : la présence de granulations positives à l'un de ces marqueurs témoigne de l'origine myéloïde de la leucémie [23].



**Figure 04 : Exemple d'une réaction nettement positive au cours d'une leucémie aiguë myéloblastique. La positivité apparaît sous la forme de grains brun-noir [22].**

### 5.2.4. L'immunophénotypage par cytométrie en flux

L'immunophénotypage recherché par cytométrie en flux l'expression de divers antigènes de différenciation membranaire ou intra-cytoplasmique et confirme l'appartenance à une lignée et apprécie le stade de différenciation. Il est indispensable pour le diagnostic et la classification des LAL [22].

La stratégie d'immunophénotypage identifie:

- La lignée en cause

Les marqueurs les plus spécifiques sont l'expression intra-cytoplasmique de CD79a pour la lignée B et de CD3 pour la lignée T.

Il faut au moins un score de deux points dans une lignée pour affirmer l'appartenance des blastes à cette lignée [26].

**Tableau 1** : score d'identification de la lignée en cause [26].

	Lignée B	Lignée T
<b>2 points</b>	CD79a, $\mu$ , CcD22	CD3, TCR
<b>1 point</b>	CD19, CD10, CD 20	CD2, CD5, CD8, CD10
<b>0.5 points</b>	TdT, CD24	TdT, CD7, CD1a

- Le stade de maturation

La classification EGIL (European Group for the Immunological Characterization of leukaemias).

**Tableau 2** : Classification EGIL des LAL B [27].

	cCD79, CD19 ,CD22 , CD20	CD10	IgM intracytoplasmique	Immunoglobuline de surface
<b>BI (pro-B)</b>	+	-	-	-
<b>BII (commune)</b>	+	+	-	-
<b>BIII (pré-B)</b>	+	+	+	-
<b>B-IV (mature, Burkitt)</b>	+	+	+	+

**Tableau 3** : Classification EGIL des LAL T [27].

	cCD3	CD7	CD2, CD5, CD1a CD8	sCD3+, CD1a-
<b>T I (pro-T )</b>	+	+	-	-
<b>T II (pré-T)</b>	+	+	+	-
<b>TIII (corticale T)</b>	+	+	+	-
<b>T IV (mature T)</b>	+	+	+	+

### 5.2.5. La cytogénétique

C'est la détection des anomalies des chromosomes des lymphoblastes. Ces anomalies comprennent des changements dans le nombre des chromosomes et /ou des modifications de la structure (annexe IV).

La cytogénétique n'est pas utile pour le diagnostic mais apporte des arguments pronostiques importants.

#### - Les anomalies de structure :

- LAL de la lignée B avec la translocation t(9,22) (chromosome Philadelphie ou ph<sup>+</sup>) : il s'agit de l'anomalie la plus fréquente dans les LAL de l'adulte et représente environ 30 % des anomalies des LAL Ph-B. Les LAL type B PH<sup>+</sup> ont un pronostic très péjoratif ;
- LAL de la lignée B avec la translocation t(1,19) ;
- LAL de la lignée T avec la translocation t(10,14) ;
- LAL de la lignée T avec la translocation t(10,11).

#### - Les anomalies de nombre :

- Hypodiploïdie (chromosomes < 46) : elle est rare chez les adultes ;
- Hyperdiploïdie : on peut trouver chez l'adulte l'hyperdiploïdie à 47 -50 chromosomes, l'hyperdiploïdie à plus de 50 chromosomes, la Near-triploïdie à 64 -78 chromosomes et la Near-tétraploïdie à 82-94 chromosomes [22, 28, 29, 30,31].

### 5.2.6. La biologie moléculaire

Elle est indispensable et complémentaire à l'étude cytogénétique.

Les techniques de biologie moléculaire sont devenues incontournables dans la prise en charge des LA. Ces techniques permettent de détecter les transcrits chimériques spécifiques de certains sous groupes de LA, de rechercher des mutations dont certaines peuvent avoir une valeur pronostique, de mettre en évidence un clone d'hypoploïdie ou d'hyperploïdie en cas d'échec de l'étude du caryotype ou de l'existence d'un caryotype normal et permet aussi d'effectuer le suivi de la maladie résiduelle (MRD) sous traitement [23, 32,33].

### 5.2.7. L'étude du LCR

Cet examen est réalisé chez tout malade atteint d'une LAL pour vérifier l'atteinte méningée. Cette atteinte se définit par la présence de plus de 5 leucocytes /mm<sup>3</sup> et la présence de blastes dans le LCR [25].

## 6. Le pronostic

De nombreuses caractéristiques cliniques et biologiques des leucémies aiguës peuvent avoir une signification pronostique concernant la réponse au traitement et le risque de récurrence. Le pronostic des LAL dépend d'un certain nombre de facteurs dont les plus significatifs sont :

- L'âge : l'âge au diagnostic constitue un facteur de risque péjoratif majeur. Les adultes de plus de 55 ans ont un mauvais pronostic contrairement aux jeunes adultes ;
- L'hyperleucocytose : L'hyperleucocytose au diagnostic constitue un facteur de mauvais pronostic ;
- La cytogénétique : la cytogénétique est également un élément pronostique déterminant. Le patient ayant la translocation t (9,22) ou chromosome Philadelphie et des anomalies de ploïdie forme un groupe de pronostic défavorable ;
- Les caractéristiques immunophénotypiques : certaines caractéristiques immunophénotypiques sont associées à un pronostic péjoratif ;

Pour les LAL B, les phénotypes pro-B CD10 négatif sont de mauvais pronostic surtout lorsqu'ils sont associés à la translocation t(4,11).

Pour les LAL T, le pronostic est plus péjoratif pour les sous types pro-T, pré-T, et les T matures que pour les phénotypes cortical T (CD 1a +).

- La réponse initiale au traitement : la rapidité de réponse au traitement est considérée comme un facteur de bon pronostic [34, 35,36].

## 7. La prise en charge thérapeutique des LAL

L'initiation d'un traitement pour un patient atteint de LAL est une urgence thérapeutique, qui doit être instaurée en milieu spécialisé, cette initiation nécessitant une surveillance clinique et biologique cruciale puisqu'il peut décompenser un syndrome de lyse, une CIVD...Il repose, en premier lieu sur un traitement symptomatique pour la prise en charge des signes cliniques, puis un traitement spécifique dans le cadre d'un protocole de chimiothérapie. Dans la plupart des protocoles une corticothérapie initiale menée durant 7 à

10 jours permet de tester la corticosensibilité et d'attendre le résultat de la recherche du chromosome Philadelphie ou du transcrit BCR/ABL.

Les LAL Philadelphie(+), en raison du pronostic péjoratif conféré par la présence d'une translocation (9,22), nécessite une thérapeutique basée sur l'utilisation des inhibiteurs de tyrosines kinases de type PDGFR (ITK) associés à une polychimiothérapie. Les LAL Philadelphie(-) sont traitées par une chimiothérapie seule inspirée des protocoles pédiatriques, incluant la L-Asparaginase [14,36].

### 7.1. Le traitement symptomatique (réanimation hématologique)

#### ► Lutter contre l'anémie :

- Transfusion de concentré globulaire phénotypés de préférence filtrés, 3cc/kg ↑ Hb de 1g chez l'enfant, 6cc/kg ↑ Hb de 1g chez l'adulte.

#### ► Lutter contre le Syndrome hémorragique :

- Transfusion de concentrée plaquettaire (CPS) 1unité/7-10kg de poids;
- Chez la femme en âge de procréer : oesoprogestatifs pour bloquer le cycle menstruel.

#### ► lutter contre le syndrome infectieux :

##### ▪ Traitement préventif :

- Isolement en chambre stérile ;
- Hygiène bucco-dentaire ;
- Nourriture stérile ;
- Décontamination digestive par Ercyfuryl 6 gélules/j ;
- Prévention des Candidose par Fungizone bain de bouche.

##### ▪ Traitement curatif :

- Traitement de tout épisode fébrile=synonyme d'infection ;
- Traiter toute infection déclarée par 2 ATB à large spectre, après prélèvement bactériologique associant :  $\beta$ -lactamine + aminoside ;
- Les infections virales, par de l'Acyclovir en comprimé, en local voir même en perfusion ;
- En cas d'infection mycosique : mucite grade 1 et 2, administration de Fluconazole 200mg/j peros. Si mucite de grade 3 ou 4 avec atteinte digestive, Fungizone en perfusion 1mg/kg/j avec surveillance de la fonction rénale.

► lutter contre le syndrome de lyse :

- Hyper diurèse par solutés glucosés et bicarbonatés 3l/m<sup>2</sup>/j ;
- Urate Oxydase (Fasturtec®) en IV 2-4 ampoule ou hypouricémiant type Allopurinol® 10mg/kg/j.

► Antiémétisants : type Primperan® ou Zophren®.

► Facteurs de croissance hématopoïétiques: si aplasie profonde ou très prolongée [16,37].

## 7.2. La préphase de corticoïdes

Prescrite pendant une semaine, pour les patients qui présentent une hyperleucocytose, permettant de juger la corticosensibilité de la maladie, d'attendre sa caractérisation cytogénétique et/ou moléculaire (Ph 1) et de prévenir le syndrome de lyse [15].

## 7.3. Le traitement spécifique (prise en charge des adultes jeunes < 60 ans atteints de LAL Ph-)

### 7.3.1. La chimiothérapie

Le traitement moderne des LAL des sujets jeunes repose sur une chimiothérapie intensive inspirée des protocoles pédiatriques, incluant :

**a. Traitement d'induction (protocole LINKER28 jours) :** destiné à aboutir à une rémission complète, indispensable pour assurer une survie prolongée; ce protocole repose sur l'induction séquentielle de chimiothérapie associant des anthracyclines, du cyclophosphamide, des poisons du fuseau mitotique mais aussi de la L-Asparaginase. Ce schéma thérapeutique comporte également une prophylaxie méningée [14, 36,38].

Le traitement d'induction comprend :

- Anthracyclines(du jour01 à jour03) : Les médicaments intercalants se placent dans les sillons de l'ADN et forment un complexe trimérique entre le médicament, l'ADN et la topoisomérase de type II. Cette formation concoure au blocage de la transcription.

-Rubidomycine 20mg en IV et l'Adriamycineamp 10-50mg IV.

- Alcaloïde de la pervenche (jour01, j8, j15, j22) : Les poisons du fuseau mitotique ou agents tubulo-affines agissent de manière directe sur les molécules de tubuline indispensables à la constitution du fuseau mitotique et à la migration polaire des chromosomes pendant la mitose. Vincristine ampoule 1mg [14, 36,38].

- L-Asparaginase (du j17 à j28) : l'asparagine est un acide aminé qui représente un constituant de base de la substance protéique cellulaire. Les cellules leucémiques ne peuvent pas effectuer par 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.

- Prednisolone (pendant 4 semaines) : solumedrol 80 mg [39,40].

Une évaluation de l'état du patient est réalisé le jour 28, cette évaluation est basée sur l'FNS, un frotti sanguin, et un frotti de moelle, selon s'il ya rémission ou pas, on décide de l'arrêt du protocole au jour 28 ou de son prolongement jusqu'au jour 42.

La rémission complète se définit par le retour à un hémogramme et un myélogramme normaux: il ne doit pas subsister plus de 5% de blastes dans la moelle osseuse [41].

#### **b. Une phase de consolidation**

➤ BFM 22 jours :

- Purinethol du jour 1 au jour 22 : lesantipuriques, faux substrats de la voie de biosynthèse des purines.

- Endoxan 160 mg du jour 1 au jour 22 : médicaments alkylants. Les alkylants vont produire des lésions covalentes entre les brins d'ADN lors de la division cellulaire, le dédoublement des 2 brins de DNA devient difficile, et surtout, la transcription est arrêtée au niveau de l'agent alkylant.

- Aracytine 120mg : les antipirimidiniques, s'incorporent dans l'ADN pour réduire le niveau de méthylation de ce dernier et donc produire des anomalies de l'expression génique [39,42,43].

Intervalle thérapeutique :

- Méthotrexate 3g/m<sup>2</sup> jour1 et jour15 : les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique (les antifoliques).

- Aracytine 1g/m<sup>2</sup> jour 1 et jour 15 [39].

➤ Alternance entre deux cycles A et B (8 cycles) R-VAP:

- Cycle A : Rubidomycine 3 injections consécutives  
Vincristine 2 injections hebdomadaires et 6 inj de L-asparaginase.
- Cycle B : Etoposide – Aracytine.
- Cycle C : 9ème cycle, Méthotrexate à dose intermédiaire : 690 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 24 heures [39,44].

### c. La chimiothérapie d'entretien

Après six à huit mois de consolidation et d'intensification, une phase de deux ans comporte une chimiothérapie essentiellement ambulatoire basée sur l'association du Méthotrexate et du Purinethol [15,39].

### d. Le traitement de relais

En cas d'échec thérapeutique un traitement de relai s'impose :

- Un traitement de relais ADH : comporte l'Aracytine, l'Andoxan et le Purinethol.
- Un traitement de relais CAPIZZI : comporte la vincristine, Purinethol, la L-Asparaginase et le Methotrexate [45].

### 7.3.2. La prophylaxie neuroméningée

Elle est systématique du fait du tropisme des lymphoblastes pour le système nerveux central (SNC), celui-ci constitue un sanctuaire pour les cellules leucémiques du fait de l'existence d'une barrière hémato-méningée s'opposant à la pénétration de la plupart des chimiothérapies [15].

Les modalités de cette prophylaxie sont : une chimiothérapie intrathécale à base de MTX et d'Aracytine seuls ou associé aux corticoïdes (4 à 18 injections sur une durée d'environ 6

mois à partir du J1 de l'induction). Cette prophylaxie est réalisée de façon systématique chez tous les patients durant la phase d'induction et la phase de consolidation [36 ,41].

### **7.3.3. La greffe de cellules souches hématopoïétiques**

C'est l'une des stratégies permettant l'éradication de la maladie résiduelle après une rémission complète.

L'allogreffe de CSH est une stratégie curative de la LAL après la rémission complète, toutefois, la toxicité de la procédure doit être prise en compte dans la décision thérapeutique. En effet, le gain en survie sans progression est contre balancé par les risques inhérents au traitement (l'altération de la qualité de vie suite à la survenue de maladie du greffon contre l'hôte chronique ; la survenue d'infections)

Il est donc d'une importance cruciale d'évaluer la balance bénéfice-risque mise en jeu [16,36].

## **8. La surveillance des LAL**

### **8.1. La surveillance des effets secondaires de la L-Asparaginase**

L'utilisation de produits d'Asparaginase nécessite une prévention, une surveillance et une gestion prudentes des effets indésirables notamment l'hypersensibilité, l'hypatotoxicité, la pancréatite, la coagulopathie et la thrombose.

#### **8.1.1. Les troubles de l'hémostase**

La L-Asparaginase a une activité thérapeutique toute particulière dans les LAL. En effet les lymphoblastes présentent le plus souvent un déficit en asparagine synthétase, ce qui induit en présence de la drogue, une déplétion de leur teneur en asparagine ayant pour conséquence une diminution des synthèses protéiques et l'apoptose de la cellule. Ces perturbations ne sont cependant pas spécifiques des cellules blastiques et la déplétion en asparagine s'accompagne en particulier de dérèglement des protéines de l'hémostase.

Les événements thromboemboliques et l'hypofibrinogénémie sont des complications graves associées à l'administration de la L-Asp.

La L-Asparaginase entraîne un état hypercoagulable et majore le risque thrombotique, essentiellement veineux, en raison de modifications des concentrations plasmatiques de plus d'une vingtaine de facteurs de la coagulation, de la fibrinolyse et de leurs inhibiteurs. Les éléments principaux de ces anomalies sont une baisse prédominante de l'antithrombine et du plasminogène, et une élévation des complexes facteur VIII/facteur de Von Willebrand.

Cette molécule, bien connue pour son action prothrombotique, entraîne également un risque hémorragique accru notamment en inhibant la synthèse de fibrinogène et des facteurs V, VII, VIII, et IX d'où l'intérêt de surveiller régulièrement le bilan d'hémostase et en particulier le fibrinogène chez les patients sous L-Asparaginase [46-51].

### **8.1.2. Autres risques**

- L'hépatotoxicité est l'évènement indésirable le plus fréquent, révélée par une transaminite et une hyperbilirubinémie de grade 3-4 [52, 53,54].
- L'utilisation de la L-Asparaginase constitue une cause majeure de pancréatite aigue d'origine médicamenteuse. Elle survient dans toutes les phases du traitement et peut se compliquer principalement en : un état de choc, un diabète insulino-dépendant et des pseudokystes pancréatiques. Elle est révélée par le dosage de l'amylasémie et la lipasémie [54,55].
- Les réactions allergiques [52,54].

### **8.2. La surveillance biologique des LAL**

Le suivi en milieu hospitalier permettra d'évaluer la réponse au traitement sur les données de l'hémogramme et du myélogramme.

Pour le suivi en ville, l'hémogramme reste l'examen indispensable. Toute anomalie constatée au cours de ce dernier sera complétée par un frottis sanguin [23].

### **8.3. La surveillance clinique**

- Prévention de syndrome anémique ;
- Prévention de syndrome hémorragique ;
- Prévention de syndrome infectieux [16].

## Rappel des objectifs

Déterminer la cinétique de surveillance du taux de fibrinogène chez les patients atteints d'une LAL Ph-, et relever les variations de celui-ci suite à l'administration de la L-Asparaginase utilisée dans le protocole LINKER.

### 1. Le type de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective et descriptive sur une période de deux ans, allant de 01 Janvier 2017 jusqu'au 31 Décembre 2018, au niveau de service d'hématologie de CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou.

### 2. La population d'étude

#### 2.1. Définition de la population d'étude

Notre étude porte sur des patients atteints d'une LAL chromosome Philadelphie négatif, traités selon le protocole LINKER. Vingt (20) patients ont été colligés parmi trente-sept (37) diagnostiqués d'une LAL au niveau du service d'hématologie.

#### 2.2. Les critères d'inclusion

- Patients âgés de 16ans ou plus ;
- Patients atteints d'une LAL Ph- diagnostiqués au service d'hématologie ;
- Patients ayants reçus au moins une cure de chimiothérapie comportant la L-Asparaginase.

#### 2.3. Les critères d'exclusion

- Patients diagnostiqués au service d'hémato-pédiatrie ;
- Patients atteints d'une LAL Ph+ ;
- Patients décidés avant chimiothérapie ;
- Patients ayants changé d'établissement ou de protocole ou l'ayant arrêté avant l'administration de la L-Asparaginase.

### 3. La collecte et l'enregistrement des données

Durant la période d'étude, tous les dossiers de patients répondants à nos critères d'inclusion ont été analysés sur le plan clinique et biologique.

Une fiche technique détaillée est effectuée pour chaque patient.

Ces fiches comportent les informations suivantes :

- L'identification du patient ;
- Le diagnostic ;
- Le traitement ;
- L'évaluation de traitement ;
- La surveillance de la fibrinogénémie.

#### **4. L'analyse des données**

L'analyse des données a été effectuée à l'aide de logiciel classeur Excel. Les résultats sont rapportés dans des tableaux ou représentés sous forme de graphes.

Au total, 37 patients atteints d'une leucémie aigue lymphoïde diagnostiqués entre Janvier 2017 et Décembre 2018 ont été inclus dans notre étude.

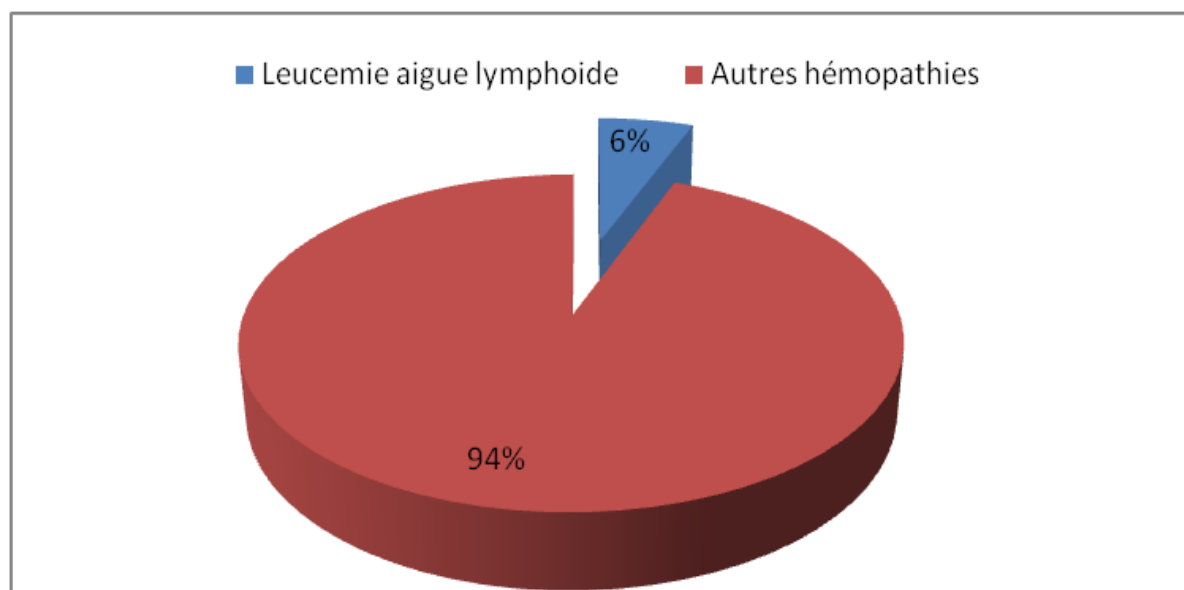
Parmi ces 37 patients, 20 cas âgés entre 18 à 55 ans atteints d'une leucémie aigue lymphoïde Philadelphie négatif ont été analysés et suivis durant notre étude.

## 1. Caractéristiques de la population générale

### 1.1. La fréquence des LAL dans les hémopathies malignes

**Tableau 04** : Place des leucémies aigues lymphoïdes dans les hémopathies malignes.

	Nombre	Pourcentage
Leucémie aigue lymphoïde	37	6%
Autres hémopathies	605	94%
Total	642	100%



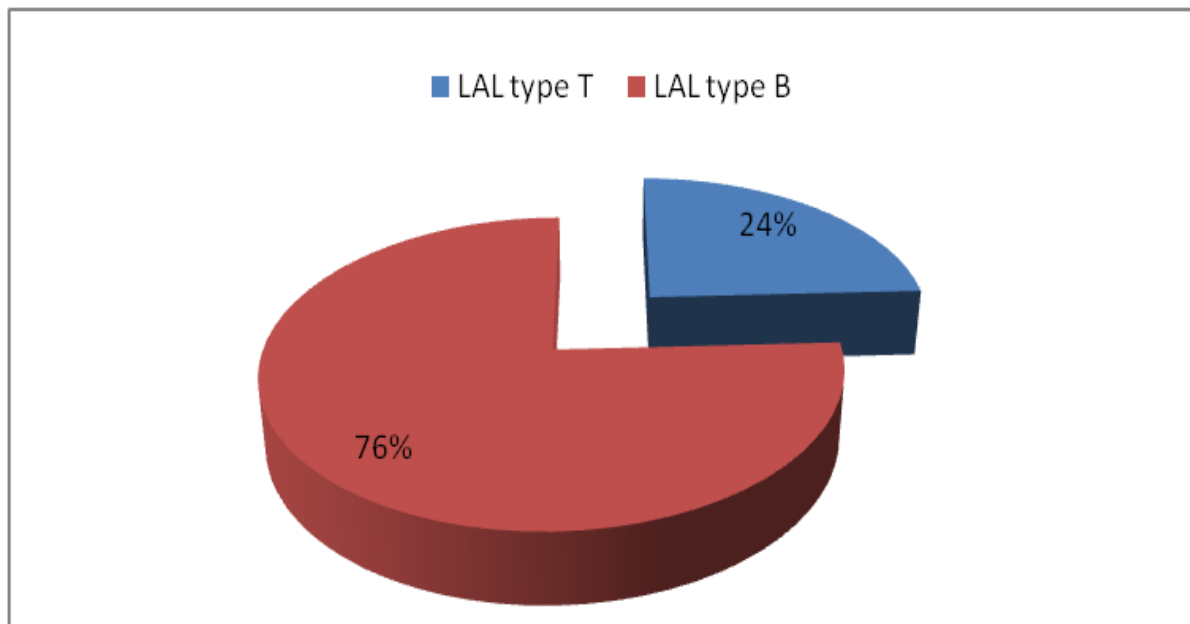
**Figure 05** : Place des leucémies aigues lymphoïdes dans les hémopathies malignes.

Durant la période allant de janvier 2017 à décembre 2018, 37 cas de leucémies aiguës lymphoïdes ont été diagnostiqués au service d'hématologie du Tizi-Ouzou, soit 6% de l'ensemble des hémopathies colligées durant la même période.

### 1.2. La répartition selon le type de la LAL

**Tableau 05 :** Répartition selon le type de leucémie aiguë lymphoïde.

	Nombre	Pourcentage
LAL type B	25	76%
LAL type T	8	24%
Total	33	100%



**Figure 06 :** Répartition selon le type de leucémies aiguë lymphoïde.

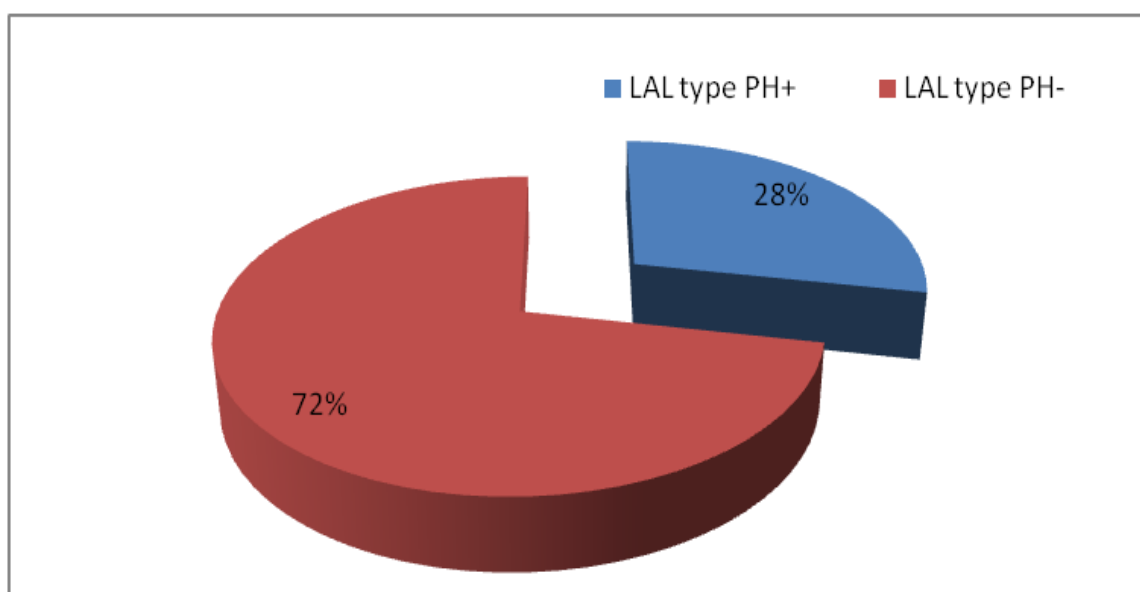
Le type de LAL prédominant est le type B, soit 76% de l'ensemble des LAL.

Remarque : la répartition est faite par rapport à (n=33), car trois patients sont décédés avant la réalisation de l'immunophénotypage et le quatrième son dossier a été perdu dans les archives du service.

### 1.3. La répartition selon la présence de chromosome Philadelphie

**Tableau 06** : Répartition des cas de LAL selon la présence du chromosome Philadelphie.

	Nombre	Pourcentage
LAL type PH+	9	28 %
LAL type PH-	23	72 %
Total	32	100 %



**Figure 07** : Répartition des cas de LAL selon la présence du chromosome Philadelphie.

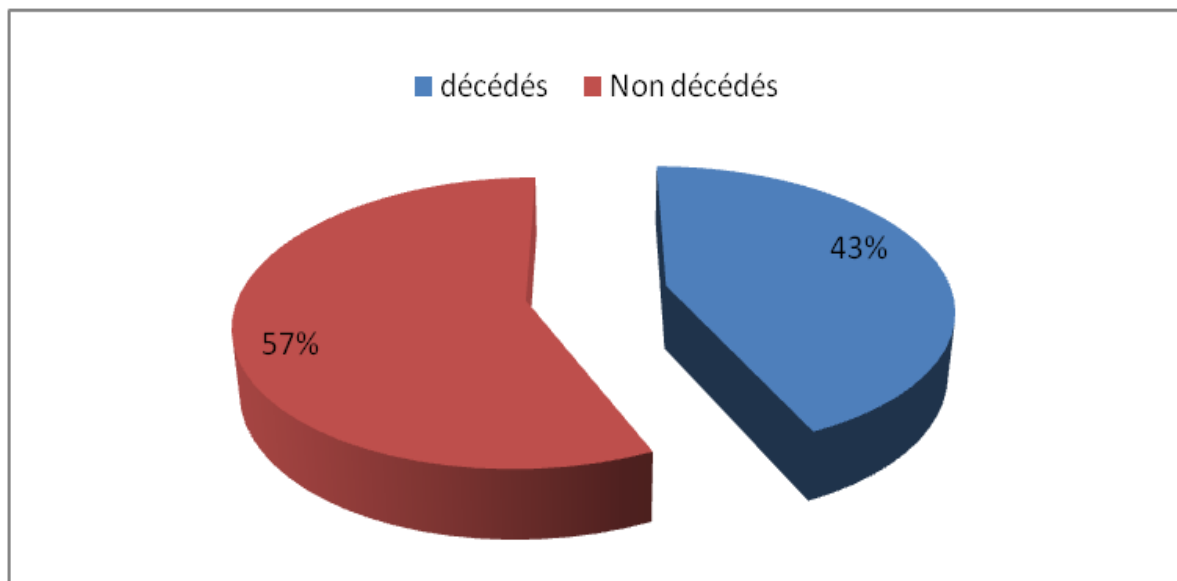
On note une prédominance des LAL Philadelphie négatif par rapport aux LAL Philadelphie positif.

Remarque : la répartition est faite par rapport à (n=32) car la cytogénétique n'a pas été réalisée pour cinq patients dont trois sont décédés et deux dossiers ont été perdus dans les archives du service.

#### 1.4. La répartition des patients selon la mortalité

**Tableau 07** : Répartition des patients selon la mortalité.

	Nombre	Pourcentage
Décédés	16	43 %
Non décédés	21	57 %
Total	37	100 %



**Figure 08** : Répartition des patients selon la mortalité.

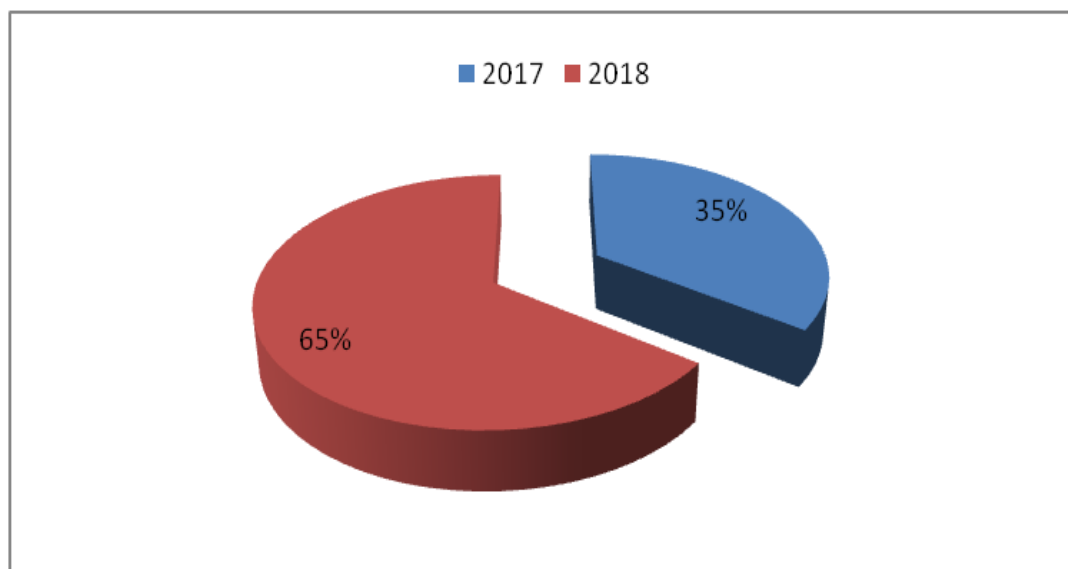
Parmi les 37 cas colligés, le nombre de décès enregistrés est de 16 décès, soit 43 % de la population générale.

## 2. Caractéristiques de la population d'étude

### 2.1. La répartition des patients selon l'année de diagnostic

**Tableau 08:** Répartition des patients selon l'année de diagnostic.

Date de diagnostic	Total
2017	7
2018	13
Total	20



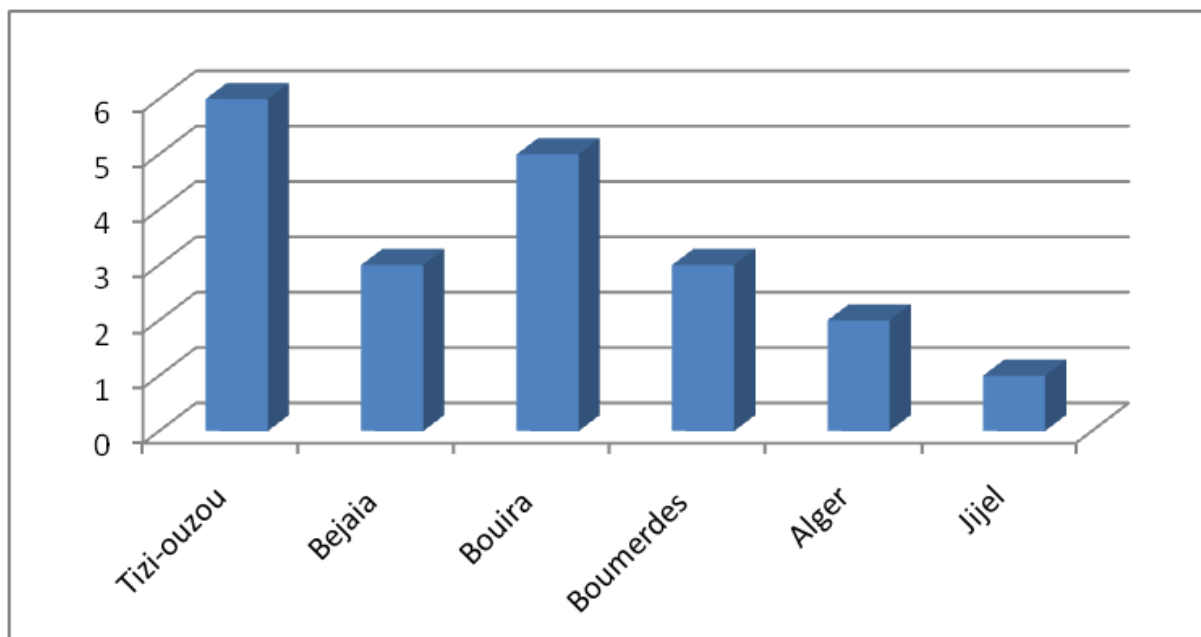
**Figure 09 :** Répartition des patients selon l'année de diagnostic.

La répartition annuelle de nos patients est variable. Sept cas de leucémie aigue lymphoïde Philadelphie négatif ont été colligés en 2017 et treize cas en 2018, soit respectivement 35% et 65% des cas.

## 2.2. La répartition des patients selon l'origine géographique

**Figure 09** : Répartition des patients selon l'origine géographique.

Wilaya	nombre	Pourcentage
Tizi-Ouzou	6	30%
Bejaia	3	15%
Bouira	5	25%
Boumerdes	3	15%
Alger	2	10%
Jijel	1	5%
Total	20	100%



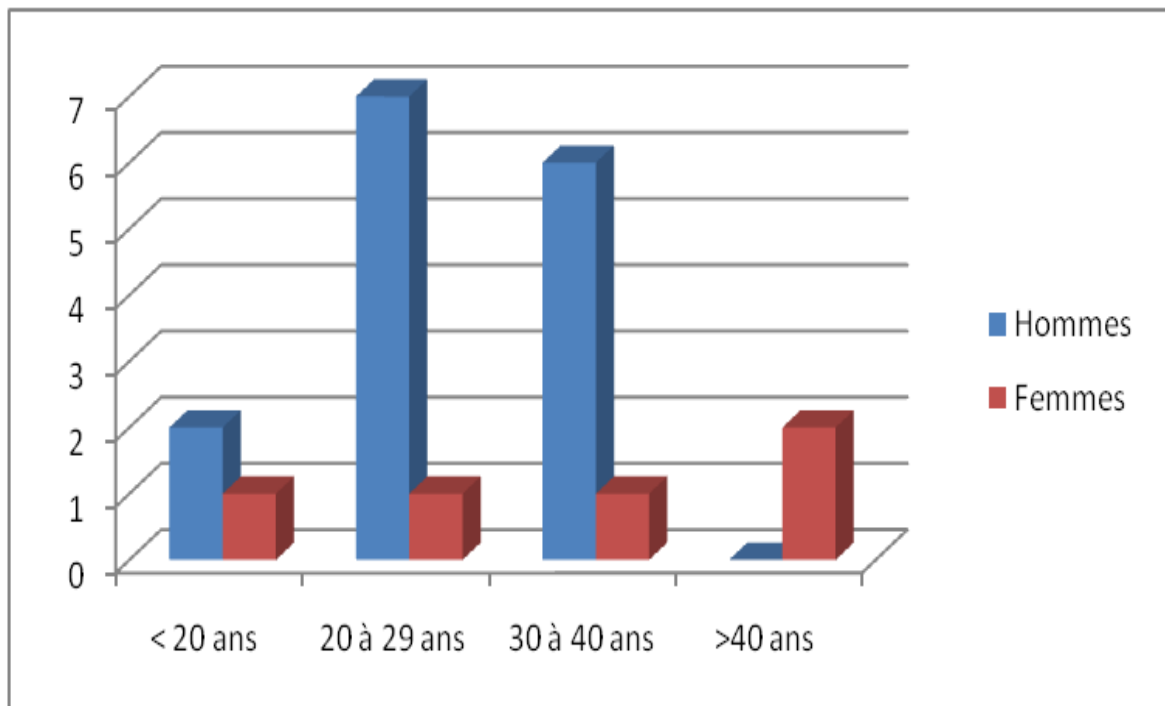
**Figure 10** : Répartition des patients selon l'origine géographique.

Au sein du service d'hématologie, 20 cas de LAL Ph- ont été diagnostiqués, surtout originaires de Tizi-Ouzou et de Bouira.

### 2.3. La répartition des patients selon le sexe et l'âge

**Tableau 10** : Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âge.

	Femmes	Hommes	Total
<20 ans	1	2	3
20 à 29 ans	1	7	8
30 à 40 ans	1	6	7
> 40 ans	2	0	2
Total	5	15	20



**Figure 11** : Répartition des patients en fonction de sexe et les tranches d'âge.

Dans notre étude, l'âge des patients varie entre 18 et 55 ans.

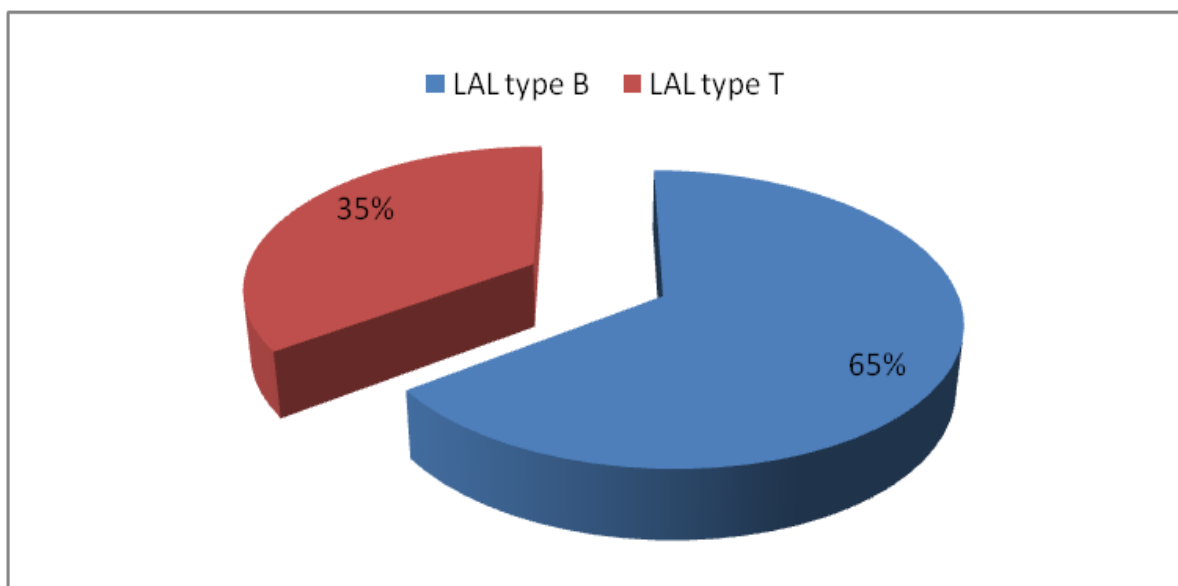
On note une prédominance masculine avec un sexe ratio de trois.

Pour les hommes, la tranche d'âge la plus touchée est celle de [20 à 29 ans], en revanche pour les femmes la tranche d'âge la plus touchée est celle de plus de 40 ans.

#### 2.4. La répartition des patients selon le type de LAL

**Tableau 11** : Répartition des patients selon le type de LAL.

	Nombre	Pourcentage
LAL type T	7	35 %
LAL type B	13	65%
Total	20	100 %



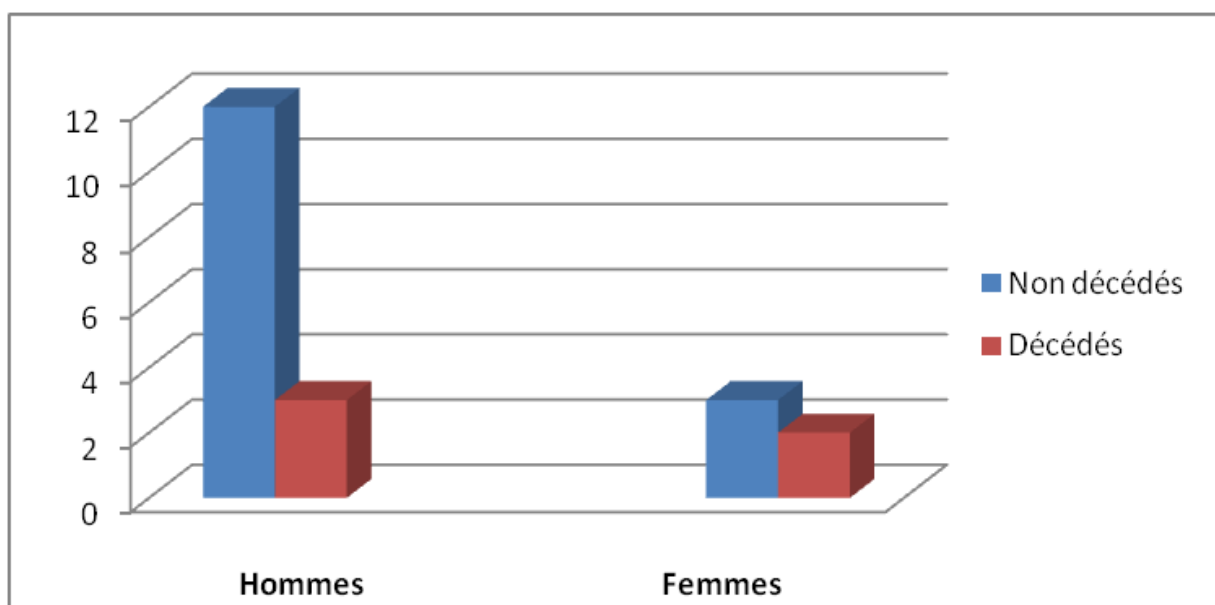
**Figure 12** : Répartition des patients selon le type de leucémie aigue lymphoïde.

Dans notre série, on note une prédominance des LAL type B par rapport aux LAL T.

### 2.5. La répartition selon le taux de mortalité

**Tableau 12** : Répartition des patients selon le taux de mortalité.

	Hommes	Femmes	Total
Non décédés	12	3	15
Décédés	3	2	5
Total	15	5	20

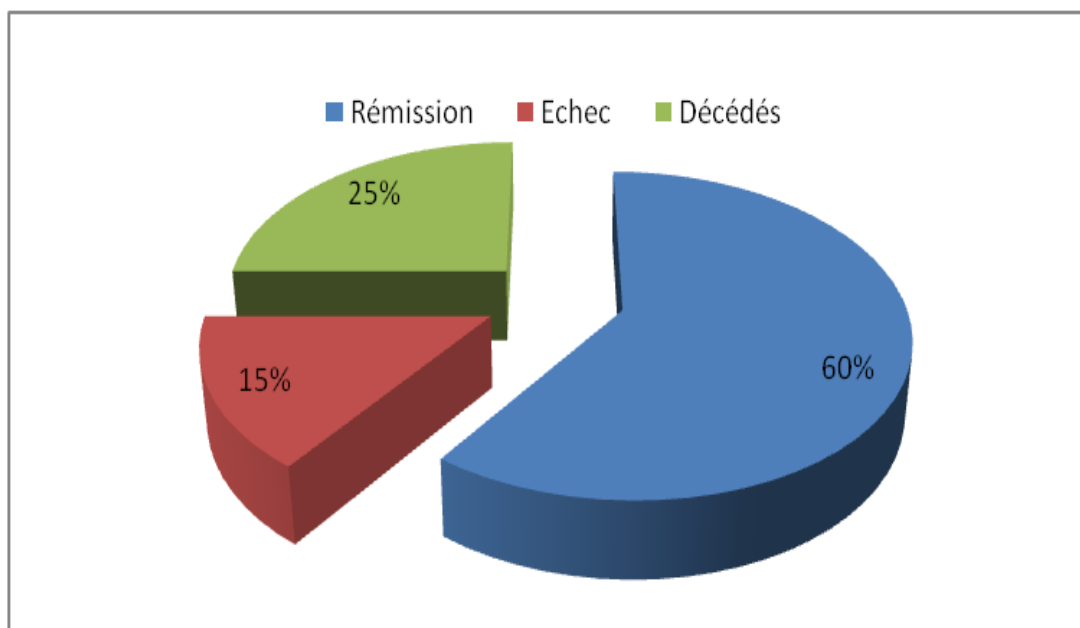


**Figure 13** : répartition des patients selon le taux de mortalité.

Le taux de mortalité est de 25%, soit cinq décès dont trois sont des hommes et deux sont des femmes.

**2.6. La répartition des patients selon la réponse au traitement****Tableau 13** : Répartition des patients selon la réponse au traitement.

	Nombre	Pourcentage
Rémission	12	60 %
Echec	3	15 %
Décès	5	25 %
Total	20	100 %

**Figure 14** : Répartition des patients selon la réponse au traitement.

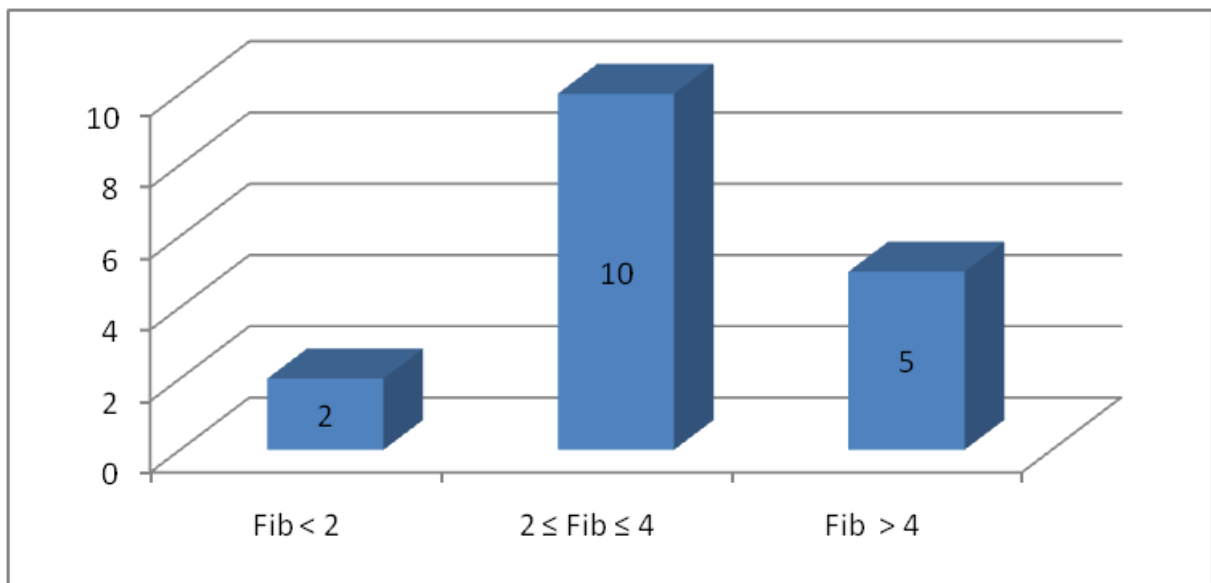
On a constaté une rémission complète chez 12 patients parmi 20, soit 60 % des cas.

Les cas d'échec thérapeutique sont au nombre de trois et les décès sont au nombre de cinq, soit respectivement 15 % et 25 % des cas.

### 3. Les caractéristiques biologiques des patients à l'admission

#### 3.1. Bilan d'hémostase

##### 3.1.1. Le fibrinogène



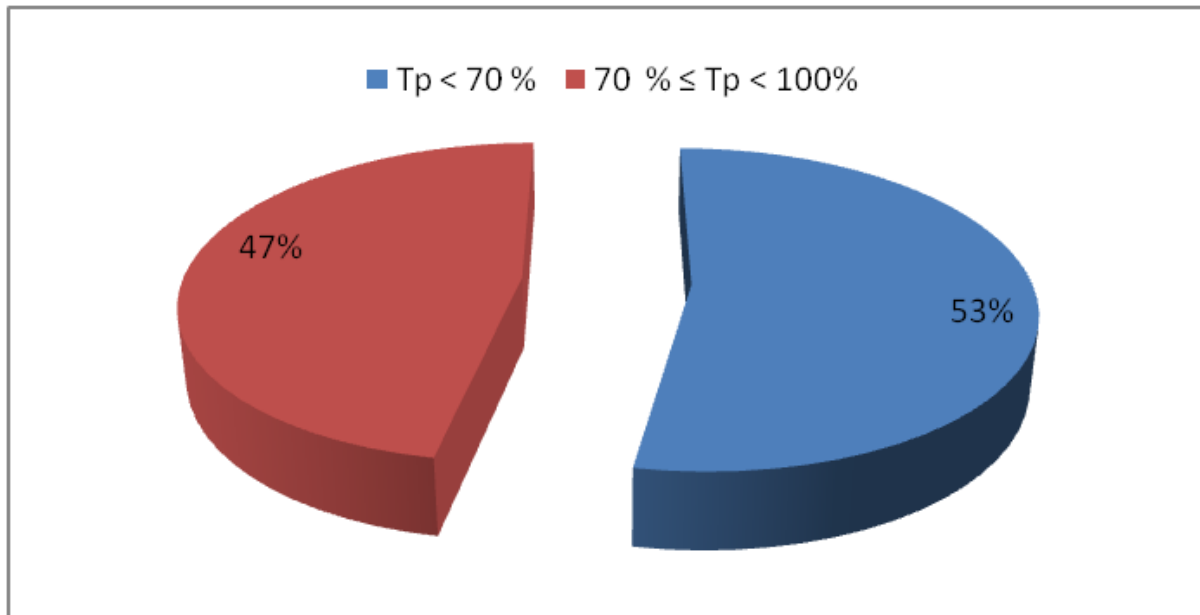
**Figure 15 :** Répartition des patients selon le taux de fibrinogène.

Dans notre série, le taux de fibrinogène varie de 1.2g/l à 8g/l.

Deux patients ont des taux de fibrinogène inférieurs à 2g/l, cinq patients ont des taux supérieurs à 4g/l, et dix patients ont un taux de fibrinogène normal.

Remarque : le taux du fibrinogène n'a pas été mentionné sur le dossier clinique de trois patients donc la répartition est faite par rapport à (n=17).

### 3.1.2. Le taux de prothrombine



**Figure 16** : Répartition des patients selon le taux de prothrombine.

Le taux de prothrombine dans notre étude varie de 53 % à 100 %.

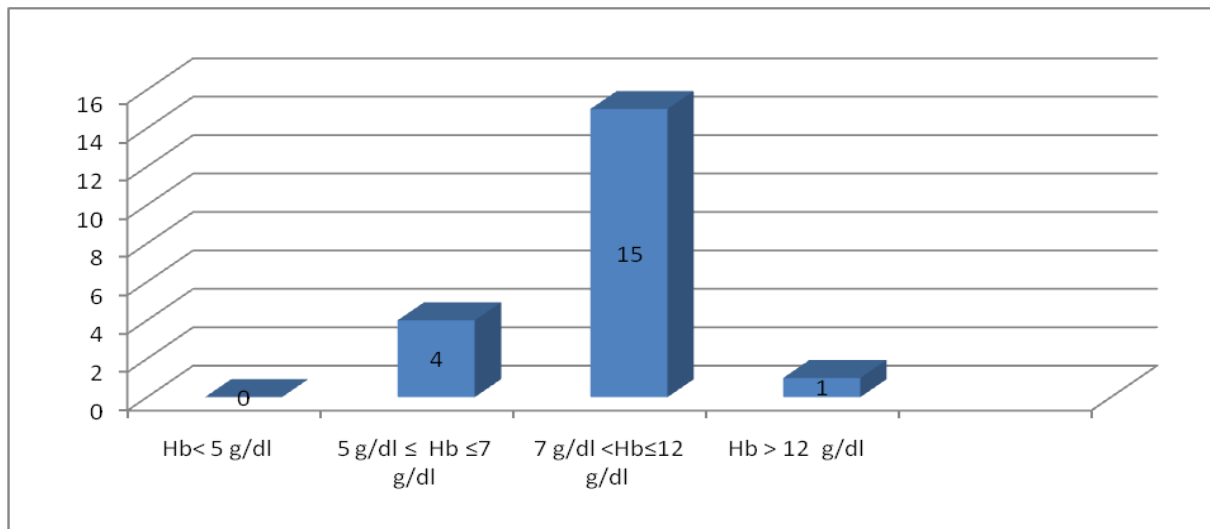
Huit patients ont un TP normal compris entre le 70 % et 100 %, neuf patients ont un taux bas inférieurs à 70 % soit respectivement 47 % et 53 % des cas.

Remarque : la répartition des patients selon leurs TP est faite par rapport à (n=17) car le TP n'a pas été mentionné dans le dossier clinique de trois patients.

### 3.2. L'hémogramme

L'hémogramme de nos patients montre l'atteinte des trois lignées ; blanche, rouge et plaquettaire.

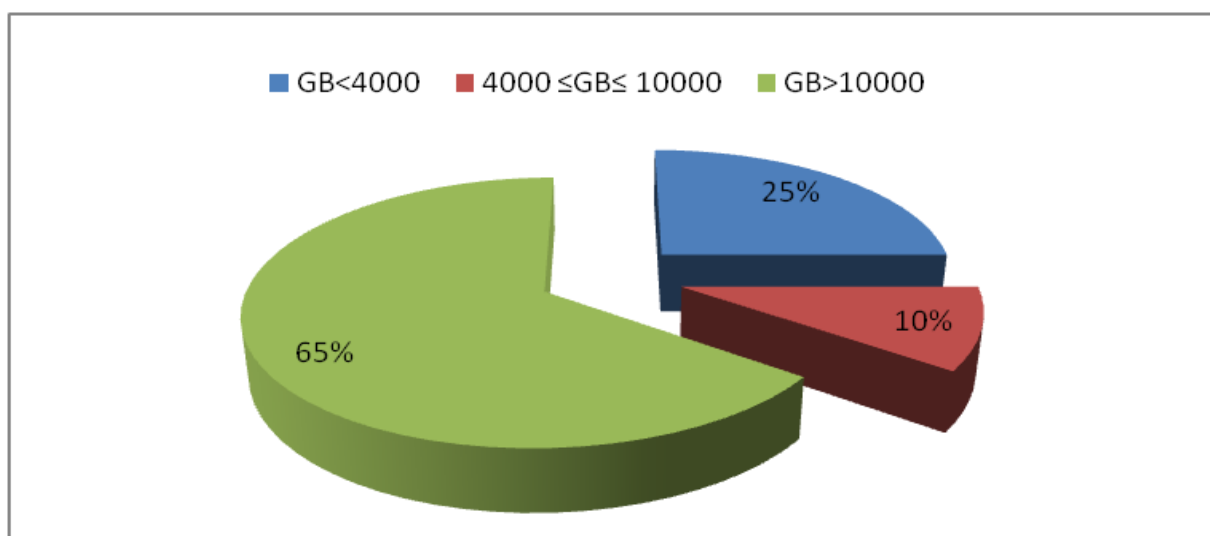
### 3.2.1. L'hémoglobine



**Figure 17 :** Répartition des patients selon les valeurs d'hémoglobine.

On a constaté une anémie chez 19 patients (95% des cas) dont 4 cas d'anémie sévère, avec des taux d'hémoglobine inférieurs à 7 g/dl, ont été enregistrés. Aucun cas d'anémie profonde n'a été signalé.

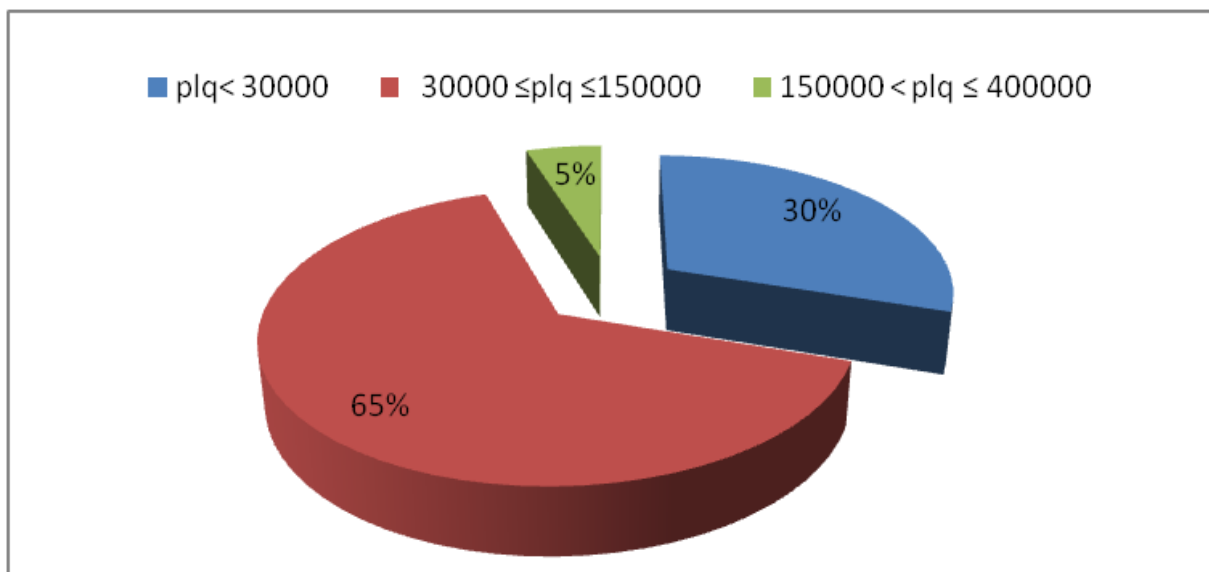
### 3.2.2. Les globules blancs



**Figure 18 :** Répartition des patients selon le taux des globules blancs.

Dans notre série, les anomalies leucocytaires sont diverses. Cinq patients présentent une leucopénie (15 % des cas), deux patients seulement ont des taux normaux de globules blancs (10% des cas) et treize patients présentent une hyperleucocytose avec des taux de globules blancs supérieurs à 10000 éléments/ mm<sup>3</sup> soit 65 % des cas.

### 2.3.3. Les plaquettes



**Figure 19 :** Répartition des patients selon le taux des plaquettes.

Dans notre population, le taux de plaquettes varie de 1140 à 381000 éléments / mm<sup>3</sup>

Un taux de plaquettes inférieur à 150000 éléments / mm<sup>3</sup> a été observé chez 19 patients soit 95% des cas.

### 3.2.4. Le taux de blastes dans le sang

Le signe le plus important pour établir le diagnostic d'une leucémie aigue sur l'hémogramme est la présence de cellules blastiques dans le sang périphérique.

Le taux de blastes dans le sang a été mentionné sur 11 dossiers parmi 20.

Dans notre série, le taux de blastes sanguin varie entre 5% à 96 %.

L'absence des cellules blastiques ne veut pas dire absence de leucémies aigue, mais plutôt absence d'envahissement sanguin par les blastes [30].

### 3.3. Le myélogramme

Le taux de blastes médullaires était supérieur à 62 % chez tout les cas étudiés.

Remarque : le taux de blastes dans la moelle osseuse n'a pas été mentionné sur le dossier clinique de trois patients.

### 3.4. Autres bilans

- **Le bilan rénal**

L'analyse du bilan rénal sanguin, effectuée à l'admission, montre que les valeurs de l'urée et de la créatinine sanguines se situent dans les normes chez tous les patients (20 patients).

- **Le bilan hépatique**

Des perturbations du bilan hépatique ont été notées chez la minorité des patients (3 patients).

4. Surveillance de fibrinogène chez les patients de la population d'étude

Patient 1 : sexe : féminin, âge : 55ans, état : décédée.

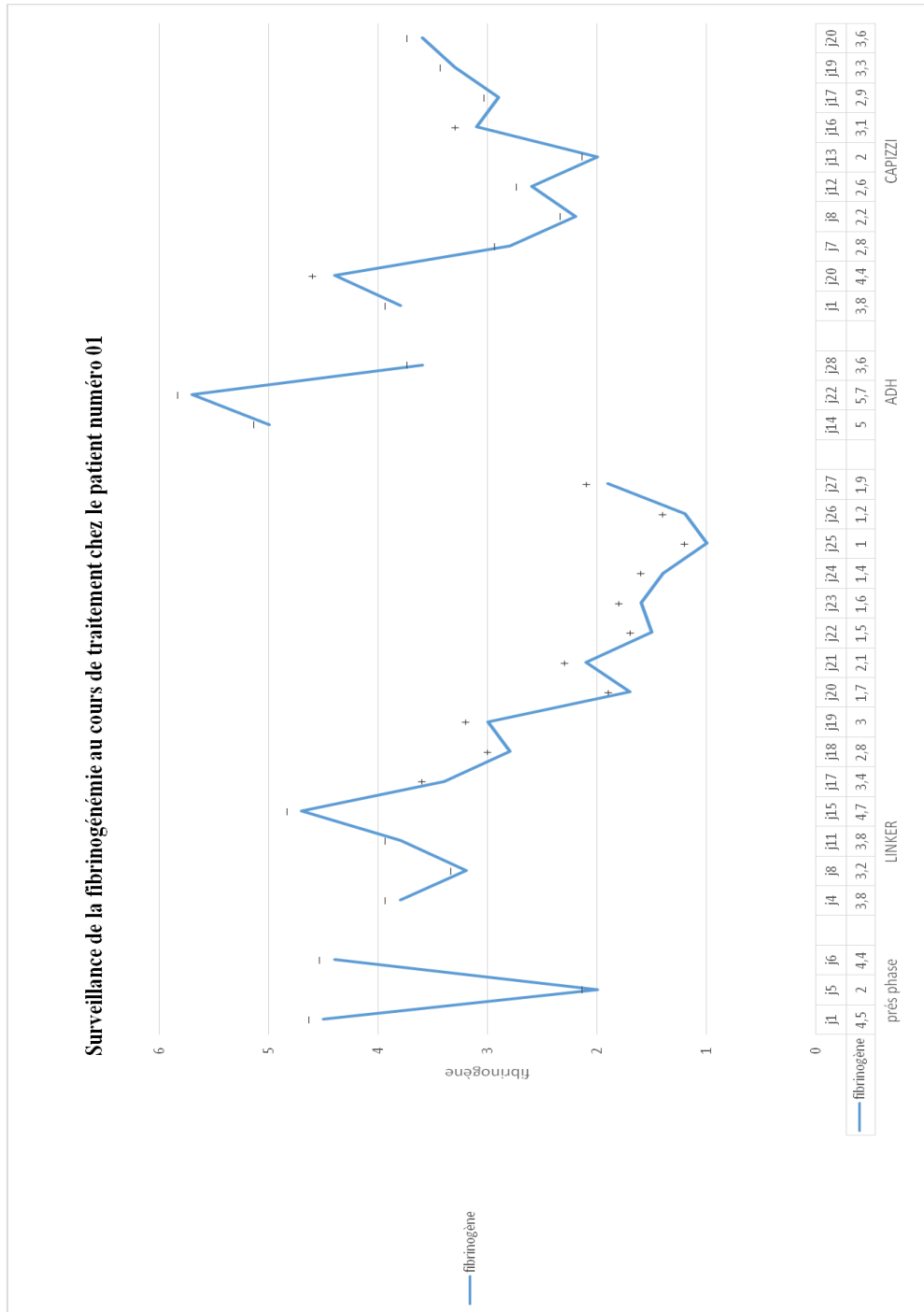


Figure 20 : Représentation graphique des variations du taux du fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 01.

Dans le cadre d'une chimiothérapie, notre patient commence tout d'abord par une préphase de corticoïdes, durant laquelle les valeurs de fibrinogène varient entre 2 g/l et 4.5 g/l.

Après il entame le protocole LINKER, les valeurs de fibrinogène avant l'administration de la L-Asparaginase sont entre 3.2 g/l et 4.7 g/l.

A partir du jour 17 le patient reçoit quotidiennement sa dose de L-Asparaginase jusqu'au jour 27, durant cet intervalle le taux de fibrinogène diminue de façon progressive pour se stabiliser à une valeur de 1.9 g/l vers le jour 28 de protocole.

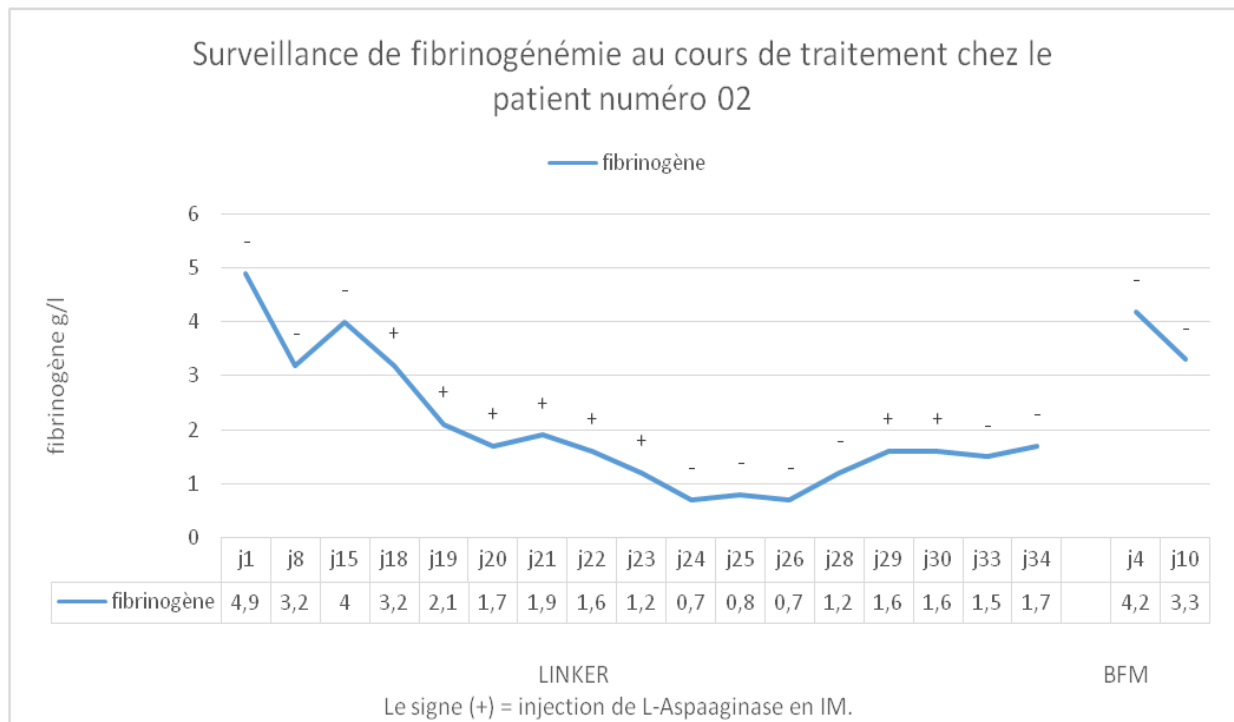
Le patient poursuit avec un traitement de relai ADH, pendant lequel on note des valeurs élevées de fibrinogène comparant au protocole LINKER.

A la fin, notre patient commence le protocole CAPIZZI, la valeur initiale de fibrinogène est de 3,8 g/l.

La L-Asparaginase est injectée le jour 2 et le jour 16, durant cet intervalle le fibrinogène varie entre 2g/l et 4,4 g/l, à partir de jour 16 on note une légère augmentation de fibrinogène.

Le patient décède le jour 20 du protocole CAPIZZI, suite à un choc septique.

**Patient 2** : sexe : homme, âge : 29 ans, état : non décédé.



**Figure 21** : Représentation graphique des variations du taux de fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 02.

Le patient commence le protocole LINER du jour 01 au jour 15, le fibrinogène varie entre 3,2 g/l et 4,9 g/l.

La L-Asparaginase est administrée à notre patient entre le jour 17 et le jour 23, pendant cette période le fibrinogène diminue progressivement jusqu'à une valeur de 1,2 g/l le jour 23 de protocole.

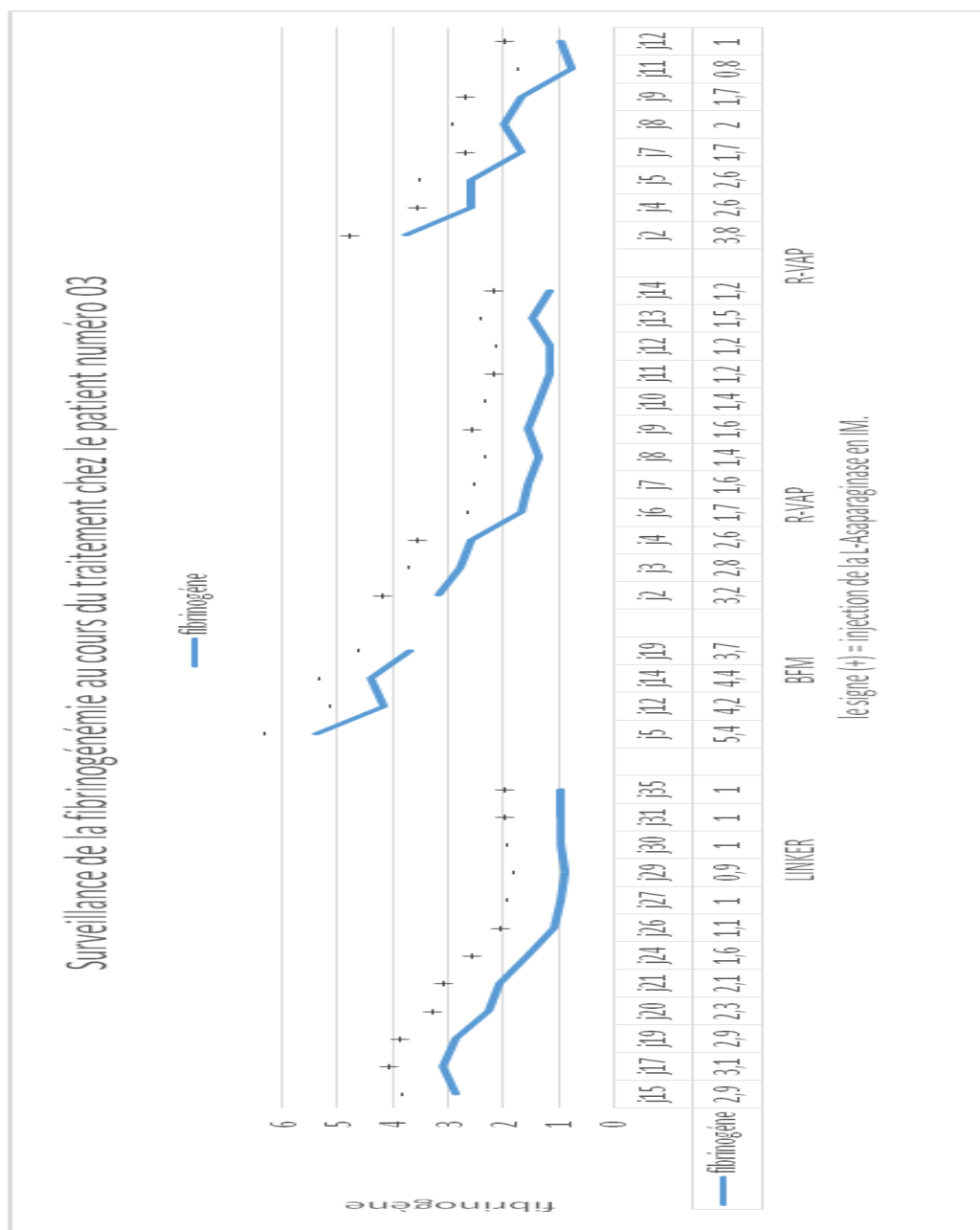
L'administration de la L-Asparaginase est suspendue du jour 24 au jour 25, en raison des valeurs faibles de fibrinogène.

La L-Asparaginase est injectée au patient le jour 29 et le jour 30, le fibrinogène reste stable autour d'une valeur de 1,6 g/l jusqu'à la fin de protocole.

L'évaluation au jour 28 donne un taux de blaste de 1%, en faveur d'une rémission complète de patient.

A la fin, notre patient entame une phase de consolidation BFM, durant laquelle on note des valeurs élevées de fibrinogène comparées aux valeurs notées lors de protocole LINKER.

**Patient 3** : sexe : homme, âge : 21ans, état : non décédé.



**Figure 22** : Représentation graphique des variations du taux de fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 03.

Le patient numéro 03, présente un taux du fibrinogène normal avoisinant les 3g/l avant l'administration de la L-Asparaginase.

Notre patient reçoit sa première dose le jour 17 du protocole LINKER, à partir de cette date les valeurs du fibrinogène diminuent progressivement.

En raison de la valeur faible du fibrinogène notée le jour 27, les médecins décident de suspendre le traitement, pour le reprendre après le jour 31 et le jour 35 du protocole. Pendant cet intervalle le fibrinogène reste stable autour d'une valeur de 1g/l.

Par la suite, durant le BFM on note des valeurs élevées du fibrinogène en l'absence d'injection de la L-Asparaginase.

A la fin, le patient entame deux phases de R-VAP au cours desquelles il reçoit des doses de L-Asparaginase le jour 2, 4, 7,9 et le jour 12. Durant cet intervalle de temps le fibrinogène diminue progressivement après chaque injection.



Dans le cadre d'une chimiothérapie, notre patient entame un protocole LINKER.

Au début les valeurs du fibrinogène varient entre 1.9 g/l et 2.9 g/l. La L-Asparaginase est administrée du jour 17 jusqu'au jour 22, durant cet intervalle le fibrinogène diminue progressivement jusqu'à une valeur de 1.2 g/l.

Malgré un arrêt de l'administration de la L-Asparaginase du jour 23 au jour 26, le fibrinogène reste bas.

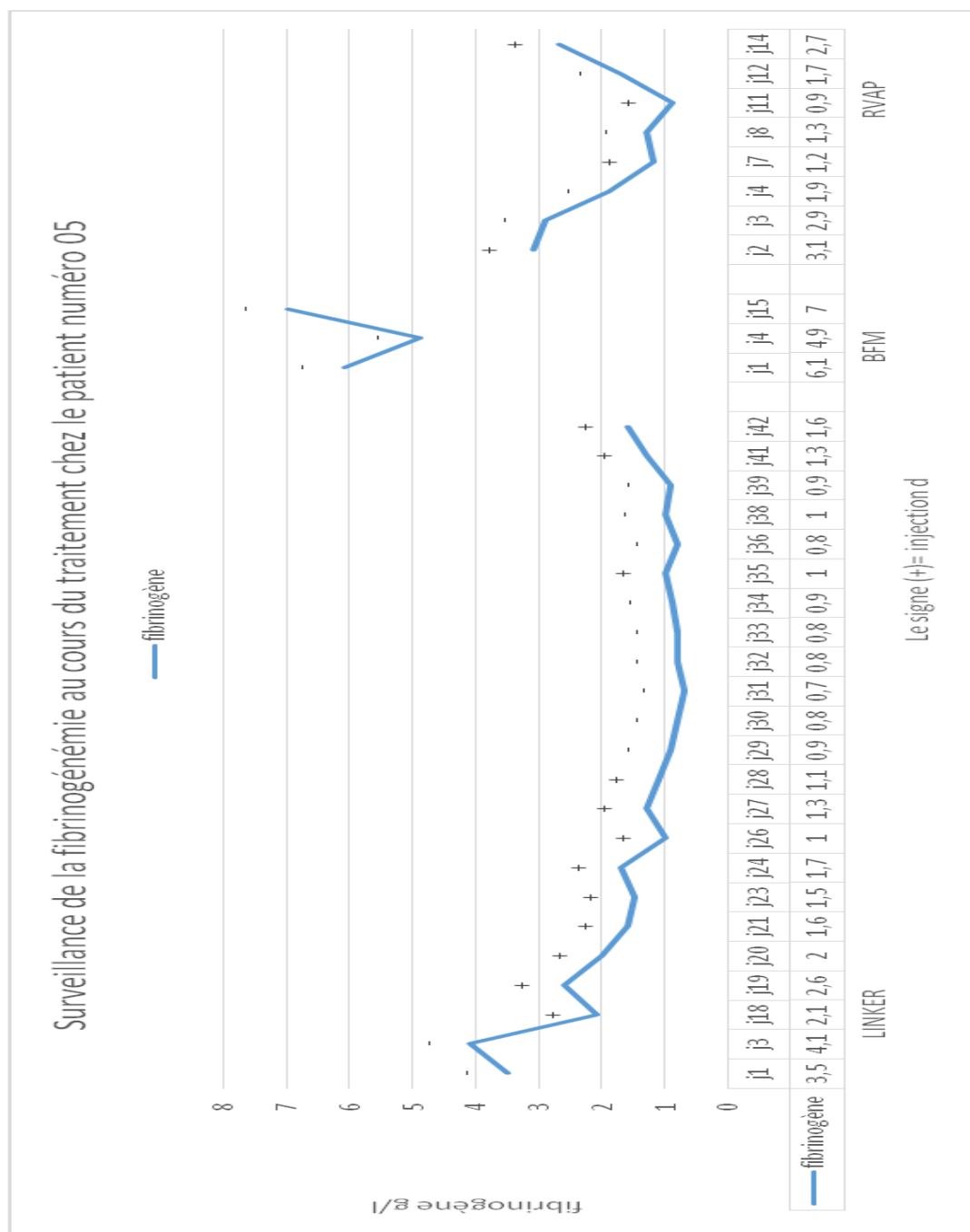
Suite à l'injection de la L-Asparaginase les jours 27, 29, 33, 34 et 35, on note des valeurs du fibrinogène toujours basses avec une légère augmentation vers la fin du protocole.

L'évaluation au jour 35 donne un taux de blaste de 2%.

Le patient poursuit le traitement avec une phase de consolidation BFM, durant laquelle on note des valeurs élevées du fibrinogène comparées à celles observées lors du protocole LINKER.

A la fin, le patient entame une phase de consolidation R-VAP, le taux du fibrinogène diminue après chaque injection de L-asparaginase (jour 9 et jour 11).

**Patient 5** : sexe : homme, âge : 39ans, état : non décédé.



**Figure 24** : Représentation graphique des variations du taux de fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 05.

Au début du protocole LINKER, les valeurs du fibrinogène sont légèrement élevées, avant l'administration de la L-Asparaginase.

Du jour 18 au jour 28, on note une diminution progressive du fibrinogène.

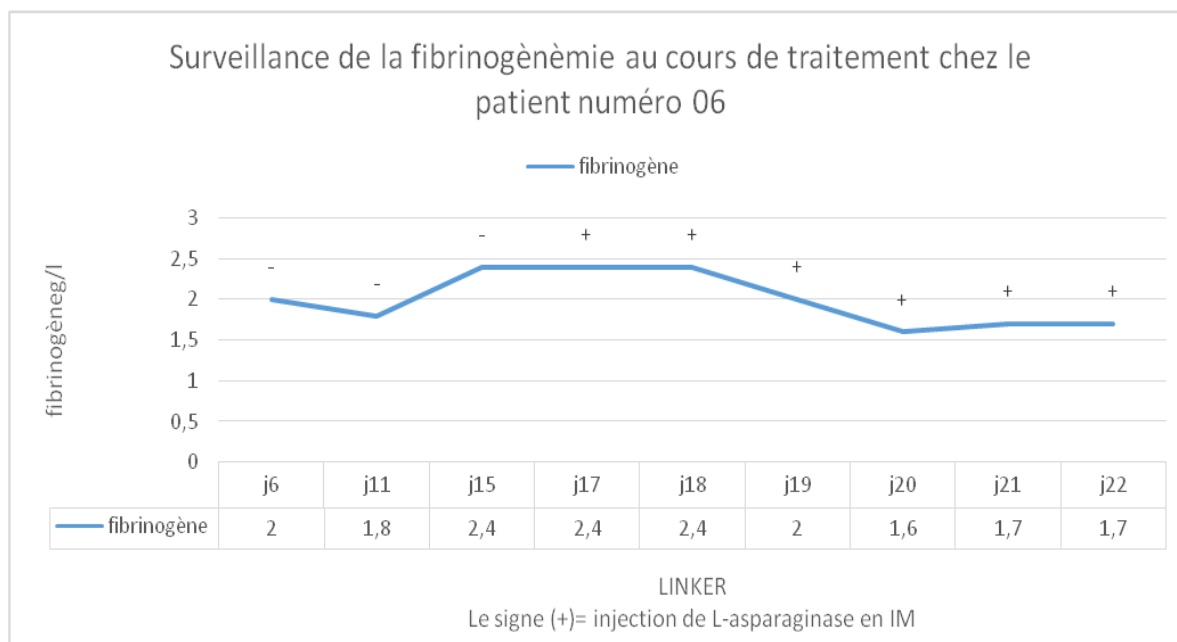
L'évaluation au jour 28 donne un taux de blastes de 13%, les médecins décident de poursuivre le protocole jusqu'au jour 42.

La L'Asparaginase est administré le jour 35,41 et le jour 42 du protocole, durant cet intervalle on constate une stabilisation du fibrinogène entre 0.8 g/l et 0.9 g/l, puis une légère augmentation au jour 42, jusqu'à une valeur de 1.6 g/l.

Après le protocole LINKER le patient entame une consolidation BFM où on note des valeurs élevées de fibrinogène comparées à celles notées durant le protocole LINKER.

A la fin, le patient passe à une phase de consolidation R-VAP. La L-Asparaginase est administrée les jours 2, 7, 11 et 14, durant cette phase le fibrinogène diminue progressivement, jusqu'à une valeur de 1.2 g/l, se stabilise pendant 3 jours pour augmenter vers la fin et atteindre une valeur de 2,7g/l le jour 14.

**Patient 6** : sexe : homme, âge : 18ans, état : non décédé.



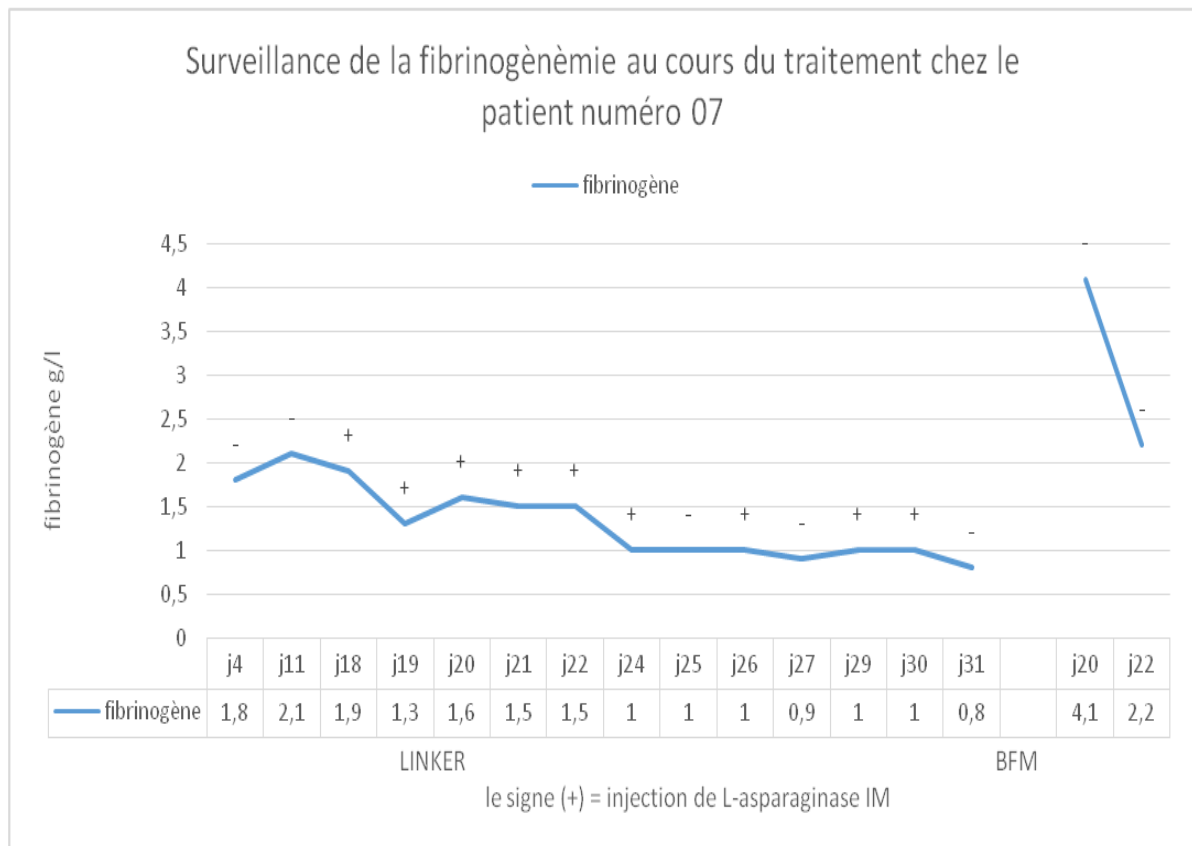
**Figure 25** : Représentation graphique des variations du taux de fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 06.

Le patient entame un protocole LINKER, avant l'injection de la L-Asparaginase les valeurs du fibrinogène varient autour de 2 g/l.

Du jour 17 au jour 22 le patient reçoit de façon journalière la L-Asparaginase, pendant cet intervalle les valeurs de fibrinogène diminuent progressivement.

Notre patient quitte le CHU de Tizi-Ouzou vers un autre établissement, au lieu de sa résidence, pour commencer une consolidation BFM.

**Patient 7** : sexe : homme, âge : 33ans, état : non décédé.



**Figure 26** : Représentation graphique des variations du taux de fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 07.

Notre patient entame un protocole LINKER dans le cadre d'une chimiothérapie.

Au début du protocole le fibrinogène est entre 1.8 g/l et 2.1 g/l.

La L-Asparaginase est administrée à partir du jour 18 jusqu'au jour 24, pendant cet intervalle on note une diminution progressive dans les valeurs de fibrinogène pour atteindre une valeur de 1 g/l.

En raison des valeurs faibles du fibrinogène, les médecins décident de suspendre le traitement le jour 25, 27 et le jour 31.

Le jour 31, le patient fait une toxicité hépatique à la L-Asparaginase.

A la fin, le patient arrive à la phase de consolidation BFM, durant laquelle on note des valeurs élevées de fibrinogène comparant au protocole LINKER.



Le patient commence le traitement par un protocole LINKER. Du jour 01 au jour 15 le fibrinogène varie entre 1.3g/l et 4.3 g/l.

La L-Asparaginase est administrée du jour 17 au jour 24, pendant cette période le fibrinogène varie entre 1.6 g/l et 1.3 g/l.

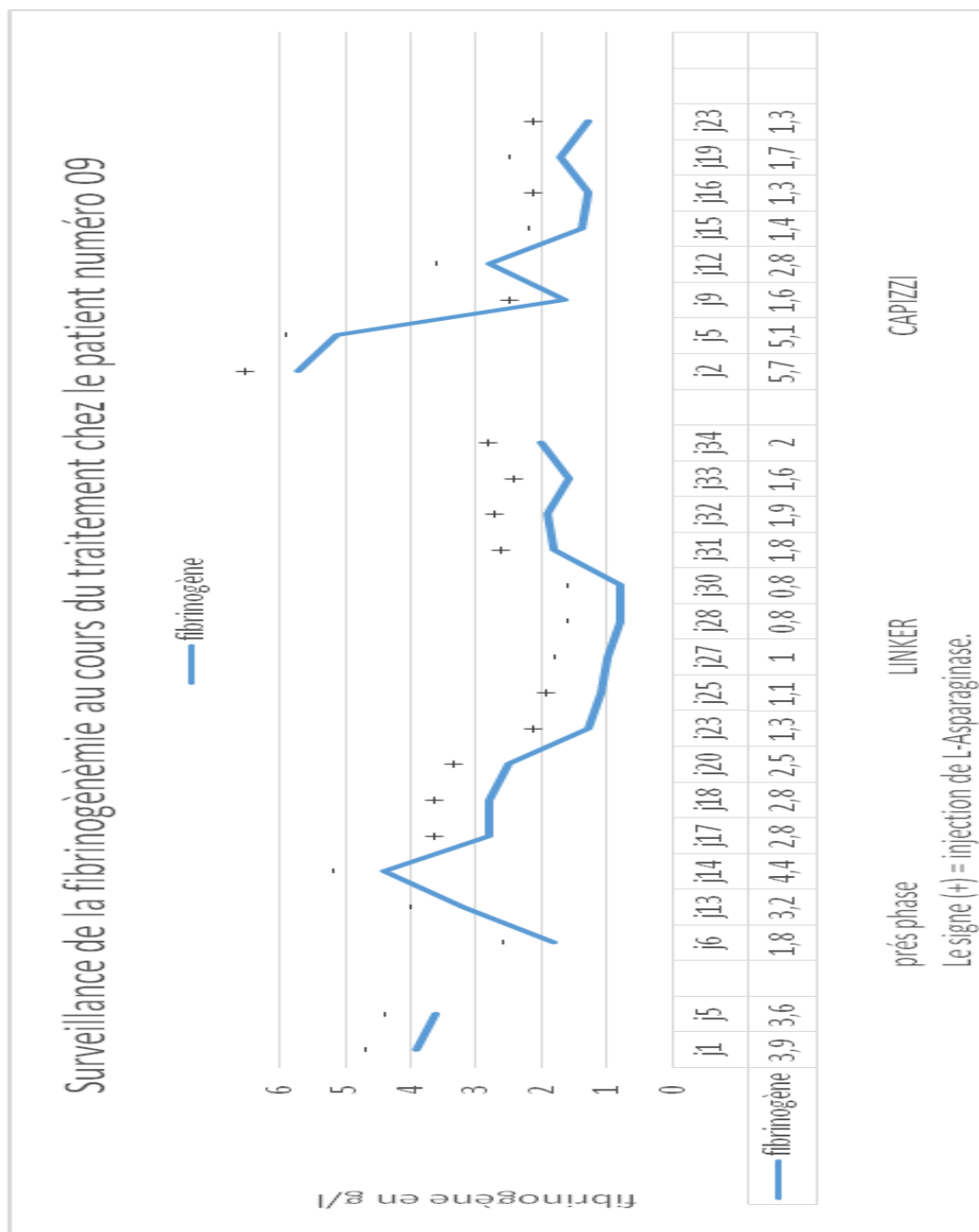
La L-Asparaginase est suspendue entre le jour 26 et le jour 30 à cause d'une rupture de stock.

Les valeurs de fibrinogène tournent autour de 1,4g/l à la reprise du traitement.

L'évaluation de la réponse au traitement montre une moelle diluée avec vue de blastes.

A la fin, durant la consolidation BFM et l'intervalle thérapeutique, on note des valeurs élevées du fibrinogène comparées à celles notées précédemment.

**Patient 9** : sexe : homme, âge : 19ans, état : non décédé.



**Figure 28** : Représentation graphique des variations du taux de fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 09.

Dans le cadre d'une chimiothérapie, le patient commence par une pré phase de corticoïdes où les valeurs du fibrinogène varient autour de 3,7 g/l.

L'équipe médicale décide de poursuivre le traitement avec un protocole LINKER, au début du protocole, les valeurs de fibrinogène varient entre 1.8 g/l et 4.4 g/l.

La L-Asparaginase est administrée au patient du jour 17 au jour 25, on note alors une diminution progressive dans les valeurs du fibrinogène jusqu'à une valeur de 1,1g/l le jour 25.

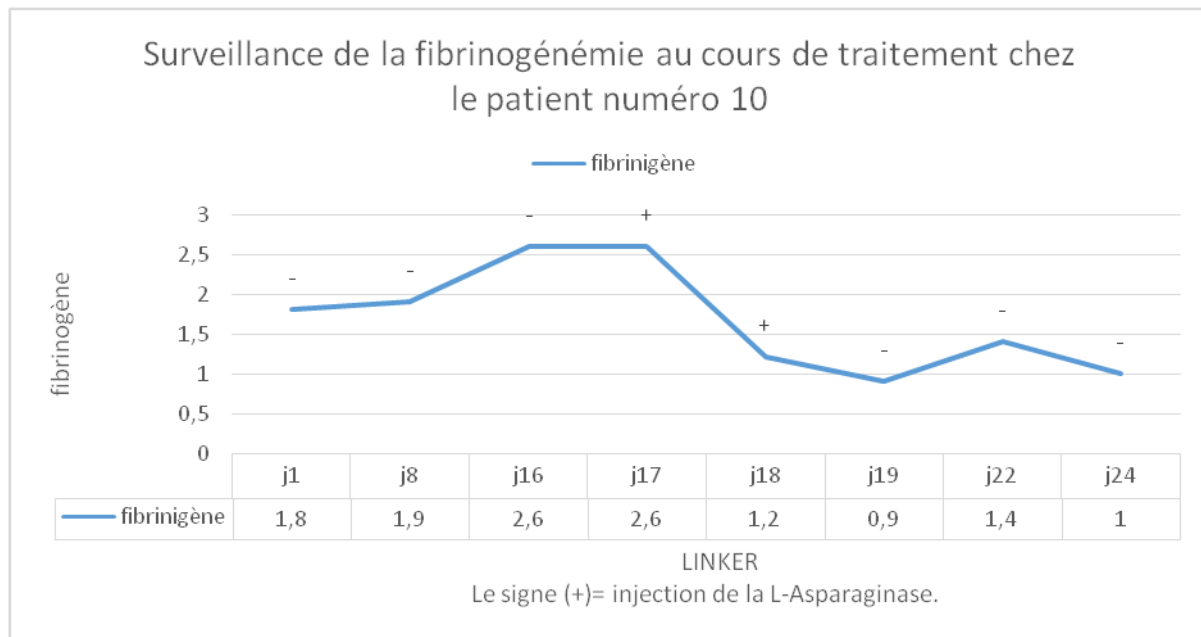
En raison des valeurs faibles du fibrinogène, l'administration de la L-Asparaginase est suspendue entre le jour 27 et le jour 30, pour être reprise à partir de jour 31 du protocole, durant ce temps le fibrinogène varie entre 1,6 g/l et 2 g/l.

L'évaluation de l'état de patient le jour 34 donne une moelle diluée.

Notre patient poursuit son traitement avec un protocole CAPIZZI, la L-Asparaginase est injectée au patient le jour 2, 9, 16, et le jour 23.

Au cours du protocole CAPIZZI, le fibrinogène diminue de façon importante après la première injection de L-Asparaginase le jour 2, puis varie légèrement entre une valeur de 1,3g/l et 2.8 g/l.

**Patient 10** : sexe : homme, âge : 21ans, état : décidé.



**Figure 29** : Représentation graphique des variations du taux de fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 10.

Le patient numéro 10, commence le protocole LINKER avec un taux de fibrinogène de 1.8g/l pour augmenter ensuite progressivement jusqu'à une valeur de 2.6g/l.

Le jour 17 du protocole, notre patient reçoit sa première dose de la L-Asparaginase, on note alors une baisse du fibrinogène. L'administration de la L-Asparaginase est arrêtée le jour 19, à partir de là le fibrinogène augmente de façon irrégulière.

Le jour 27 du protocole, le patient décède suite à une pancréatite aigüe stade A due à la toxicité du traitement.



L'équipe médicale décide de commencer le protocole LINKER. Les valeurs de fibrinogène sont normales, et varient de 1.2g/l à 2.3 g/l.

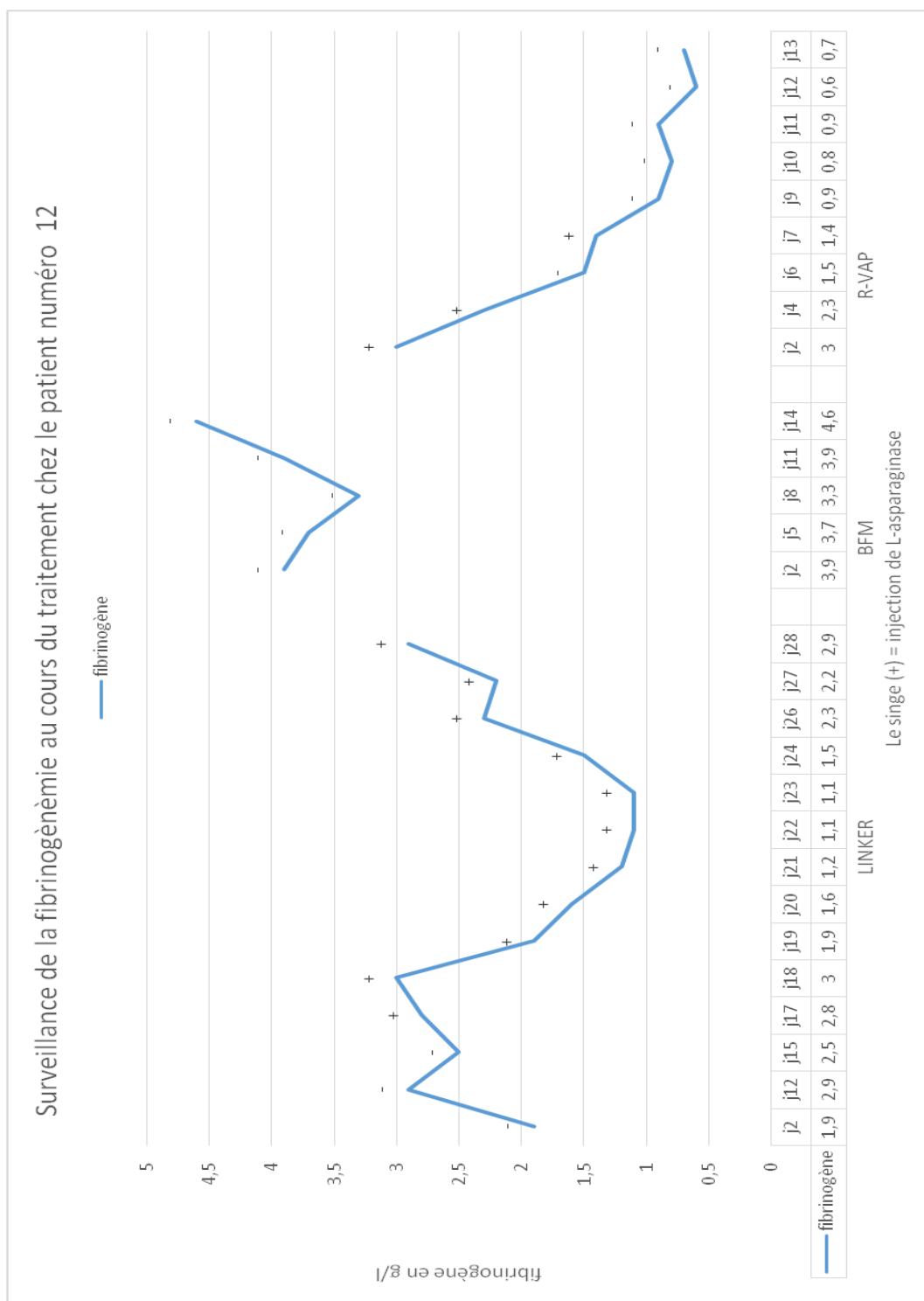
La L-Asparaginase est injectée à notre patient à partir de jour 17 du protocole jusqu'au jour 22, pendant cet intervalle le fibrinogène diminue progressivement jusqu'à une valeur de 0.9 g/l, l'équipe médicale décide alors d'arrêter les injections de la L-Asparaginase. Après le jour 22 le fibrinogène continue de diminuer.

L'évaluation au jour 28 donne un taux de blaste de 1% en faveur d'une rémission complète.

Après le protocole LINKER, notre patient entame une phase de consolidation BFM, au cours de laquelle on remarque une augmentation des valeurs de fibrinogène comparées aux valeurs notées lors du protocole LINKER.

Au cours du protocole AHD, le patient décède par arrêt cardiorespiratoire.

**Patient 12** : sexe : homme, âge : 38ans, état : non décédé .



**Figure 31** : Représentation graphique des variations du taux de fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 12.

Le patient entame un protocole LINKER, avec des taux de fibrinogène entre 1,9 g/l et 2,5 g/l.

La L-Asparaginase est administrée du jour 17 du protocole au jour 28, durant cet intervalle de temps, on observe une évolution particulière dans les valeurs de fibrinogène.

On note d'abord une diminution progressive dans le taux du fibrinogène jusqu'à une valeur de 1,1 g/l le jour 23 du protocole, par la suite le fibrinogène augmente pour atteindre une valeur de 2.9 g/l à la fin du protocole.

Les résultats de la surveillance donnent un taux de blastes de 0.2 %.

Notre patient poursuit son traitement avec une phase de consolidation BFM. Durant cette phase le fibrinogène varie entre 3.3 g/l et 4.6 g/l.

A la fin et durant une phase de consolidation R-VAP, on note une diminution du fibrinogène après chaque injection de la L-Asparaginase. Cette dernière n'est pas administrée le jour 9 et le jour 14 du protocole en raison des valeurs très faible de fibrinogène.



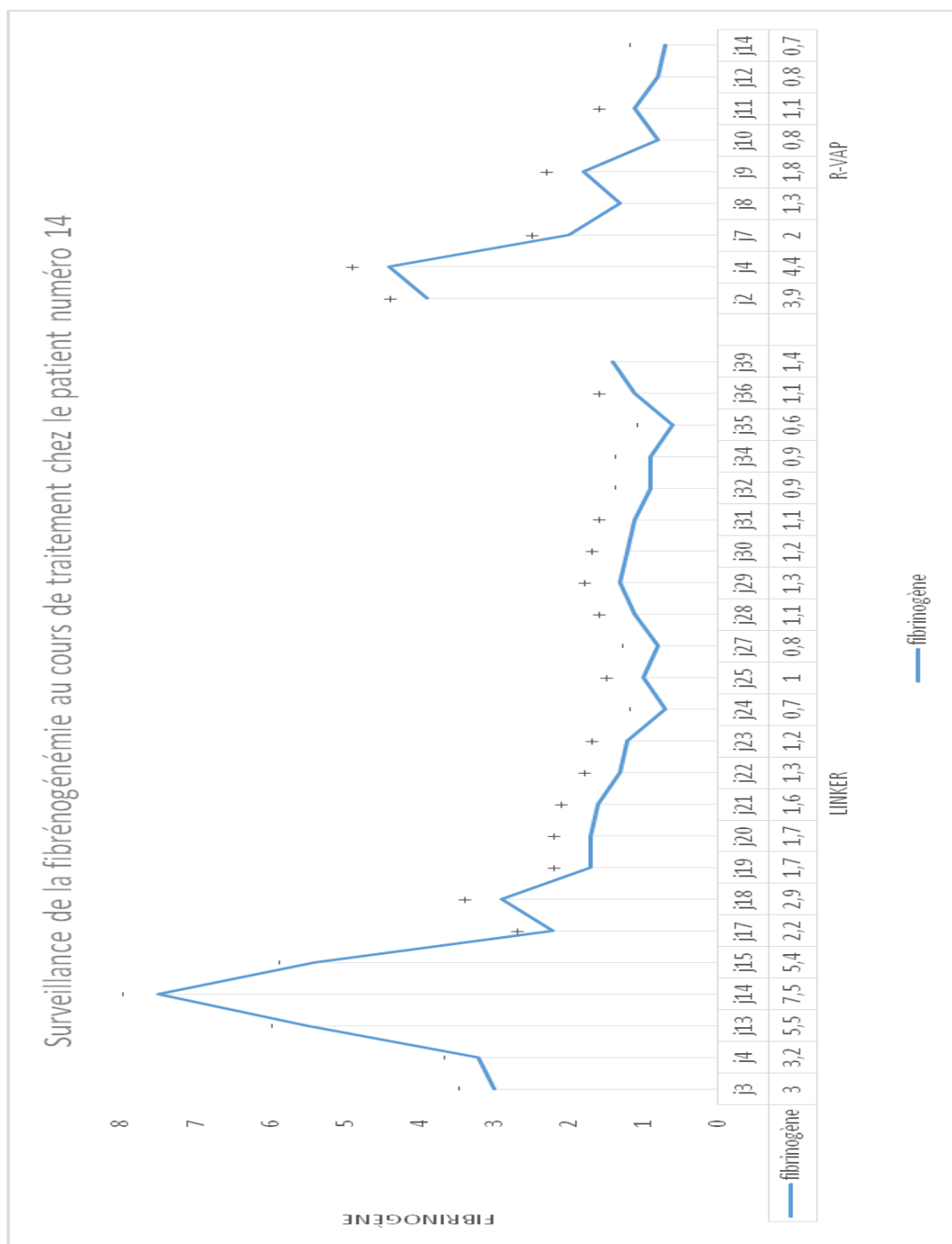
Dans le cadre d'une chimiothérapie, le patient commence le protocole LINKER.

Avant l'injection de la L-Asparaginase, les valeurs du fibrinogène varient entre 1,6 g/l et 2.3g/l. Par la suite on note une baisse de fibrinogène après chaque administration de la L-Asparaginase.

En raison des faibles valeurs de fibrinogène l'injection de la L-Asparaginase est interrompue à plusieurs reprises durant le protocole.

A la fin, durant la consolidation BFM et l'intervalle thérapeutique, on note des valeurs élevées du fibrinogène comparées à celles notées durant le protocole LINKER.

**Patient 14** : sexe : femme, âge : 31ans, état : non décédée.



**Figure 33** : Représentation graphique des variations du taux de fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 14.

Le patient commence le protocole LINKER avec des taux de fibrinogène entre 3g/l et 7.5g/l.

Ce n'est qu'à partir du jour 17 que l'administration de la L-Asparaginase commence, en parallèle on note une légère diminution du taux de fibrinogène pour atteindre une valeur de 0.7g/l le jour 24.

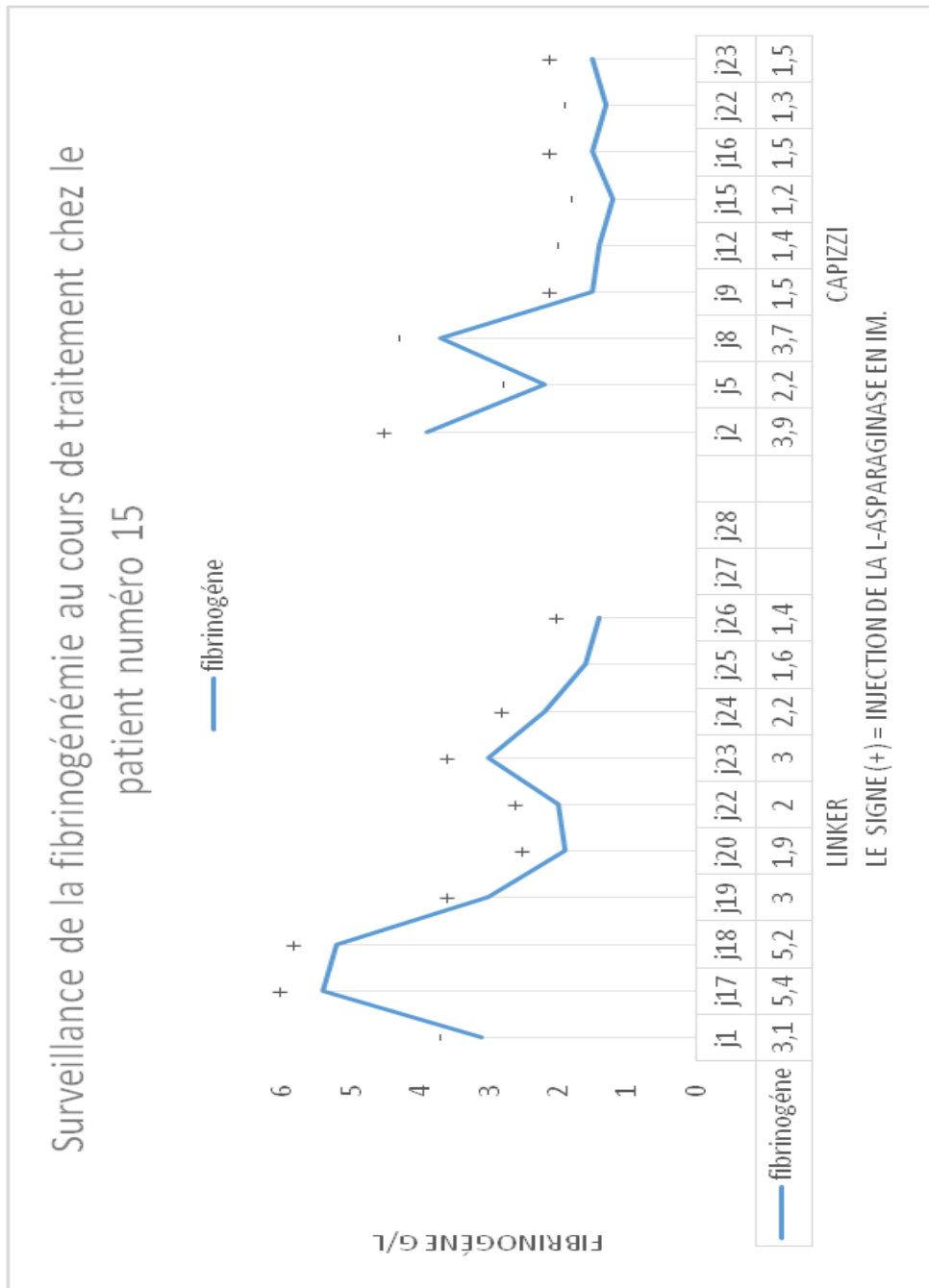
La dose de la L-Asparaginase n'est pas administrée au patient le jour 24, 27,32, 34 et le jour35, en raison des valeurs faibles du fibrinogène.

L'évaluation au jour 42 donne un taux de blaste de 0% et une rémission complète du patient.

Après le protocole LINKER, le patient passe par une consolidation BFM, un intervalle thérapeutique, pour arriver au protocole R-VAP, où on note une diminution progressive des valeurs du fibrinogène, suite aux administrations espacés de la L-Asparaginase.

En raison des valeurs faibles du fibrinogène l'injection de la L-Asparaginase prend fin le jour 11.

**Patient 15** : sexe : femme, âge : 18ans, état : non décédée.



**Figure 34** : Représentation graphique des variations du taux de fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 15.

Le patient entame le protocole LINKER avec un taux de fibrinogène de 3g/l. L'administration de la L-Asparaginase débute à partir du jour 17 de protocole.

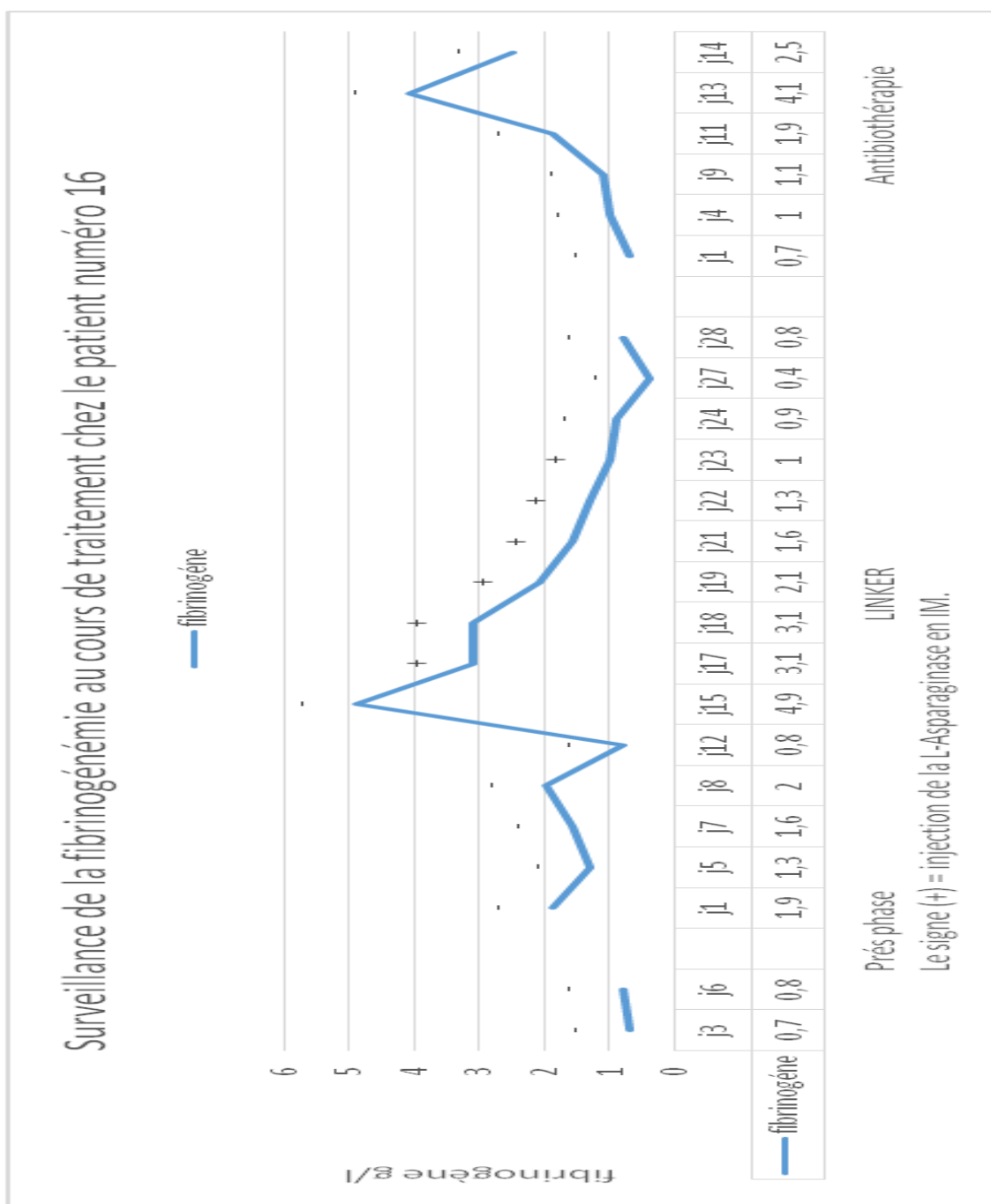
Le fibrinogène diminue de façon importante entre le jour 17 et le jour 20, puis augmente légèrement jusqu'à une valeur de 3 g/l le jour 23, enfin on note une légère diminution des valeurs du fibrinogène jusqu'à une valeur de 1.4 g/l le jour 26 du protocole.

L'évaluation au jour 28 donne une moelle très riche et un taux de blaste de 08 % signifiant un échec thérapeutique.

Notre patient entame par la suite un traitement de relais ADH, puis un protocole CAPIZZI au cours duquel la L-Asparaginase est administrée le jour 2, 9, 16 et le jour 23.

Au début du protocole le fibrinogène est de 3.9 g/l, cette valeur diminue après l'injection de la L-Asparaginase, ensuite augmente le jour 8 jusqu'à une valeur de 3.7 g/l. Par la suite on note une diminution du taux de fibrinogène après chaque injection de la L-Asparaginase.

**Patient 16** : sexe : femme, âge : 52ans, état : décédée.



**Figure 35** : Représentation graphique des variations du taux de fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 16.

Notre patient présente à l'admission un taux du fibrinogène de 1,9 g/l, durant la préphase les valeurs du fibrinogène sont légèrement basses (0,7 g/l ; 0,8g/l).

Le patient entame ensuite un protocole LINKER dans le cadre d'une chimiothérapie, le taux du fibrinogène augmente de façon irrégulière jusqu'à atteindre 4,9g/l le jour 15 du protocole.

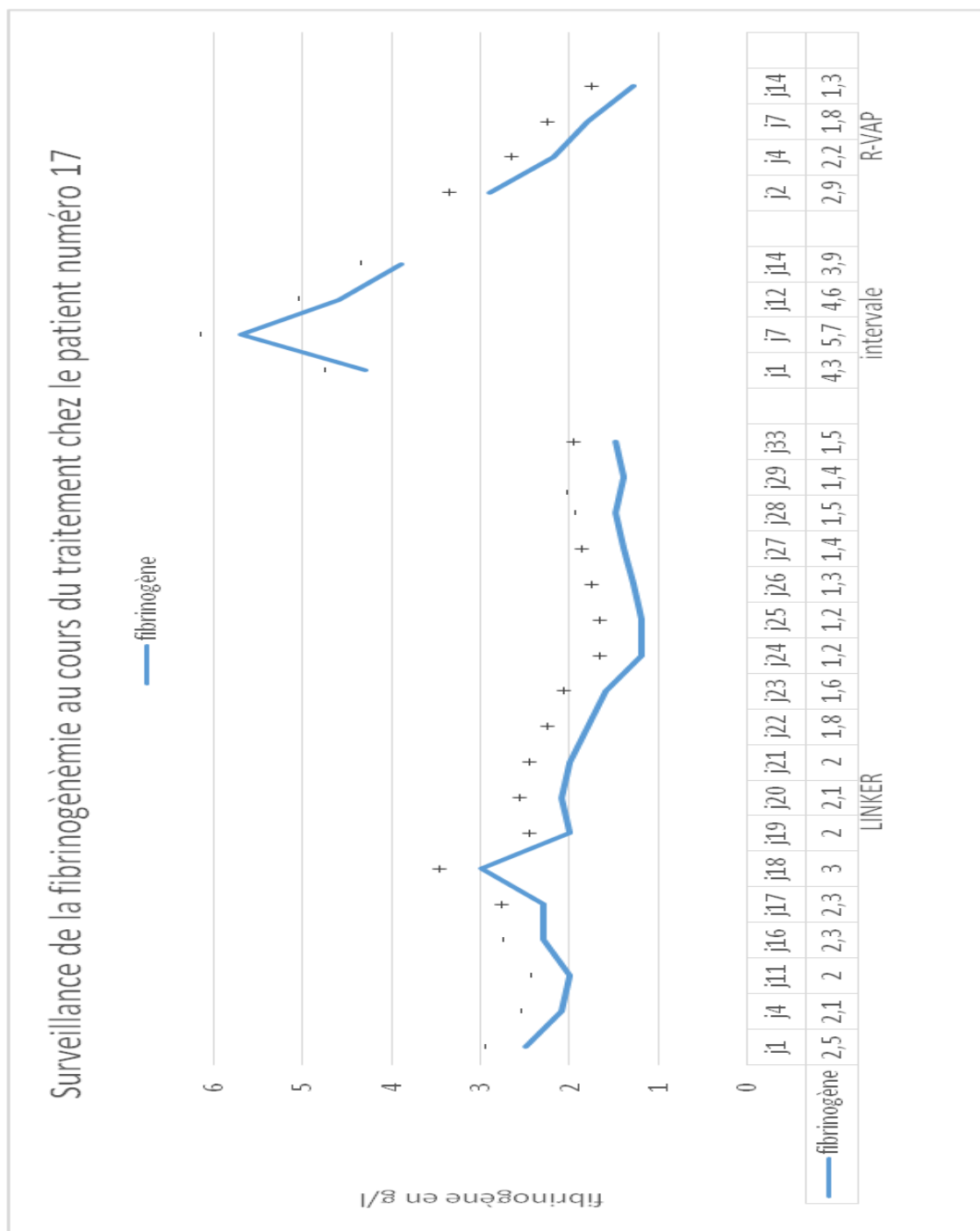
Du jour 17 au jour 23, le patient reçoit des doses journalières de L-Asparaginase, en même temps les valeurs de fibrinogène diminuent progressivement pour atteindre une valeur de 1g/l, à partir de là les médecins décident d'arrêter l'administration de la L-Asparaginase.

Les valeurs du fibrinogène continuent de baisser pour atteindre une valeur de 0,4g/l le jour 27, puis augmentent légèrement le jour 28.

L'évaluation au jour 28 donne un taux de blaste de 1% et une moelle très riche en faveur d'une rémission complète.

A la fin le malade reçoit une antibiothérapie durant laquelle le fibrinogène augmente progressivement pour atteindre une valeur de 4,1g/l.

**Patient 17** : sexe : femme, âge : 26ans, état : non décédée.



**Figure 36** : Représentation graphique des variations du taux de fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 17.

Dans le cadre d'une chimiothérapie, le patient entame un protocole LINKER. Avant l'injection de L-Asparaginase, les valeurs de fibrinogène varient entre 2 g/l et 2,5 g/l.

La L-Asparaginase est administrée à notre patient du jour 17 au jour 27 du protocole, durant cet intervalle on note une légère augmentation du fibrinogène au jour 17, puis une diminution progressive jusqu'à une valeur de 1,2 g/l le jour 25 et augmentent légèrement par la suite.

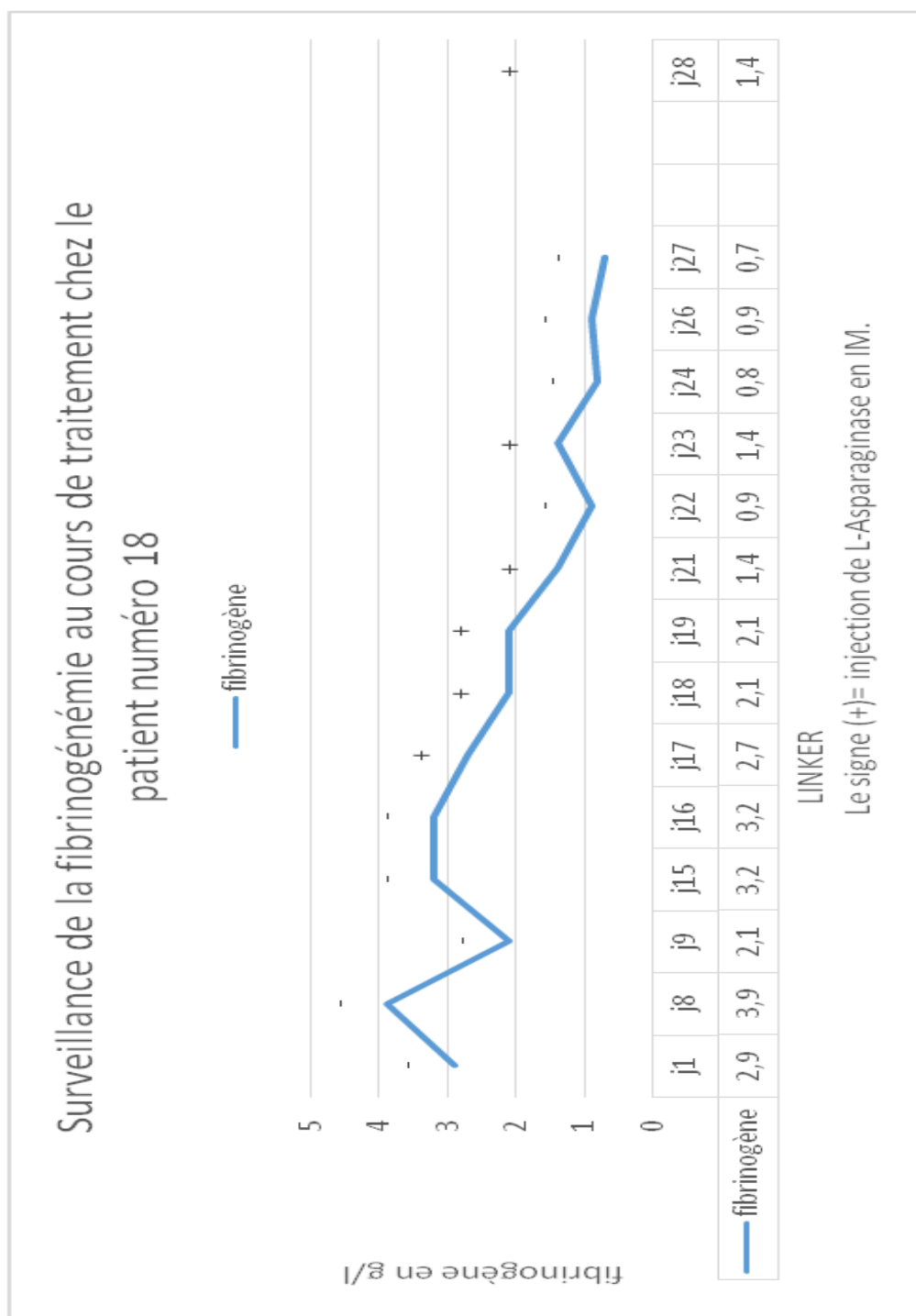
À cause d'une rupture de stock de la L-Asparaginase, le protocole est interrompu pendant 4 jours, puis il est repris le jour 33 avec une valeur de fibrinogène de 1,5 g/l.

L'évaluation au jour 33, donne un taux de blastes de 0,2% en faveur d'une rémission complète.

Les médecins décident de faire un intervalle thérapeutique, durant lequel on note des valeurs de fibrinogène entre 3,9 g/l et 5,7 g/l.

A la fin, le patient arrive à une phase de consolidation R-VAP, où on remarque une diminution progressive dans les valeurs du fibrinogène.

**Patient 18** : sexe : homme, âge : 29 ans, état : non décédé.



**Figure 37** : Représentation graphique des variations du taux de fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 18.

Le patient commence le protocole LINKER avec des valeurs de fibrinogène entre 2.1 g/l et 3.9 g/l.

La L-Asparaginase est injectée au patient du jour 17 du protocole au jour 21, les valeurs du fibrinogène diminuent progressivement jusqu'à une valeur de 0.9 g/l le jour 22.

Suite à l'augmentation de la valeur du fibrinogène le jour 23 la L-Asparaginase est réinjectée.

Une suspension de la L-Asparaginase entre le jour 24 et le jour 27 se justifie par les valeurs basses de fibrinogène.

Le protocole LINKER est interrompu en raison d'un pic fibrille et une hémoculture positive pour être repris 10 jours plus tard avec un taux de fibrinogène de 1.4 g/l.

L'évaluation de l'état du patient au jour 28 du protocole donne un taux de blaste de 15%.



Le patient commence le traitement par une préphase de corticoïdes, pendant laquelle les valeurs de fibrinogène se situent entre 3,6g/l et 3,9g/l.

L'équipe médicale décide d'entamer un protocole LINKER. Les valeurs du fibrinogène varient entre 2,9g/l et 4,4g/l au début du traitement.

A l'injection de la L-Asparaginase à partir du jour 17, on observe une diminution progressive des valeurs du fibrinogène jusqu'à une valeur de 1g/l le jour 25.

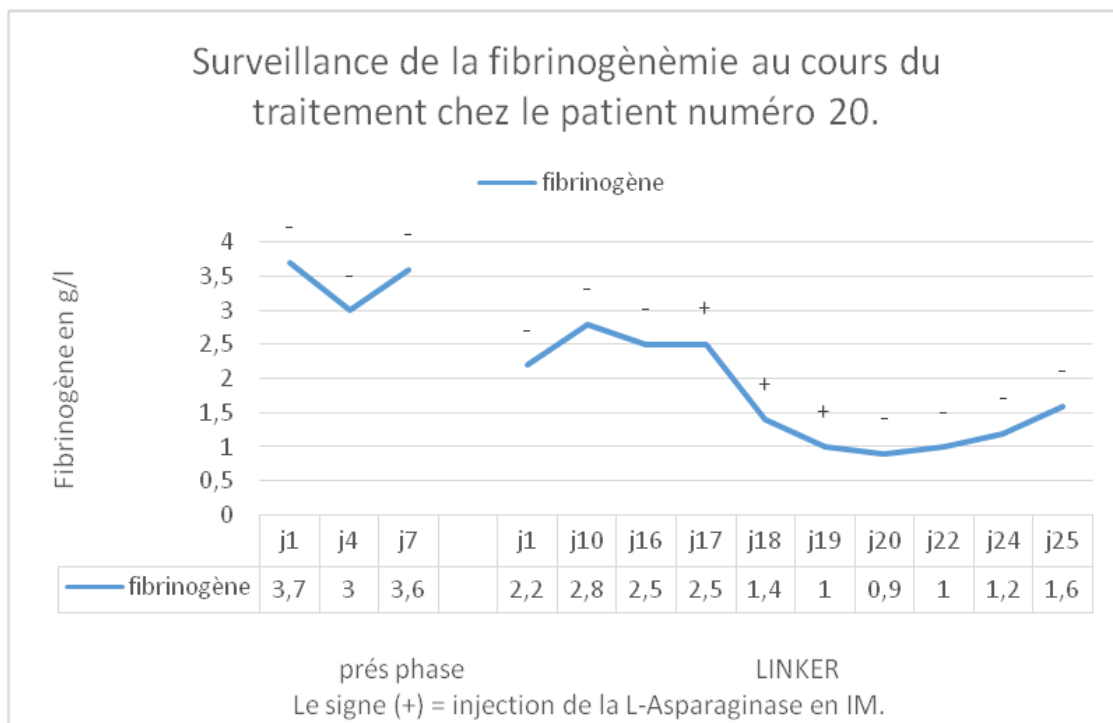
Les valeurs faibles du fibrinogène, notées à partir du jour 27, obligent les médecins à suspendre le traitement à la L-Asparaginase. Suite à une augmentation de la valeur du fibrinogène le jour 31, les injections de la L-Asparaginase sont reprises.

L'évaluation au jour 28 donne un taux de blastes de 2%, en faveur d'une rémission complète.

Après le protocole LINKER, le patient passe par une consolidation BFM et entame le protocole R-VAP, où on note une baisse du fibrinogène après chaque injection de la L-Asparaginase, cette dernière n'est pas injectée le jour 9 en raison de la valeur faible du fibrinogène.

A la fin du protocole, on remarque une augmentation progressive des valeurs du fibrinogène et la L-Asparaginase est injectée le jour 14.

**Patient 20** : sexe : homme, âge : 35ans, état : décédé.



**Figure 39** : Représentation graphique des variations du taux de fibrinogène au cours de traitement chez le patient numéro 20.

Dans le cadre d'une chimiothérapie, le patient numéro 20 commence par une pré phase de corticoïdes, durant laquelle le fibrinogène varie entre 3 g/l et 3,7g/l.

Notre patient entame par la suite un protocole LINKER. Au début du protocole, le fibrinogène varie entre 2,2 g/l et 2,8 g/l.

La L-Asparaginase est administrée à notre patient le jour 17, 18, et le jour 19, en parallèle, le fibrinogène diminue progressivement, jusqu'à une valeur de 1 g/l.

En raison de la valeur faible de fibrinogène notée le jour 20 du protocole, et d'une hémoculture positive, le protocole est suspendu.

Le patient décède suite à un choc septique, six jours après l'arrêt du protocole.

Notre étude a recensé 20 cas de leucémie aigue lymphoïde Philadelphie négatif diagnostiqués au service d'hématologie du CHU de Tizi-Ouzou sur une période de 2 ans allant de Janvier 2017 à Décembre 2018.

La comparaison et la discussion des résultats de cette étude avec les données de la littérature permettent de faire certains commentaires et d'en tirer des conclusions.

Dans notre série les LAL représentent 6% des hémopathies malignes. Ces résultats rejoignent ceux retrouvés par TROUSSARD X et al qui ont décrit la LAL comme une maladie rare avec une incidence de 4,5% [56].

Nous avons constaté que la wilaya de Tizi-Ouzou vient en première place avec 6 cas, ce qui représente 30% de l'ensemble, suivie par la wilaya de Bouira avec un pourcentage de 25%.

L'âge des patients était variable entre 18 et 55ans, avec une prédominance masculine et un sexe ratio de trois. La tranche d'âge la plus touchée est celle de 20 à 29ans (40%) suivie par celle de 30 à 40ans (35%).

Nos résultats sont comparables à ceux décrits par la revue algérienne d'hématologie 2016 avec une prédominance masculine à sexe ratio de 1,6, une moyenne d'âge de 31ans. La tranche d'âge la plus touchée est celle de 20 à 29 ans (34%) suivie par celle de 30 à 39ans (22%) [17].

Les résultats de l'immunophynotypage sont en faveur du type B dans 65% et du type T dans des cas 35% des cas. Cette prédominance est bien établie dans la littérature.

En étudiant la mortalité, nous avons enregistré 5 décès, soit 25% de la population d'étude. Ces résultats sont confirmés par la revue algérienne d'hématologie 2016 avec un taux de décès de 20% des cas [39].

La rémission a été obtenue chez 12 patients, soit 60% des cas, 15% de la population était en échec et 25% sont décédés.

Ces résultats sont proches de ceux apportés par la revue algérienne d'hématologie 2016 [39].

**Tableau 14 :** Comparaison de la réponse au traitement entre notre étude, une étude nationale (la revue algérienne d'hématologie) et des études internationales [39, 57,58].

	Rémission	Echec	Décès
Notre série	60%	15%	25%
La revue algérienne d'hématologie	69%	11%	20%
LALA-94 [57]	72%	24%	4%
Hyper C-VAD [58]	92%	3%	5%

Dans notre série on a constaté une anémie chez 95% des cas, dont 21% ont une anémie sévère.

L'exploration du taux des globules blancs donne une hyperleucocytose chez 65% des cas et une leucopénie dans 15% des cas.

L'analyse des taux de plaquettes révèle une thrombopénie chez 95% des cas et un taux de plaquettes normal chez 5% des cas.

En comparant nos résultats avec ceux de la revue algérienne d'hématologie 2016 (protocole GRAAL 2005), on a constaté une similitude des résultats démontrée dans le tableau suivant [59]:

**Tableau 15** : Comparaison des caractéristiques biologiques au diagnostic entre notre étude et celle de la revue algérienne d'hématologie [59].

	Notre série	Revue algérienne d'hématologie
Anémie	95%	100%
Thrombopénie	95%	82%
Hyperleucocytose	65%	58%

Tous les sujets de notre étude présentent un taux de blastes supérieur à 62% (varie entre 62% et 99%), tandis que, le taux de blastes décrit dans la revue algérienne d'hématologie 2016 (GRAAL 2005) varie de 25% à 100% [59].

A l'admission, un bilan rénal et un bilan hépatique sont systématiquement réalisés chez tous les patients.

L'analyse des valeurs de l'urée et de la créatinine n'ont pas révélés d'atteinte rénale.

Des perturbations hépatiques ont été rapportées chez 15% des patients.

L'incorporation de la L-Asparaginase dans des schémas posologiques inespérés par la pédiatrie a conféré un avantage en terme de survie dans le traitement des LAL chez l'adulte.

Cependant, l'ensemble des étapes de l'hémostase est impacté par cette molécule, entraînant un risque hémorragique accru résultant d'une synthèse réduite de protéines tel que le fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation.

A l'heure actuelle, peu de publications ont été publiées pour donner des conseils sur la gestion de la toxicité de la L-Asparaginase.

Au centre de recherches sur le cancer Marlene et Stewart Greenebaum de l'université de Maryland, un guide de normes de pratique a été créé pour prévenir et gérer les événements indésirables liés à la L-Asparaginase.

Dans notre étude, le fibrinogène a été surveillé au cours du traitement chez 20 patients, les résultats sont rapportés sous formes de graphes.

A l'admission, la grande majorité de nos patients présentent un taux normal du fibrinogène, seulement 10% ont une hypofibrinogénémie au diagnostic.

La première étape de la prise en charge thérapeutique d'une LAL consiste en une préphase de corticoïdes, afin d'évaluer la corticosensibilité en attendant les résultats de la cytogénétique et la biologie moléculaire.

L'absence d'injections d'Asparaginase explique les valeurs normales du fibrinogène retrouvées au cours de cette phase.

Dans le cas d'une confirmation du diagnostic d'une LAL Philadelphie négatif, l'équipe médicale poursuit le traitement avec le protocole LINKER.

Au cours du protocole LINKER, le fibrinogène a été mesuré avant et après chaque injection de la L-Asparaginase.

Avant l'injection de la L-Asparaginase (du jour 01 au jour 16 du protocole), les valeurs de fibrinogène présentent une moyenne supérieure à 2g/l chez 18 patients sur 20, avec une moyenne générale de 3,175g/l.

A partir du jour 17, l'injection de la L-Asparaginase se fait de manière journalière.

Dès la première injection de la L-Asp, une réduction du taux de fibrinogène est apparue chez 60% des cas. Par la suite, une diminution progressive de fibrinogène est notée dans la totalité des cas.

Une étude de I Aldoss, D Douer, CE Behrendt 2016 a déterminé une hypofibrinogénémie (< 1g/l) dans 47,9% des cas [52].

Une hypofibrinogénémie a engendré un arrêt du traitement chez 75% de notre population.

Autrement, l'hypofibrinogénémie n'exclut pas l'administration de doses supplémentaires du médicament ce qui explique la reprise de traitement après normalisation des taux du fibrinogène.

Au jour 28, une évaluation est réalisée à fin de juger la réponse au traitement.

Sur 20 patients, les données disponibles permettent de fournir les résultats suivants : 60% de rémission complète avec des taux de blastes variant entre 0% et 2%.

Dans le cas d'un échec thérapeutique, une prolongation du protocole LINKER au jour 42 s'avère nécessaire.

Nos résultats ont été comparés à l'étude faite par Alauldeen Mudhafar Zubir Alqasim, Raii Hussein Al-Hadithi, Aseel Nashaat 2019 [60].

Le fibrinogène a été mesuré avant et après le traitement par la L-Asp. Une réduction de taux de fibrinogène a été observée chez 13 patients sur 30 (43,3%), après un traitement par la L-Asp, allant de 0,25g/l et 1,1g/l avec fibrinogène moyen avant et après traitement de 2,52g/l et de 1,58g/l respectivement

La comparaison de nos résultats avec ceux de l'étude précédente est représentée dans le tableau suivant :

**Tableau 16 :** Comparaison de nos résultats avec ceux de l'étude d' Alauldeen Mudhafar Zubir Alqasim, Raii Hussein Al-Hadithi, Aseel Nashaat 2019 [60]

	Le fibrinogène moyen avant traitement	Le fibrinogène moyen après traitement
Notre étude	3,175g/l	1,825g/l
L'étude de comparaison [60]	2,52g/l	1,58g/l

Au cours de la phase de consolidation BFM, la valeur moyenne de fibrinogène est de 3,88g/l. La comparaison de cette dernière avec la valeur moyenne de fibrinogène notée au cours du protocole LINKER (1,85g/l) montre une augmentation qui s'explique par l'absence de la L-Asparaginase dans le BFM.

Contrairement au protocole LINKER, où les injections quotidiennes de la L-Asp ont conduit à une exacerbation de la baisse du taux de fibrinogène, la chute du fibrinogène au cours de la consolidation R-VAP n'a jamais atteint des valeurs aussi faibles, cette légère correction devrait être uniquement due aux injections espacées de la L-Asp.

La L-Asparaginase est un médicament cytotoxique très utilisé dans les LAL. Pour caractériser le spectre de toxicité de doses répétées de la L-Asp, des études ont été faites chez l'adulte dans le cadre des régimes inspirés de la pédiatrie.

Le choc septique est la principale complication signalée dans notre série (2 cas de décès). Une hémoculture positive a causé la suspension du traitement chez 1 patient.

Une pancréatite aigüe a été la cause de décès de l'un de nos patients.

Une hépatotoxicité confirmée a abouti à l'arrêt définitif d'administration de la L-Asp chez un seul cas de notre population.

Toute toxicité prouvée impose un arrêt définitif de l'administration de la L-Asparaginase.

Notre étude a été comparée à celle de I Aldoss, D Douer, CE Behrendt 2016 [52].

**Tableau 17** : Comparaison de nos résultats avec ceux de l'étude de I Aldoss, D Douer, CE Behrendt 2016 [52].

	Notre étude	L'étude de comparaison
Choc septique	10%	0%
Hépatotoxicité	5%	23,7%
Pancréatite aigue	5%	12,6%
Réaction allergique	0%	7,2%
Thromboembolie veineuse	0%	11,2%

Au cours de notre étude, nous avons été confrontés à certaines difficultés :

- Manque de collaboration entre le service d'hémodiagnostic et le service d'hématologie ;
- Manque d'informations dans certains dossiers des malades notamment les taux de fibrinogène ;
- La perte de certains dossiers dans les archives de service d'hématologie ;
- Rareté des études similaires exploitables pour la comparaison des résultats ;
- La récente introduction du protocole LINKER dans la stratégie thérapeutique des LAL au service d'hématologie a limité notre population et donc la richesse de notre étude.

## Conclusion

Les leucémies aiguës lymphoïdes sont des maladies rares, de mauvais pronostic, qui touchent surtout les sujets jeunes avec une nette prédominance masculine.

Les schémas thérapeutiques pédiatriques contenant de la L-Asparaginase ont améliorés les résultats chez les adultes atteints de LAL.

La surveillance de l'impact de la L-Asparaginase sur le fibrinogène conditionne la continuité de traitement, un taux inférieur à 1g/l induit une suspension de l'injection de la L-Asp. La correction de l'hypofibrinogénémie permet d'éviter les complications coagulopathiques.

Au terme de ce travail, nous avons constaté qu'après administration de la L-Asparaginase :

- La totalité des patients présentent une hypofibrinogénémie réversible à l'arrêt de l'administration de la L'Asp. Cette hypofibrinogénémie est plus prononcée lorsque les injections de la L-Asp sont quotidiennes que quand elles sont espacées.
- Une hypofibrinogénémie a engendré un arrêt de traitement chez 75% des cas.
- Une hypofibrinogénémie n'exclut pas une administration antérieure de la L-Asp.
- Le choc septique est la complication la plus fréquente.
- L'hépatotoxicité et la pancréatite aiguë sont notamment des complications graves engendrées par le traitement et pouvant être fatales.
- Toute toxicité prouvée impose un arrêt définitif de l'administration de la L-Asparaginase.

# Fiche Technique

N° de la fiche : .....

N° de dossier : .....

## I. Identification du patient :

1. Nom : ..... Prénom : .....

2. Sexe :

Homme

Femme

3. Age : .....

4. Résidence : .....

5. Numéro de téléphone : .....

6. Service de recrutement : Hématologie.

7. Habitudes toxiques :

Oui

Non

si oui la (les) quelle(s) .....

8. ATCD :

.....  
.....

## II. Diagnostic :

1. Examen clinique :

.....  
.....

2. Examens biologiques :

-NFS : hémoglobine : ..... globules blancs : .....

plaquettes : ..... globules rouges : .....

-groupe sanguin : .....

-frottis sanguin : .....

-myélogramme: .....

-coloration noir soudan (CNS) : .....

-CMF : .....

-fibrinogène : ..... -TP : ..... -TCA : .....

-glycémie:..... -urée/créatinine : ..... -ionogramme: .....

-ASAT : ..... -ALAT : ..... -PAL/ $\gamma$ GT : .....

-amylasémie : ..... -lipasémie : .....

-autres : .....



## Annexe I : Exemples de gènes mutés ou remaniés dans les LAL T.

Gènes affectés	Type d'anomalie	Remarques
NOTCH1	TCR/mutations	
TLX1	TCR	
TLX3	BCL11B/TCR	
HOXA	TCR/BCL11B	
TAL1/SCL, TAL2, LYL1	TCR/autres remaniements	TAL1/SCL : fonction importante dans les cellules souches hématopoïétiques
LMO1, LMO2	TCR/autres remaniements	LMO2 : fonction importante dans les cellules souches hématopoïétiques
MYB	TCR/autres remaniements	
CALM-AF10	Translocation gène de fusion	
Fusions MLL	Translocations	
NUP218-ABL1	Episome-gène de fusion	
PTEN	Mutations/délétions	Inactivation
FBW7	Mutations/délétions	Inactivation
PHF6	Mutations/délétions	Inactivation
LEF1	Mutations/délétions	Inactivation
PTPN2	Mutations/délétions	Inactivation
CDKN2A	Mutations/délétions	Inactivation

## Annexe II : Exemples de gènes mutés ou remaniés dans les LAL B.

Gènes affectés	Type d'anomalie	Remarques
TEL-RUNX1	Translocations	RUNX1 participe au contrôle de la différenciation lymphoïde B
E2A-PBX1	Translocations	
Fusions MLL	Translocations	
BCR-ABL1	Translocations	
PAX5	Mutations/délétions/translocations	Participe au contrôle de la différenciation lymphoïde B
IKZF1/IKAROS	Mutations/délétions	Participe au contrôle de la différenciation lymphoïde B
EBF1	Mutations/délétions	Participe au contrôle de la différenciation lymphoïde B
FOXP1	Translocations	
LEF1	Mutations/délétions	Participe au contrôle de la différenciation lymphoïde B
E2A	Mutations/délétions	Participe au contrôle de la différenciation lymphoïde B
CMYC	Translocations	
CEBPs	Translocations	
ID4	Translocations	Participe au contrôle de la différenciation lymphoïde B
CRLF2/TSLPR	Translocations/autres remaniements	Mutations activatrices, associées à des mutations des gènes de la famille JAK
CDNK2	Mutations/délétions	
RB1	Mutations/délétions	

**Annexe III : Classification FAB des LAL.**

<b>Caractères morphologiques</b>	<b>LAL 1</b>	<b>LAL 2</b>	<b>LAL 3</b>
<b>Population blastique</b>	Homogène	Hétérogène	Homogène
<b>Taille de la cellules</b>	Petite	Moyenne	Grande
<b>Rapport N /C</b>	Elevé	Moins élevé	Moyen
<b>Basophilie</b>	Faible	Variable „parfois intense .	Très intense
<b>Vacuole</b>	Présence variable	Présence variable	Présente et volumineuse
<b>Noyau</b>	Régulier	Irrégulier ,encoché	Régulier ,rond ou ovale
<b>Chromatine</b>	Homogène	Variable	Variable
<b>Nucléole</b>	0 ou 1 , petit	1 ou plus ,volumineux	1 ou plus volumineux

**Annexe IV : Classification des LAL selon l'OMS.**

<b>LAL avec anomalies génétiques récurrentes</b>	
<b>LAL hyperdiploïdes à plus de 50 chromosomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il s'agit le plus souvent de la LAL B II (EGIL) non hyperleucocytaires.</li> <li>• La trisomie touche le plus souvent les chromosomes 4,10 et 17.</li> </ul>
<b>LAL hypodiploïdes à moins de 45 chromosomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il s'agit habituellement de la LAL B II mais parfois de la LAL T (20%) des cas ).</li> </ul>
<b>LAL avec t (12 ; 21)(p13 ;q22)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il s'agit le plus souvent de la LAL B III avec un marqueur myéloïde CD13 ou CD 33.</li> <li>• Elle représente 25 % des cas de LAL B de l'enfant.</li> </ul>
<b>LAL B avec t (1 ; 19)(q23 ;p13.3)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il s'agit de la LAL BIII (25 %) ,LAL B de l'enfant (06 %des cas ),et de la LAL B d l'adulte (3% des cas).</li> </ul>
<b>LAL B avec t (9 ;22 )(q34 ;q 11.2)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il s'agit le plus souvent de la LAL B II , parfois de la LAL B III et rarement de la LAL BI dont les blastes coexpriment dans plus de moitié des cas un ou plusieurs marqueurs myéloïdes ( LAL B My +).</li> </ul>

## **Bibliographie**

- [1] Reinhard Z, Zwicky C, Solenthaler M, Martin F, Andreas T. Leucémies aiguës de l'adulte. Forum Med Suisse .2003 Jul 23 ;(29 /30) : 684 – 692.
- [2] Cambus J. Physiologie de l'hémostase. PCEM II. 2002.
- [3] Olivier M, Brigitte J, Sophie S, Dominique L, Eric H.L'hémostase et ses anomalies dans les maladies inflammatoires .France ; Avr 2008.
- [4] Yassin N, Semaan A, Marc E. Hémostase locale en chirurgie orale .Division de stomatologie et de chirurgie orale .Genève ; 2012.
- [5] Massignon. D. Hémostase. Revue francophone des laboratoires. France ; 2017.
- [6] Mhamed H. L'hémostase : de la physiologie à la pathologie .book ; May 2007.
- [7] Marguerie G .Le fibrinogène facteur multifonctionnel de l'hémostase .Mai 1986.
- [8] René caquet. Fibrinogène. 250 Examens de laboratoire (11 édition) .2010 :143 - 144.
- [9] Amandine M .Dosage du fibrinogène : principe, avantages /limitations des différentes méthodes et applications cliniques .Corata ; sept 2016.
- [10] Xabel Garcia G .Influence de la nature de fibrinogène sur la structure et la mécanique du caillot de fibrine [Thèse]. France : Université Grenoble Alpes-Leo ; 2016.
- [11] Christelle Y. Nanostructure des fibres de fibrine [Thèse]. France : Université Grenoble Alpes-Leo ; 2011.
- [12] Fibrinogène .Biomnis-Precis de biopathologie analyses médicales spécialisées. 2012.
- [13] René caquet. Fibrinogène. Guide infirmier des examens de laboratoire .2008:124 - 125.
- [14] Aline Tanguy S. Les leucémies aiguës lymphoblastiques en 2015 : contribution des facteurs de risque cytogénétiques et moléculaires à une thérapeutique adaptée [Thèse].Angres : Université d'Angres ; 2015.
- [15] Lamraoui Bersali F. Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques Bcr-Abl négative de l'adulte : Application et évaluation du protocole GRAALL [Thèse] .Blida : Faculté de médecine de Blida ; 2019.
- [16] Benkerrache A, Abed Youcef C, Mokaddem O. Leucémies aiguës lymphoblastiques [thèse] .Tlemcen: Université Abou Bekr Belkaid; 2015.

- [17] Zouaoui Z ,Benlazar M ,Taleb M, Bentahar Z, Hamdi S, Benlabiol M et al. Etude épidémiologique Nationale des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte (LAL) . Revue algérienne d'hématologie. Déc 2016; 12 : 5-9 . Disponible sur : [www.hematologie-dz.com](http://www.hematologie-dz.com).
- [18] Fiegel M. Epidemiology, pathogenesis, and etiology of acute leukemia .Handbook of acute leukemia .2016:3-13.
- [19] Faderl S et al .Adult acute lymphoblastic Leukemia: concept and strategies. Cancer 2010; 116(5) :1165-1176.
- [20] Cave H .Biologie des leucémies aiguës lymphoblastiques en 2014.Leucémies (SFCE). 2014 ; 6-7.
- [21] Bernard O, Jean L. Mécanisme de la leucémogénèse. Eurotext 2010 ; 97(11).
- [22] Emmanuel L. Leucémies aiguës. Société française d'hématologie ; 2016.
- [23] Michèle I, Oriane W .Place de biologiste dans la prise en charge des leucémies aiguës : de l'hémogramme à la classification OMS. Revue francophone des laboratoires. 2015avr ; 471 :83 -90. Disponible sur : [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
- [24] Andre B. Biologie des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant .Revue française des laboratoires. Jan 2003.
- [25] Laboratoire d'hématologie cellulaire de CHU d'Angres « hematocell ». Leucémies aiguës lymphoblastique .2016 .Disponible sur : <http://www.hematocell.fr/>
- [26] Benjelloun S .Le diagnostic clinique et biologique des leucémies aiguës [thèse]. Tunisie : Université Sidi Mohammed Ben Abdellah ,2011 .
- [27] Marie-Christine B, Francis L .Place de la cymétrie en flux dans le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës. Revue francophone des laboratoires. 2015 apr; 471 :35-41. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com>.
- [28 ] Ben Salah N , El Borgi W , Chelbi A , Ben Lakhel F , Gouider E , Aounallah Skhiri H et al .Diagnostic de lignée dans les leucémies aiguës :confrontation entre cytologie et immunophénotypage .Pathologie Biologie .2014 :345-347. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com>.
- [29] Françoise valenci. Classification des leucémies aiguës : nouvelles propositions de l'OMS. Revue française des laboratoires .2002 Jun ;( 344) :19-24.
- [30] Lafage-pochitaloff M, Charrin C .Anomalie cytogénétique dans les leucémies aiguës lymphoblastique .Edition scientifique et médicale Elsevier ,2003.
- [31] Nicolas D, Claude P. Place de la biologie moléculaire pour le diagnostic et le suivi des leucémies aigues. Revue francophone des laboratoires. 2015 apr ; 471 :51-64. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com>.

- [32] Lengliné E. Place de la biologie moléculaire des hémopathies malignes pour le réanimateur. *Réanimation* 2016 :115-118.
- [33] Ibtissam C, Dominique B. Biologie moléculaire et quantification : applications en hématologie. *Revue française des laboratoires* .2003 Mar ; (351) :53-61.
- [34] Predhomme C , Llopis L , Boissel N. Classification et facteurs pronostics des leucémies aiguës. *Encyclopédie Médico-chirurgicale en hématologie* .2012 .
- [35]: Bachir D, Belabes S, Smaili F, Bouzid K. *Hématologie* ; 1987 :150.
- [36] Florence B. Nouvelles approches thérapeutiques dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. *Revue francophone des laboratoires*. 2015 Apr ; 471 :75-82. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com>.
- [37] : Lefiore F. *Hématologie et transfusion* .Epreuves nationale classante .2012 : 33-37.
- [38] Monassier L. Chimiothérapie anticancéreuse .Pharmacologie DCEM3. Strasbourg, 2012.
- [39] Allouda M, Gherras S, Ait Ali H, Hamdi S, Ahmed Nacer R , Boudjerra N et al. Evaluation du protocole LINKER dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte, Etude multicentrique. *Revue algérienne d'hématologie*. Déc 2016 ; 12 : 10-16. Disponible sur : [www.hematologie-dz.com](http://www.hematologie-dz.com).
- [40] Vidal. L Asparagines.2018.
- [41] Christine F. Traitement des leucémies .Oncologie-hématologie chapitre 33 .Paris .
- [42] Bokel S, Antoni D, Deutsch E, Mornex F. *Cancer / radiothérapie* .France ; 2012.
- [43] Ribera JM, Sancho JM .Leucémie lymphoblastique aigue .Réseau européen des leucémies (European Leukemia Net ).janvier 2006.
- [44] : Boissel N .Thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës .2016.Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com> .
- [45] Adele F .Treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia .American society of hematology. 2008:381-389.
- [46] Sandrine K, Bruno D, Anne-Marie M, Claire G, Michel H. Hypofibrinogénémie inhabituelle chez une enfant de 10 ans traitée pour une leucémie aiguës lymphoïdes. *Revue française des laboratoires*. 2001 Sept ; 335 :73-74. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com>.
- [47] Pardes-Chavanes P, Afanetti M, Boyer C, Poirée M .Hémorragie cérébrale fatale en cours d'induction d'une leucémie aigue lymphoblastique .*Archives de pédiatrie* .2016 ; 23(12) :1260-1263. . Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com>.

- [48] Hunault-Berger M, Tanguy-Schmidt A.L-asparaginase, leucémies aiguës lymphoblastiques et thromboses .Correspondance onco-hématologie .2010 Juin Aout Sept ; 5(3) :128-132.
- [49] Lebreton A . Thromboses, traitements antinéoplasiques et facteurs de croissance hématopoïétiques. Horizons Hémato. Avril /Mai /Juin 2017 ; 07 (02) : 25 – 26.
- [50] Grigoris T , Ismail E .Risque thromboembolique en oncologie : réalités ,actualité et perspectives .Bulletin du cancer .2016 ;103 (9) : 764-775 .
- [51] Hunneuse A . Bilan de thrombophilie au diagnostic de leucémie lymphoblastique aigue chez l'enfant : étude rétrospective au CHU de Bordeaux. Revue d'oncologie hématologie pédiatrique. 2014 Jun ; 2(2) :78-86.
- [52] Aldoss I, Douer D, Behrendt CE .Profil de toxicité de doses répétées de PEG-Asparaginase incorporées dans un schéma thérapeutique de type pédiatrique pour la leucémie lymphoblastique aigue chez l'adulte .Revue européenne d'hématologie .2016.
- [53] Najeebah A, Crystal L, Ciera L, Patzke, Marie R .Optimisation de l'utilisation de l'Asparaginase pégylée : guide institutionnel pour le dosage, la surveillance et la gestion. Jouournal of oncology pharmacy practice .2019.
- [54] Annick D, Laporte L, Letendre E, Marcelle F, Jahanne P, Diane P. Indications, effets indésirables, particularité des antinéoplasiques et grades de toxicités .Reseau de cancérologie de la Montérégie. Québec ; Sept 2017: 4-71.
- [55] laugel V, Lutz P. Pancréatites aiguës sévères à l'Asparaginase chez l'enfant : étude rétrospective multicentrique. Archives de pédiatrie .2004 Jan ; 12(1) :34-41.
- [56] Troussard X, Collignon A, Monnereau A, Monier M, Maynadié M. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France 2012. Hémopathie maligne-partie II.2012 : 52 – 55.
- [57] Xavier T, Jean-Michel B, Françoise H et al.Outcome of Treatment in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia .Analysis of the LALA-94 Trial Journal of clinical oncology .2004 ; 22: 4075-4086.
- [58] Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. Cancer 2004; 101:2788-2801.
- [59] Benzineb B, Bouayed B, Mesli N, Lamraoui F, Brahim M, Taoussi S et al. Résultats des traitements des leucémies aiguës lymphoblastiques LAL de l'adulte par le protocole GRAAL 2005.Revue algérienne d'hématologie. 2016 Déc ; 12 :17-22.
- [60] Alaudeen M, Rai Hussein A, Assel N. Effet secondaires coagulopathie de la L-Asparaginase sur le taux de fibrinogène dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant pendant la phase d'induction .Hématologie /Oncologie et thérapie par cellules souches .2019 ; 12(1) :67-69. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com>.

## **Les objectifs**

Les objectifs de notre étude étaient de :

- Déterminer l'impact de la L-Asparaginase sur le fibrinogène.
- Décrire la démarche thérapeutique, en fonction de la variation du taux de fibrinogène, chez les patients atteints d'une LAL au cours de traitement par le protocole LINKER.

## Résumé

L'utilisation de la L-Asparaginase a conféré un avantage en terme de survie dans le traitement de la leucémie aigue lymphoïde, cependant l'hypofibrinogénémie est un effet indésirable fréquent pouvant s'aggraver en une hémorragie ou contradictoirement une thrombose fatale. Ces complications nécessitent des mesures préventives dans lesquelles s'inscrit le suivi biologique par la réalisation régulière du bilan d'hémostase permettant de surveiller la fibrinogénémie. Notre travail est une étude rétrospective réalisée sur des dossiers de patients atteints d'une LAL Philadelphie négatif, traités par le protocole LINKER, dans le but d'apprécier l'intérêt de la surveillance de la fibrinogénémie au cours de traitement. Cette étude montre que la surveillance de fibrinogène conditionne la poursuite du traitement et de ce fait prévient les complications coagulopathiques. L'hypofibrinogénémie est plus prononcée lorsque les injections de la L-Asparaginase sont quotidiennes que lorsqu'elles sont espacées.

**Mots clés :** L-Asparaginase, leucémie aigue lymphoïde, hypofibrinogénémie, Philadelphie

## Summary

The use of L-Asparaginase has provided a survival advantage in the treatment of acute lymphoid leukemia, however hypofibrinogenemia is a common adverse effect that may worsen in haemorrhage or contradictory fatal thrombosis. These complications require preventive measures in which the biological monitoring is part by the regular performance of the hemostasis assessment to monitor fibrinogenemia. Our work is a retrospective study of patients with Philadelphia negative LAL treated by the LINKER protocol, in order to assess the value of monitoring fibrinogenemia during treatment. This study shows that the fibrinogen monitoring conditions the continuation of the treatment and thus prevents the coagulopathic complications. Hypofibrinogenesis is more pronounced when L-Asparaginase injections are daily than when they are spaced apart.

**Key words:** L-Asparaginase, acute lymphoid leukemia, hypofibrinogenesis, Philadelphia negative, LINKER.