



ABREVIATION

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP	:	Adénopathie
AID	:	Enzyme: Activation-induced deaminase
BCR	:	Récepteur des cellules B
BOM	:	Biopsie ostéomédullaire
CCMH / TCMH:		Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine / Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.
CD	:	Clusters de Différenciation
CM	:	Complication métabolique
CLL	:	Chaines légères libres / dCLL : dosage des chaines légères libres
CRP	:	Protéine C réactive
EBV	:	Epstein Barr Virus
EPP	:	Electrophorèse des protéines sériques
Hb	:	Hémoglobine
HCL	:	Hairy cells leukemia (Leucémie à Tricholeucocytes)
IEPP	:	Immunofixation sanguine
Ig	:	Immunoglobuline
IMWG	:	International myeloma working group
IRC	:	Insuffisance rénale chronique
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique
LB	:	Lymphocyte B
Lc	:	Lymphocyte
LDH	:	LACTATE Déshydrogénase
LLC	:	Leucémie lymphoïde chronique.
L.N.H	:	Lymphome non hodgkinien.
LPL-B	:	Leucémie Prolymphocytaire B
MM	:	Myélome multiple.

NFS	:	Numération formule sanguine
NK	:	Cellule Natural Killer
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé.
PET scan	:	Positron emission tomography (La tomographie par émission de positons)
RAG	:	Recombination-activating gene
RC	:	Rémission complète
RP	:	Rémission partielle
sFLC	:	Serum free light Chain (analyse sérique des chaines légères libres)
SLPC B	:	Syndromes Lymphoprolifératifs Chronique de type B.
SPM	:	Splénomégalie
TDM	:	Tomodensitométrie
TdT	:	Terminal deoxynucleotidyl transferase
VHC	:	Virus hépatite C
VGM	:	Volume globulaire moyen
VS	:	Vitesse de sédimentation



INDEX DES FIGURES & TARI FAUX

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des SLPC B selon le type.

- Figure 2** : Répartition des SLPC B selon le sexe.
- Figure 3** : Répartition du MM selon le sexe.
- Figure 4** : Les circonstances de découverte du Myélome multiple.
- Figure 5** : Répartition des L.N.H selon le sexe.
- Figure 6** : Les circonstances de découverte des L.N.H.
- Figure 7** : Classification histologique des LNH B.
- Figure 8** : Réponse et évolution du traitement.
- Figure 9** : Les circonstances de découverte de la LLC.
- Figure 10** : Les stades de la LLC selon la classification de BINET.
- Figure 11** : Représentation schématique des différents compartiments du système hématopoïétique.
- Figure 12** : Les stades du développement des lymphocytes B dans la moelle osseuse et les réarrangements moléculaires associés.
- Figure 13** : Lymphocyte pré B.
- Figure 14** : Récepteur pré B.
- Figure 15** : Diversité des immunoglobulines.
- Figure 16** : Etapes Antigènes – indépendantes de la lymphopoïèse .
- Figure 17** : Réponse immunitaire dans le centre germinatif (maturation d'affinité).
- Figure 18** : Les différentes sous populations du lymphocyte B .
- Figure 19** : Correspondance entre les cellules lymphoïdes B et leur contrepartie lymphomateuse.
- Figure 20** : Frottis sanguin montrant des hématies en rouleaux.
- Figure 21** : Electrophorèse des protéines sériques, Profil de gammopathie monoclonale.
- Figure 22** : Immunofixation des protéines sériques : Mise en évidence d'une IgG chaîne L.
- Figure 23** : Figures 23 : Myélogramme montrant une plasmocytose médullaire.
- Figure 24** : Radiographie de crâne de face et de profil montrant des multiples géodes à l'emporte-pièce sans liseré condensant en rapport avec des lésions myélomateuses multiples.
- Figure 25** : Radiographie de l'avant-bras d'un patient atteint de MM.
- Figure 26** : Scanner du rachis lombaire montrant une lacune osseuse.
- Figure 27** : Les stades de la classification d'ANN Arbor.
- Figure 28** : Signes cliniques de la LLC : polyadénopathie cervicale à gauche, polyadénopathie axillaire à droite. Service d'hématologie clinique centre hospitalier LYON SUD.
- Figure 29** : Frottis sanguin montrant des petits lymphocytes typiques de la LLC et présence d'ombres de Gümprécht.
- Figure 30** : Variante de la LLC.
- Figure 31** : Classification de BINET selon la société française d'hématologie.
- Figure 32** : Frottis sanguin montrant la maladie de Waldenström.
- Figure 33** : Aspect morphologique de la leucémie pro-lymphocytaire B.
- Figure 34** : Frottis sanguin montrant une leucémie à tricholeucocytes dans sa forme classique (Lymphocyte chevelue).

Tableau I : Répartition des SLPC B selon l'âge.

Tableau II : Les circonstances de découverte du Myélome Multiple.

Tableau III : Variation de la vitesse de sédimentation au cours du MM.

Tableau IV: L'anémie chez les patients atteints de myélome multiple.

Tableau V : Les principales anomalies radiologiques chez les patients atteints du MM.

Tableau VI : Réponse au traitement selon l'IMWG.

Tableau VII : Répartition des patients selon les circonstances de découverte.

Tableau VIII: Répartition de l'anémie et de la thrombopénie.

Tableau IX: Classification de BINET.

Tableau X : La prise en charge des LLC.

Tableau XI : Récapitulatif des cas des SLPC B recensés dans notre étude.

Tableau XII: Les résultats de différentes séries concernant l'âge.

Tableau XIII: La distribution selon le sexe dans différentes séries de MM.

Tableau XIV : Les résultats de différentes séries des douleurs osseuses révélatrices du MM.

Tableau XV : La fréquence des fractures pathologiques selon les auteurs.

Tableau XVI : Les résultats de différentes séries concernant les complications révélatrices.

Tableau XVII: Etude comparative de la VS par rapport aux différentes séries.

Tableau XVIII: Etude comparative de l'anémie par rapport à différentes séries.

Tableau XIX: La fréquence de thrombopénie selon les auteurs.

Tableau XX : Répartition en fonction des différents types immunologiques.

Tableau XXI : Etude comparative du myélogramme par rapport aux différentes séries.

Tableau XXII: Définition des formes cliniques du MM.

Tableau XXIII: Classification de Durie et Salmon en fonction de la masse tumorale.

Tableau XXIV: Stades de Durie et Salmon selon la littérature.

Tableau XXV: Les différents protocoles de chimiothérapie utilisés.

Tableau XXVI: Critères de réponse au traitement selon IMWG.

Tableau XXVII: Comparaison des LNH avec les autres pays, RCRC, 2004.

Tableau XXVIII : Les différentes modes de révélation des L.N.H selon la littérature.

Tableau XXIX: Classification de ANN ARBOR **LISTE DES TABLEAUX :**

Tableau XXX : La classification de Kiel des LNH B 1988.

Tableau XXXI : Le protocole R-CHOP.

Tableau XXXII : Score de Matutes.

Tableau XXXIII: Classification de RAI.

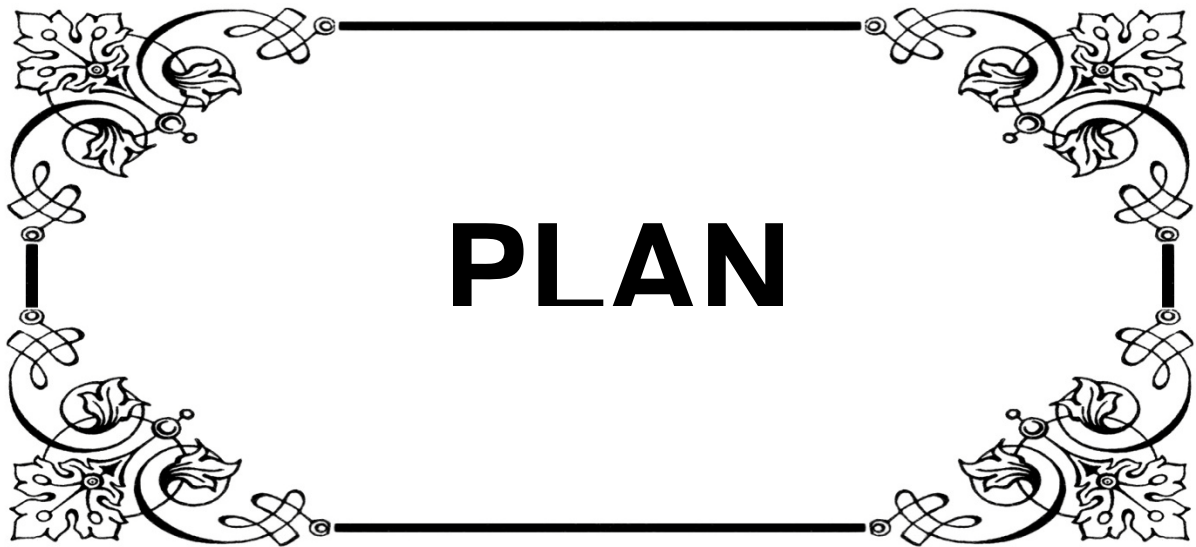
Tableau XXXIV: Classification de BINET.

Tableau XXXV : Indications de traitement de la LLC dans la pratique générale.

Tableau XXXVI: Maladie active selon l'IWCLL 2007.

Tableau XXXVII : Résultats des études randomisées comparant un traitement par Fludarabine.
seule à l'association Fludarabine/cyclophosphamide en première ligne
thérapeutique.

Tableau XXXVIII: Définition de la réponse au traitement pour les patients atteints de LLC.



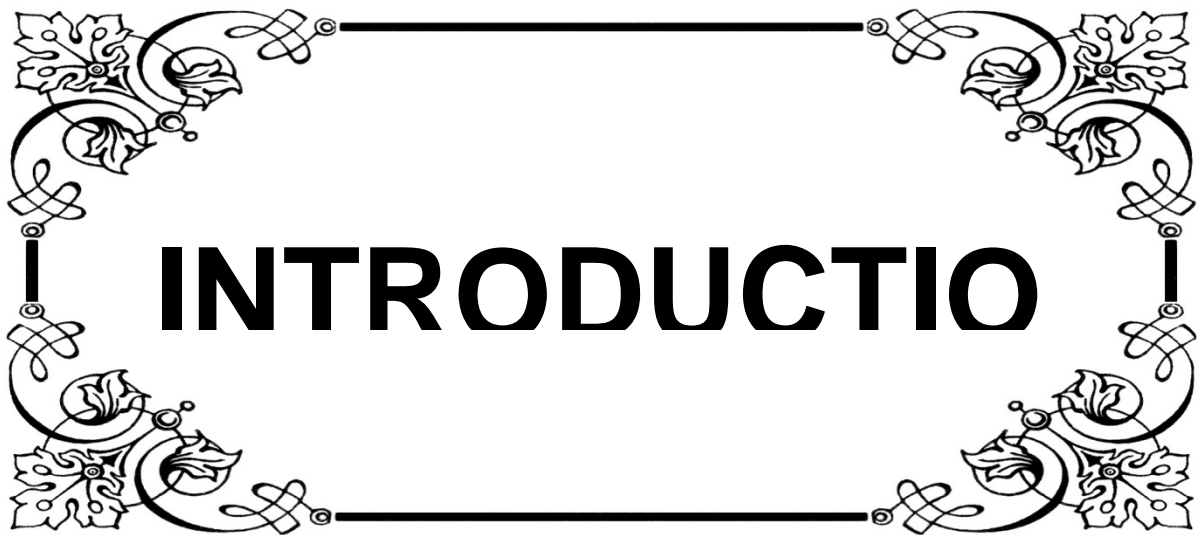
PLAN

INTRODUCTION	01
I.Définition	02
II.Généralité	02
III.Objectifs	03
PATIENTS ET METHODES	04
I.Patients	05
1. Critères d'inclusion	05
2. Critères d'exclusion	06
II.Méthode d'étude	06
1. Collecte de données	06
2. Fiche d'exploitation	06
3. Analyse statistique	08
RESULTATS	09
I.Répartition des SLPC B	10
1. Selon le type	10
2. Selon l'âge	10
3. Selon le sexe	11
II.Description selon les types des SLPC B	11
1. Le myélome multiple	11
1.1. Epidémiologie	11
1.2. Circonstances de découverte	12
1.3. Examens complémentaires	13
1.4. Critères de diagnostics	16
1.5. Classification pronostique	16
1.6. Traitement et évolution	17
2. Les lymphomes non hodgkiniens	18
2.1. Epidémiologie	18
2.2. Circonstances de découverte	18
2.3. Examens complémentaires	20
2.4. Classification pronostique	21
2.5. Traitement et évolution	21
3. La leucémie lymphoïde chronique	22
3.1. Epidémiologie	22

3.2. Circonstances de découverte	22
3.3. Examens complémentaires	23
3.4. Critères du diagnostic	24
3.5. La classification pronostique	25
3.6. Traitement et évolution	25
III. Tableau récapitulatif des cas recensés	26
DISCUSSION	27
I. Généralités	28
II. Physiopathologie	28
1. Rappel sur l'hématopoïèse	29
2. Rappel sur la lymphopoïèse B	29
1.1. Etape intra-médullaire	30
1.2. Récepteur et lymphocyte pré-B	31
1.3. Diversité des immunoglobulines (diversités des spécificités anticorps)	33
1.4. Etapes antigènes-dépendantes	34
1.5. Identification des différentes populations	36
1.6. La prolifération maligne	38
III. Classification des SLPC type B	39
IV. Le myélome multiple	40
1. Epidémiologie	40
1.1. Incidence	40
1.2. Age de survenue	41
1.3. C – Sex-ratio	42
1.4. D– Mortalité	42
2. Circonstances de découverte	43
1.1. Manifestations osseuses	43
1.2. Manifestations neurologiques	44
1.3. Manifestations générales	44
1.4. Manifestations cardio-vasculaires	45
1.5. Manifestations pleuro-pulmonaires	45
1.6. Manifestations digestives	45
1.7. Complications révélatrices	45
3. Examens complémentaires	47
3.1. Examens biologiques	47

3.2. Examens radiologiques	52
4. Critères de diagnostique	55
5. La classification pronostique	56
6. Traitement et évolution	57
6.1. Traitements spécifiques	57
6.2. Traitements symptomatiques	59
6.3. Evolution sous traitement	61
V. Les Lymphomes non hodgkiniens	62
1. Epidémiologie	62
1.1. Incidence	62
1.2. Age de survenue	63
1.3. Le sexe	63
1.4. Mortalité	63
1.5. Facteurs de risque associés	64
2. Circonstances de découverte	65
3. Examens complémentaires	66
3.1. Examens biologiques	66
3.2. Examens histologiques	67
3.3. Examens radiologiques	67
4. Critères de diagnostic	68
5. Classification de la maladie	68
5.1. Classification en stades	68
5.2. Classification anatomopathologique	70
5.3. Facteurs pronostiques	71
6. Traitement et évolution	72
VI. La leucémie lymphoïde chronique	74
1. Epidémiologie	74
1.1. Age	74
1.2. Sexe	74
2. Circonstances de découverte	74
3. Examens complémentaires	76
3.1. Examens biologiques	76
4. Critères diagnostiques	80
5. Classification de la maladie	80
6. Traitement et évolution	82

VII. Autres SLPC B	87
1. Maladie de Waldenström	87
1.1. Épidémiologie	87
1.2. Circonstances de découverte	87
1.3. Examens complémentaires	88
1.4. Critères de diagnostic	89
1.5. Traitement	89
2. Leucémie Prolymphocytaire B	91
2.1. Epidémiologie	91
2.2. Circonstances de découverte	91
2.3. Examens complémentaires	91
2.4. Traitement	92
3. Leucémie à Tricholeucocytes	93
3.1. Epidémiologie	93
3.2. Circonstances de découverte	93
3.3. Examens complémentaires	93
3.4. Traitement	94
CONCLUSION	96
ANNEXES	99
RESUMES	117
BIBLIOGRAPHIE	124



INTRODUCTION

I. Définition :

C'est une prolifération maligne sans blocage de maturation, touchant les cellules de la lignée lymphoïde (lymphocytes ou plasmocytes), qui peut être localisée au niveau de la moelle et du sang (Leucémie lymphoïde chronique), la moelle uniquement (Myélome Multiple) ou les organes lymphoïdes secondaires (lymphomes). [1]

II. Généralités :

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques (SLC) représentent un groupe relativement hétérogène d'hémopathies malignes tant par la nature de la cellule maligne d'origine que par les stratégies thérapeutiques spécifiques ou leur pronostic très variable. [2]

Ces syndromes ont été Longtemps classés selon leur aspect morphologique seul [3 ,4]. Cependant, le développement des techniques d'immunophénotypage et l'introduction de la cytogénétique et de la biologie moléculaire ont permis de les reclasser en introduisant certains sous-types dans ce vaste groupe d'hémopathies malignes.

La dernière classification de l'OMS 2008 des tumeurs hématopoïétiques et des tissus lymphoïdes et sa révision de 2016 [5,6] distinguent, parmi les hémopathies lymphoïdes matures, les hémopathies B et les hémopathies T ou NK. Nous n'envisagerons dans notre étude que les proliférations lymphoïdes B vu qu'elles sont de loin les plus fréquentes.

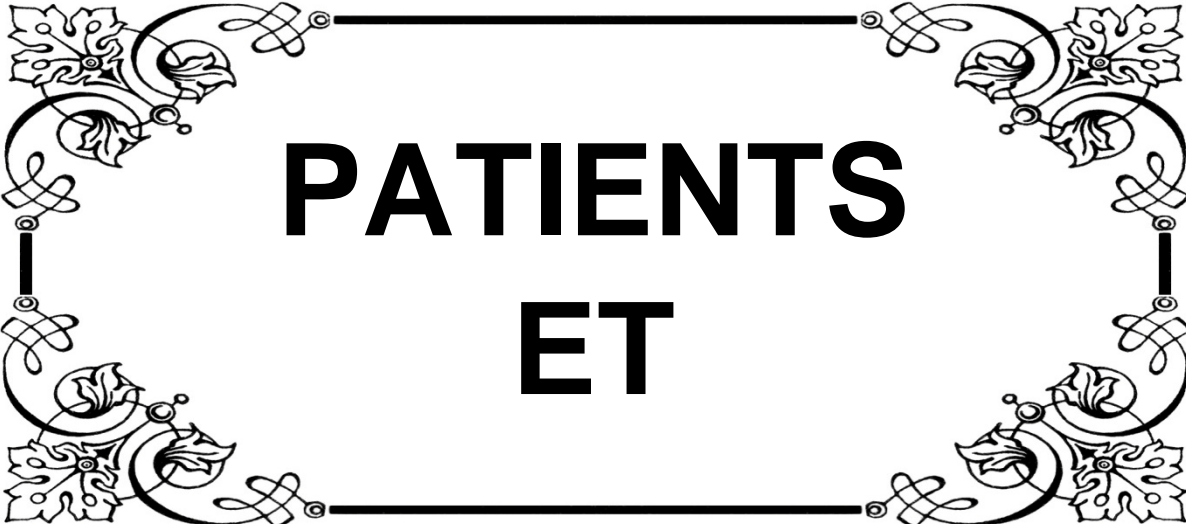
Elles regroupent un grand nombre d'entités, avec chacune ses caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques, cytogénétiques ou moléculaires très spécifiques. Cette hétérogénéité s'associe parfois à une grande complexité, avec des zones de chevauchement cytologique et immunologique rendant le diagnostic définitif particulièrement difficile [7].

Le diagnostic est orienté par la clinique, les données de la numération formule sanguine et l'examen des frottis sanguins dans une première étape, qui sera complété éventuellement par

l'immunophénotypage de cellules tumorales, et l'étude histopathologique qui est souvent indispensable au diagnostic de lymphome.

III. Objectifs :

Le but de notre travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, hématologiques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives des SLPC type B diagnostiqués durant la période de notre étude (2014–2016) au sein du service et du laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire « AVICENNE » Marrakech.



PATIENTS ET

I. Patients :

1. Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus les patients chez qui la confrontation clinico-biologique a permis de conclure au diagnostic du SLPC type B :

Adénopathies unique ou multiples, Hépatosplénomégalie, altération de l'état général, asthénie, douleurs osseuses, fractures, symptomatologie digestive, symptomatologie respiratoire, syndrome anémique, syndrome hémorragique, etc...

Une hyperlymphocytose sanguine persistante, confirmée par l'examen morphologique au microscope optique, un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques.

➤ Les examens biologiques utilisés étaient :

– **L'hémogramme (annexe 1) :**

La numération formule sanguine (NFS) sur automate pour obtenir le taux de lymphocytose sanguine.

L'étude morphologique de cellules sur les frottis sanguins, colorés selon la technique Wright et/ou celle de May Grönwald Giemsa. (Annexe 2)

– **L'immunophénotypage. (Annexe 3)**

– **Le myélogramme. (Annexe 4)**

– **L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des protéines sériques. (Annexe 5)**

➤ Les examens histologiques utilisés étaient :

– **BOM**

– **La biopsie ganglionnaire**

➤ Les examens radiologiques utilisés étaient :

– **Radiographie** thoracique, du crâne, du rachis, du bassin, des os longs...

– **Echographie** abdominale, abdomino-pelvienne.

– **Scanner** abdominal, abdomino-pelvien, ou **thoraco-abdomino-pelvien.**

- Imagerie par résonance magnétique.
- PET scan.

2. Critères d'exclusion :

Ont été exclues de notre étude :

Les hyperlymphocytoses transitoires dues à des Infections virales, réalisant le tableau cytologique du syndrome mononucléosique.

Les hyperlymphocytoses chroniques polyclonales : lymphocytose polyclonale avec lymphocytes binucléés.

II. Méthode d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur 2 ans de janvier 2014 à décembre 2016, à propos de 40 cas réalisée au sein du service et du laboratoire d'Hématologie, de l'Hôpital Militaire « AVICENNE » Marrakech.

1. Collecte de données :

Pour le Recueil des données nous avons procédé au recrutement des malades à partir du registre du service d'Hématologie, suivis pour : LLC, maladie de Kahler, lymphomes type B.

5 dossiers n'ont pas été retrouvés dont 3 dossiers du myélome multiple et 2 dossiers de lymphomes type B. 40 observations sont étudiées et analysées. Les dossiers incomplets ou inexploitablement sont systématiquement exclus de l'étude.

2. Fiche d'exploitation : (Annexe 6)

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation qui a comporté :

2.1. Les données épidémiologiques :

Les données épidémiologiques générales comprenant l'identité, l'âge du patient, le sexe, et la profession.

2.2. Histoire de la maladie :

Nous avons précisé la date de début de la symptomatologie, le délai entre la consultation et le diagnostic et les signes révélateurs de la maladie.

2.3. L'examen clinique à l'admission :

A l'examen clinique nous avons recherché un syndrome tumoral, syndrome osseux, un syndrome anémique, un syndrome hémorragique, des signes généraux, des signes d'hyperviscosité sanguine, des signes neurologiques et certaines complications révélatrices.

2.4. Les bilans biologiques :

a. Hémogramme :

Tous les éléments de l'hémogramme ont été précisés :

Le dosage de l'hémoglobine [Hb], le volume globulaire moyen [VGM], la concentration et la teneur corpusculaire en hématologie [CCMH/TCMH], le dosage des globules blancs [GB], les polynucléaires neutrophiles [PNN], les lymphocytes...

Le frottis sanguin a été demandé.

b. Vitesse de sédimentation.

c. Myélogramme : Afin d'étudier l'infiltration médullaire tumorale

d. Biopsie : Ostéo-médullaire, ganglionnaire, chirurgical...

e. Autres examens: Inflammatoires (CRP), protidiques (EPP : L'électrophorèse des protéines, L'immunofixation sanguine [IEPP], le dosage pondéral des immunoglobulines et l'immunofixation urinaire.

2.5. Les bilans radiologiques :

La radiographie thoracique, du crâne, du rachis, du bassin, et des os longs ... : A la recherche d'éventuelle lésions lytiques à l'emporte pièce, des adénopathies profondes ...

Les autres techniques d'imagerie : Tomodensitométrie (TDM) et L'imagerie par résonance magnétique (IRM).

2.6. Classification de la maladie :

Selon BINET pour les LLC

Selon DURIE et SALMON/ IMWG pour les Myélomes multiples.

Selon ANN ARBOR pour les lymphomes.

2.7. Traitement et évolution :

Nous avons précisé :

Les traitements symptomatiques : les antalgiques et les Biphosphonates, les transfusions, la corticothérapie....

Les traitements de fonds : Les chimiothérapies administrées en précisant les différents protocoles, la greffe des cellules souches hématopoïétiques.

La surveillance clinique et biologique, à court et à long terme, a permis de déceler :

- La réponse aux traitements
- Les complications de la maladie
- La survenue du décès en précisant la cause du décès.

3. Analyse statistique :

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Word XP et celle des graphiques sur le logiciel Excel XP version 2007.

L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel sphinx et SPSS version 22.



RESULTATS

I. Répartition des SLPC B :

Les SLPC diagnostiqués durant la période de notre étude se répartissent comme suit :

1. Selon le type :

Sur les 40 cas, le myélome multiple (MM) a représenté **42.5%** (17cas), contre **40%** (16 cas) des lymphomes non hodgkiniens B (L.N.H.B) et **17.5%** (7 cas) de leucémie lymphoïde chronique (LLC).

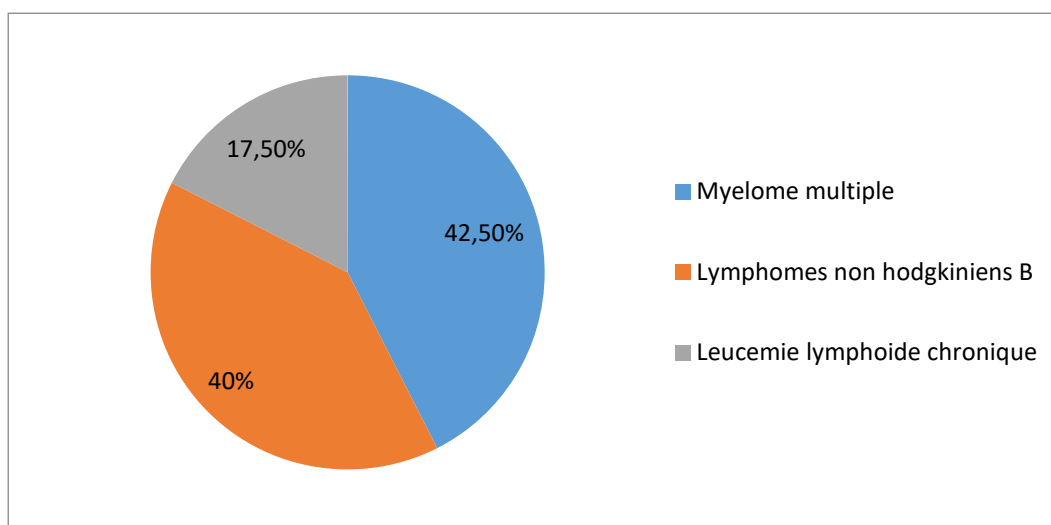


Figure 1 : Répartition des SLPC B selon le type.

2. Selon l'âge :

L'âge moyen était de 50 ans avec des extrêmes allant de 32 à 84 ans.

Tableau I : Répartition des SLPC B selon l'âge

Maladie	Moyenne d'âge (an)	Les Extrêmes (an)
Myélome multiple	55	43-72
Lymphomes non hodgkiniens B	50	39-69
Leucémie lymphoïde chronique	60	51-84

3. Selon le sexe :

La répartition des SLPC B selon le sexe retrouve que 26 patients étaient de sexe masculin (soit 65% des cas) contre 14 patients de sexe féminin (soit 35%). Le sex-ratio était de 1.85.

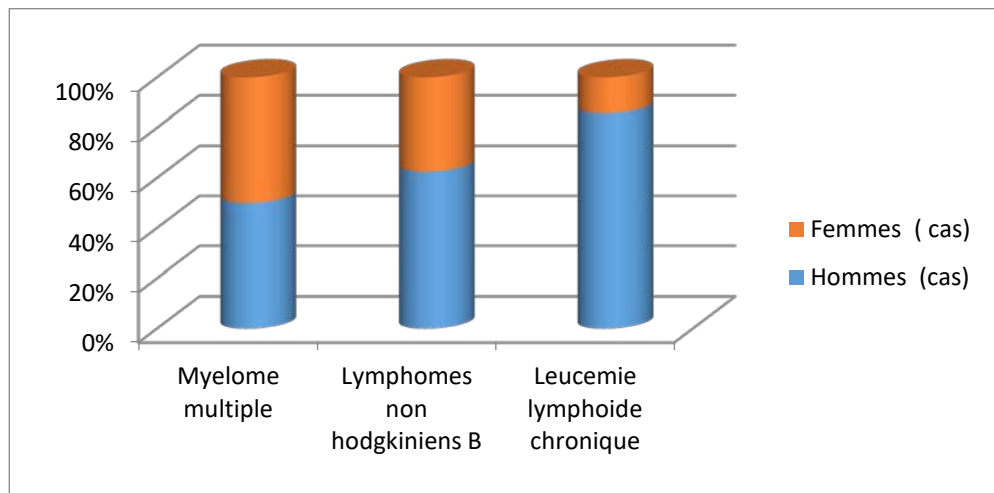


Figure 2 : Répartition des SLPC B selon le sexe

II. Description selon les types des SLPC B :

4. Le myélome multiple :

Le myélome multiple a été rencontré chez 17 cas, soit 42.5% des SLPC B.

4.1. Epidémiologie :

L'âge moyen était de 55 ans avec des extrêmes allant de 43 à 72ans. Les 17 cas de myélomes ont inclus 8 hommes et 9 femmes, soit respectivement 47% contre 53%.

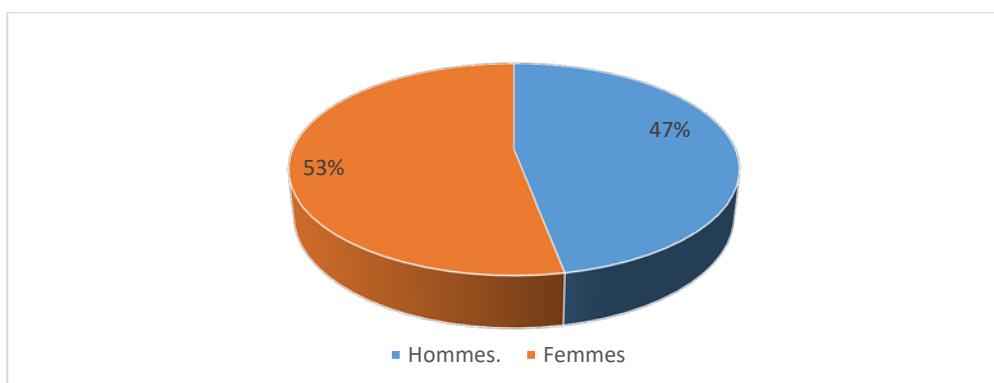


Figure 3: Répartition du MM selon le sexe.

4.2. Circonstances de découverte :

a. Cliniques :

Les manifestations ostéo-articulaires ont révélé la maladie chez 10 cas soit 58.8%, représentées essentiellement par des douleurs osseuses.

7 cas (41.2%) ont présentés des signes généraux associés : céphalées, asthénie, Amaigrissement, anorexie et fièvre.

Les manifestations hématologiques ont révélé la maladie dans 2 cas soit 11.8%, représentées par un syndrome anémique (n=1), et un syndrome infectieux (n=1).

L'insuffisance rénale était révélatrice de la maladie dans 1 cas, les manifestations radiologiques ont révélées la maladie dans 1 seul cas.

b. Biologiques :

Dans les cas où le myélome était asymptomatique, La découverte fortuite, à l'électrophorèse des protéines sériques, d'un pic monoclonal, a révélé le MM dans 1 cas (5.9%).

c. Radiologiques :

Les signes radiologiques ont révélé la maladie chez 1 patient (5.9%), représentés par des multiples images lacunaires osseuses.

d. Complications révélatrices :

1 patient a présenté une pancréatite métabolique sur hypercalcémie (soit 5.9% des cas).

1 patient a présenté une insuffisance rénale chronique (soit 5.9% des cas).

1 patient a présenté une compression médullaire traitée chirurgicalement plus radiothérapie (soit 5.9% des cas).

Tableau II : Les circonstances de découverte du Myélome Multiple.

Circonstances de découverte	Nombre de cas	Pourcentage
Manifestations ostéo-articulaires (douleurs osseuses)	10	58.8%
VS entre 100 et 130 à la 1ère heure	5	29.4%
Découverte fortuite d'un pic monoclonal à l'EPP	5	29.4%
Complications révélatrices (IRC, CM ...)	3	17.6%
Images lacunaires à l'imagerie	1	5.9%

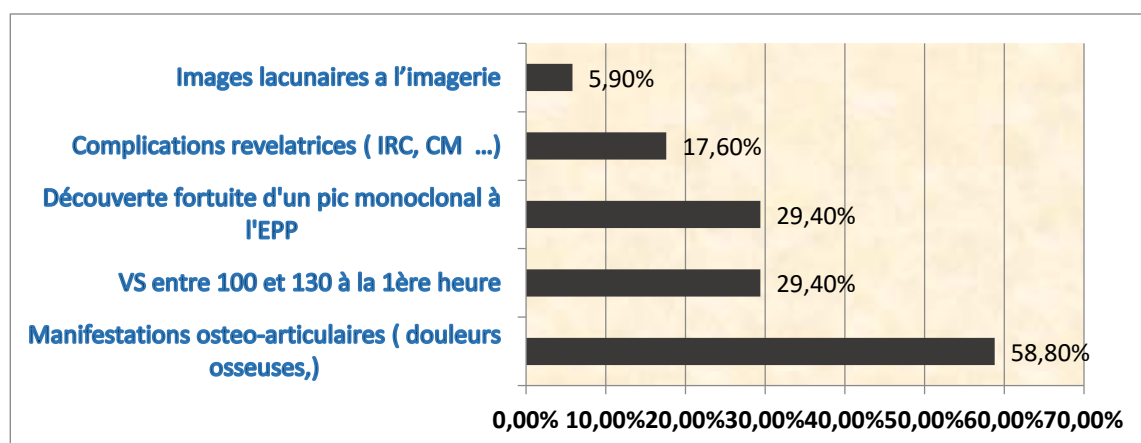


Figure 4: Les circonstances de découverte du Myélome multiple

4.3. Examens complémentaires :

a. Examens biologiques :

- La vitesse de sédimentation :

La vitesse de sédimentation (VS) était accélérée dans 5 cas (29.4%) entre 10 et 50 mm la première heure, dans 6 cas (35.3%) entre 50 et 100 mm, dans 5 cas (29.4%) très accélérée dépassant 100 mm, dans 1 cas la VS n'a pas été déterminée (5.9%).

Tableau III : Variation de la vitesse de sédimentation au cours du MM.

VS à la 1 ^{ère} /heure	Nombre de cas	Pourcentage
10-50mm	5 cas	29.4%
50-100mm	6 cas	35.3%
100-130mm	5 cas	29.4%

L'hémoglobine était inférieur à 11 g/dl chez 12 malades (70.6%), 5 malades (soit 29.4%) avaient un taux normal supérieur ou égale à 12 g/dl.

Le VGM et la CCMH étaient normales chez 14 malades (82.3%), Chez 4 malades ils n'étaient pas déterminés (23.5%).

Le nombre de globules blancs a été déterminé chez les 17 malades (soit 100%) ; 2 avaient une hyperleucocytose (11.8%), chez 11 malades le taux était normal (64.7%) et chez 4 malades on a constaté une leucopénie (23.5%).

Le taux de plaquettes était normal chez 13 malades (soit 76.5%), 4 malades avaient une thrombopénie (23.5%).

Tableau IV: L'anémie chez les patients atteints de myélome multiple.

Anémie	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Présente	12	70.6%
Associée à une thrombopénie	4	23.5%
Associée à une anomalie des globules blancs.	6	35.3%
Pas d'anémie	5	29.4%

- Le frottis sanguin :

Le frottis sanguin a permis de trouver des hématies en rouleaux dans 10 cas (70.6%), chez 7 malades il n'a pas été précisé (41.2%).

- Le myélogramme :

Le diagnostic du myélome a été appuyé par le myélogramme qui a montré chez 15 cas (soit 88.2%) un plasmocyte médullaire, entre 7 à 96% des plasmocytes dystrophiques

(plasmocytes à noyau central, multinucléés, à cytoplasme flammé ou vacuolé, cellules de Mott), chez 2 malades le myélogramme n'a pas été retrouvé.

- L'électrophorèse et l'immunofixation des protéines sériques :

• L'électrophorèse des protéides sanguins :

Elle a été effectuée chez nos 17 malades parmi lesquels 15 avaient un pic électrophorétique en γ , 1 en β et 1 avait un tracé électrophorétique normal.

• L'immunofixation :

Elle a été faite chez 15 malades. Chez 8 malades l'immunofixation a retrouvé une IgG, dont 2 de types lambda et 6 non déterminé, une chaîne légère kappa chez 4 malades et Une Ig A kappa chez 2 malades. Chez 1 malade elle était sans anomalies.

- La calcémie :

Elle était élevée sup à 104 g/l chez 4 malades, normale chez 13 malades.

- La créatininémie :

Elle était élevée chez 4 malades > à 15 mg/l, avec un DFG à 17.4 ml/mn chez 1 malade.

- La protidémie :

Elle était élevée chez 4 malades parmi lesquels 3 avaient un taux > à 95g/l. Chez 1 malade on a noté une protidémie normale.

b. Examens radiologiques :

L'imagerie a été faite chez tous les malades. L'image lacunaire était la lésion la plus fréquente (n=12), puis la déminéralisation osseuse diffuse (n=4). Les tassements vertébraux chez 4 malades et les fractures étaient présentes chez 1 malade.

L'image lacunaire a siégé avec prédilection au niveau du crâne (n=9), puis aux fémurs (n=2) et à l'os iliaque (n=1). Chez 2 patient il n'y avait pas d'anomalies, chez 1 patient les clichés n'ont pas été retrouvés et chez 1 malade le scanner abdominal a montré une pancréatite stade c.

**Tableau V : Les principales anomalies radiologiques chez les patients atteints
du myélome multiple**

Anomalies radiologiques	Nombres de cas	Pourcentage (%)
L'image lacunaire	12	70.6
La déminéralisation osseuse diffuse	4	23.5
Les tassements vertébraux	4	23.5
Les fractures	1	5.9

4.4. Critères de diagnostics :

Selon Les critères diagnostiques actuels (IMWG / les critères CRAB [44], [75]) tous nos patients ont présenté un myélome multiple symptomatique.

4.5. Classification pronostique :

Selon la classification de Durie et Salmon, nous avons classé nos patients. Nous avons constaté que la majorité de nos patients se trouvait au stade III 12 cas (soit 70.6%), 5 cas était au stade II (soit 29.4%).

4.6. Traitement et évolution :

- Un patient parmi nos cas a été mis sous le protocole Alexianian+Thalidomide.
- 7 patients ont été mis sous le protocole Cyclophosphamide-Thalidomide-Dexamethasone (CTD)
- Le protocole Bortézomib(Velcade)- Thalidomide-Dexamethasone (VTD) a été utilisé chez 9cas (Soit 52.9%).
- 5 patients ont bénéficié d'une greffe des cellules souches hématopoïétiques autologues.
- tous nos patients sauf 1 (vu l'IRC) ont bénéficié d'un traitement à base du Zolédronate.
- La thromboprophylaxie et la prophylaxie anti-infectieuse ont été prescrites chez tous nos patients.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques « B » à l'Hôpital Militaire « AVICENNE » de Marrakech à propos de 40 cas et revue de la littérature.

- 1 patient a bénéficié d'une décompression médullaire chirurgicale.
Pour la réponse au traitement et selon les critères de l'IMWG : [75]
- Nous avons remarqué que 13 patients ont présenté une Rémission Complète sous la chimiothérapie parmi lesquels 8 se trouvaient au stade III, 5 au stade II.
- 2 cas étaient stables, les 2 se trouvaient au stade III.
- Chez 1 patient la maladie était progressive.
- Et 1 patient est décédé suite à une cause toxique (infectieuse=neutropénie fébrile).

Tableau VI : Réponse au traitement selon l'IMWG

Réponse au traitement	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Rémission complète	13	76.5
Maladie stable	2	11.8
Maladie progressive	1	5.9
Décès	1	5.9

5. Les lymphomes non hodgkiniens :

Parmi les 40 cas, 16 cas de L.N.H ont été diagnostiqués, représentant 40% des cas de SLPC de type B.

5.1. Epidémiologie :

L'âge moyen était de 50 ans avec des extrêmes allant de 32 à 69 ans. La répartition des malades selon le sexe a montré une prédominance masculine, 10 hommes, contre 6 femmes, soit respectivement 62.5% contre 37.5%. Le sexe ratio était de 1.6.

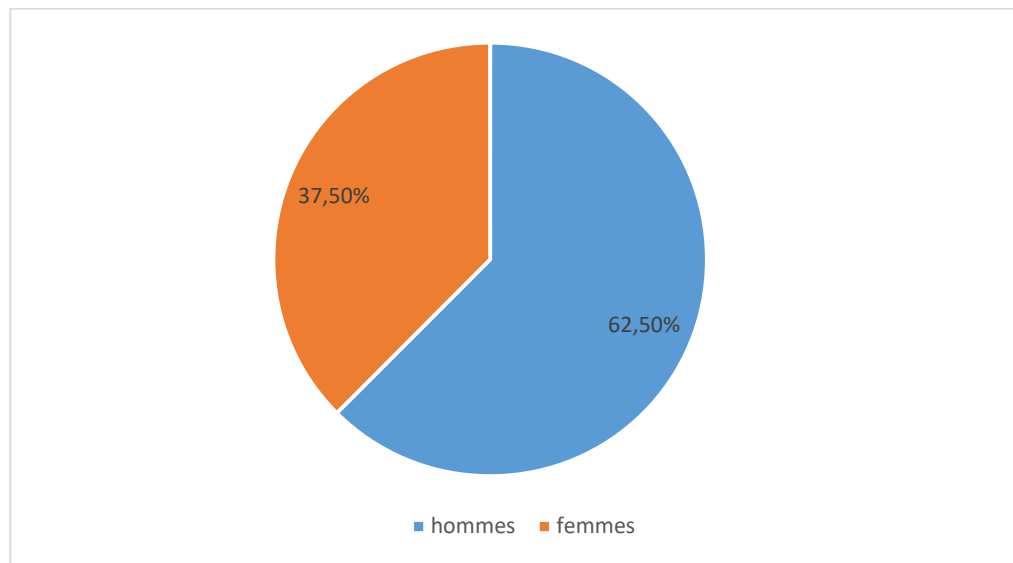


Figure 5 : Répartition des L.N.H selon le sexe

5.2. Circonstances de découverte :

Les adénopathies périphériques isolées ont constitué le maître symptôme, elles sont retrouvées chez 8 patients soit 50% des cas, L'atteinte cervicale était la plus fréquente, présente chez nos 8 patients soit 100% des cas, alors que l'atteinte axillaire et inguinale n'étaient présente que chez 5 patients (soit 71.4% des cas).

D'autres manifestations extra-ganglionnaires étaient révélatrices de la maladie en particulier digestive dans 6 cas (soit 37.5%) : faites d'épigastralgies, de douleurs abdominales diffuses, de diarrhées et de constipation.

Suivie des signes respiratoires à type de douleur thoracique, de dyspnée d'effort dans 1 cas (soit 6.25% des cas), les signes hémorragiques ont été retrouvés chez 1 patient (soit 6.25% des cas) à type d'hématémèses, méléna.

Les signes généraux (appelés aussi symptômes B : anémie, fièvre inexplicée, sueurs nocturnes, asthénie, perte progressive de poids) étaient présents chez 14 patients soit 87.5% des cas.

Tableau VII : Répartition des patients selon les circonstances de découverte

Circonstances de découverte	Fréquence	Pourcentage%
Signes généraux	14 cas	87.5
Adénopathies périphériques	8 cas	50
Signes digestifs	6 cas	37.5
Signes respiratoires	1 cas	6.25
Signes hémorragiques	1 cas	6.25

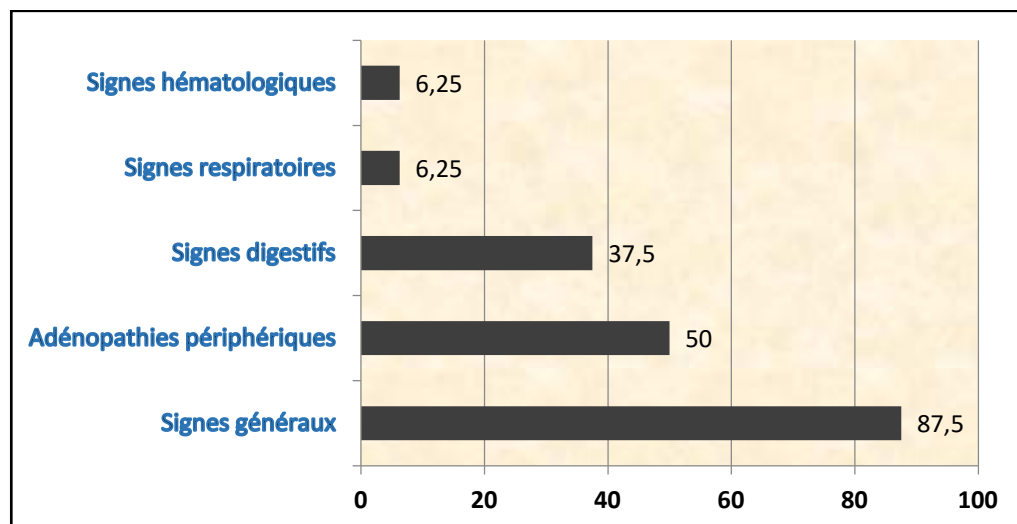


Figure 6: Les circonstances de découverte des L.N.H

5.3. Examens complémentaires :

a. Examens biologiques :

- La numération formule sanguine :

Une anémie était objectivée dans 11 cas (soit 68.75%).

Une hyperleucocytose était notée chez 3 malades (soit 18.7%), Une leucopénie dans 1 cas.

Dans notre série, le taux de plaquettes était normal chez tous nos patients.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques « B » à l'Hôpital Militaire « AVICENNE » de Marrakech à propos de 40 cas et revue de la littérature.

- L'électrophorèse des protéines (EPP) :

Elle était pratiquée chez tous nos patients, seuls 3 malades (soit 18.75% des cas) avaient une électrophorèse normale, les restants avaient une électrophorèse perturbée (type : syndrome inflammatoire).

- Dosage des LDH :

Le dosage des LDH était pratiqué chez tous nos patients, il était élevé chez 10 malades (soit 62.5% des cas).

- La biopsie ostéo-médullaire :

La BOM a été réalisée chez tous nos patients, elle était pathologique chez 5 patients (31.25%)

b. Examens histologiques :

L'histologie était précisée chez les 16 malades, elle a permis de classer 14 cas soit (87.5%) de lymphome dont la malignité était élevée et 2 cas (soit 12.5%) de lymphome à bas grade.

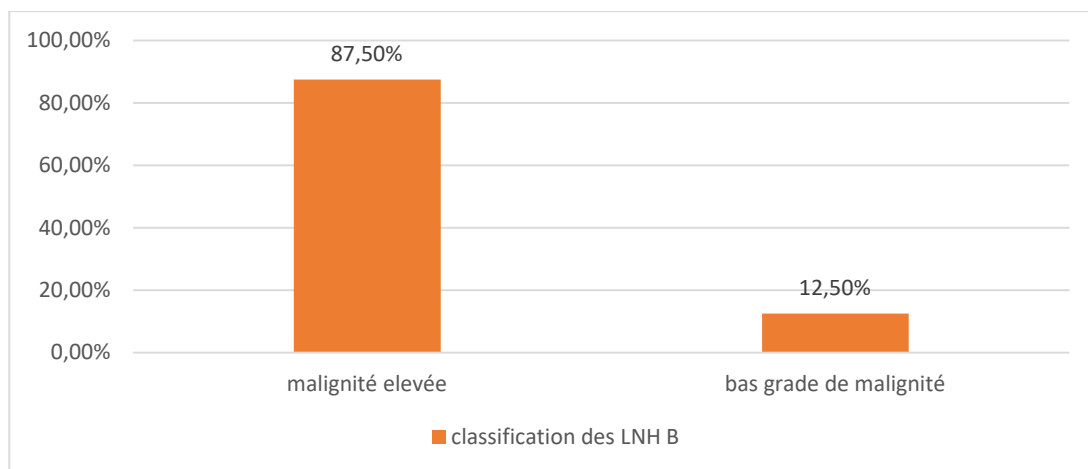


Figure 7: Classification histologique des LNH B.

Parmi nos patients, la majorité (11 cas) présentait un lymphome non hodgkinien à grandes cellules, 2 cas avaient un lymphome à petites cellules, 2 cas avaient un lymphome folliculaire, et 1 patient avait un lymphome à cellules de manteau.

c. Examens radiologiques :

- La TDM thoraco- abdomino-pelvienne était réalisée chez les 16 patients, (soit 100% des cas), elle était pathologique chez tous les malades, et elle a objectivé :
 - Des ADP profondes dans 13 cas, dont 9 cas des ADP isolés, 2 cas associés à une atteinte splénique, 1 cas associé à une atteinte rénale (Urétérohydronephrose), un 1 cas associé à une atteinte gastrique a type d'épaississement.
 - Une atteinte gastrique (épaississement gastrique) isolée était présente dans 2 cas.
 - Une atteinte splénique isolée était présente dans 1 cas.
- Pet scan était réalisé chez 6 malades, il était pathologique dans tous les cas.

5.4. Classification pronostique :

Selon la classification d'ANN ARBOR nous avons classé nos patients. Nous avons constaté que la majorité de nos patients se trouvait au stade III 9 cas (soit 56.3%), 6 cas était au stade II (soit 37.5%), et 1 seul cas était au stade I (soit 6.2%).

5.5. Traitement et évolution :

- Tous nos patients ont reçu un traitement à base de chimiothérapie selon le protocole :

MABTHERA® (Rituximab) – ENDOXAN® (Cyclophosphamide) – Doxorubicine (Hydroxy-doxorubicine) – Vincristine (ONCOVIN®) – Prednisone. **(R-CHOP)**.

La radiothérapie n'a été pratiquée chez aucun malade.

- Pour la réponse au traitement :

Parmi les 16 cas qui sont évaluables sur le plan thérapeutique, la rémission complète est obtenue chez 10 malades (soit 62.5%) [9].

La rémission partielle est obtenue chez 4 malades (soit 25%) [9].

2 patients ont présenté une rechute et mis sous traitement de 2eme lignes selon le protocole : Rituximab – Dexamethasone – Oxaliplatine –Cytarabine. (R-DHAOx) [10.11.12]. Les 2 patients sont décédés suite à des causes toxiques (neutropénie fébrile).

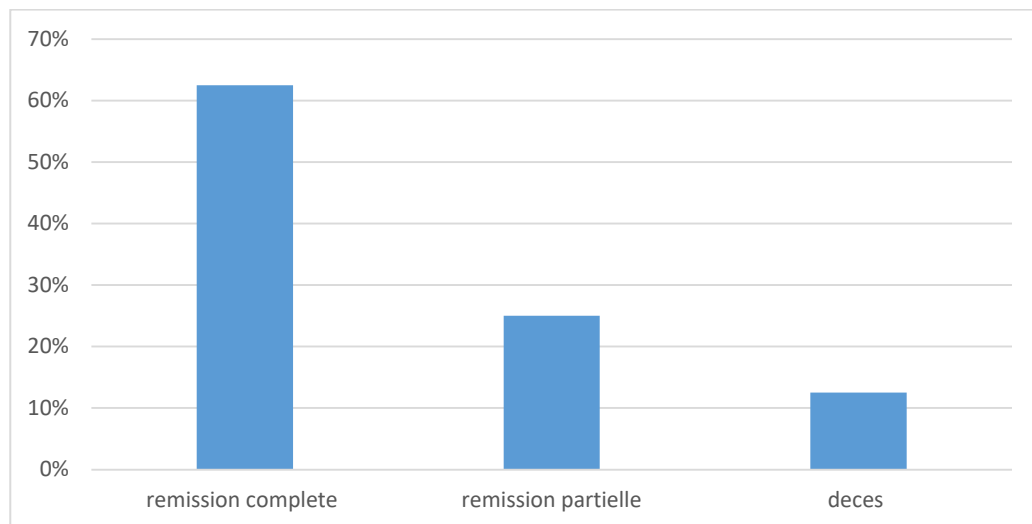


Figure 8: Réponse et évolution du traitement

6. La leucémie lymphoïde chronique :

Parmi les 40 cas, 7 cas de LLC ont été diagnostiqués, représentant 17.5% des cas de SLPC type B.

6.1. Epidémiologie :

L'âge moyen était de 60 ans avec des extrêmes allant de 51 à 84 ans.

La répartition des malades selon le sexe a montré une nette prédominance masculine, 6 hommes contre 1 femme, soit respectivement 85.7% contre 14.3%. Le sexe ratio était de 5.9.

6.2. Circonstances de découverte :

Les adénopathies périphériques étaient la circonstance de découverte la plus fréquente, révélant la maladie dans 5 cas (71.4%). Elles étaient associées à une splénomégalie dans 1 cas (5.5%).

La LLC était révélée également dans 2 cas (28.6%), suite à une NFS systématique par une hyperlymphocytose sanguine supérieure à $5 \times 10^9/l$ (Figure 4).

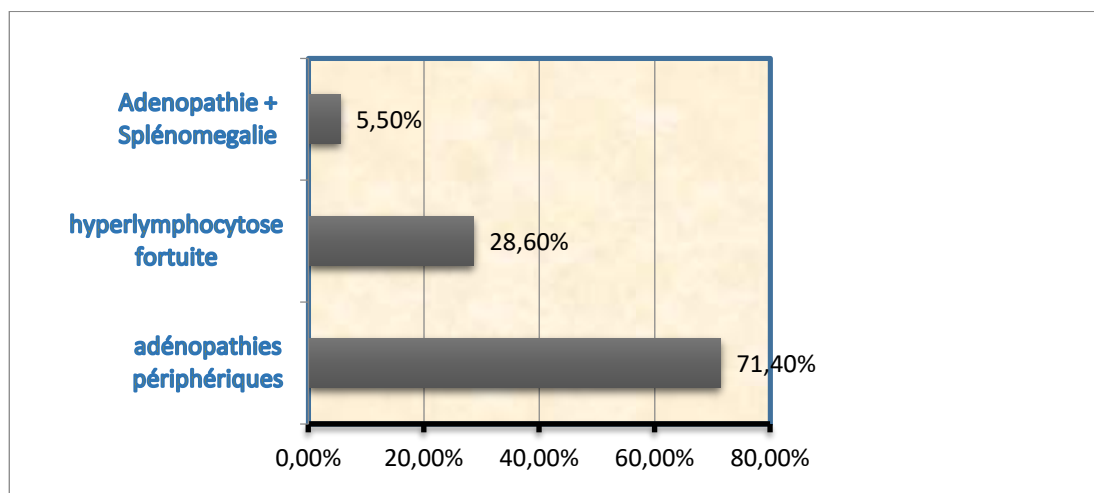


Figure 9 : Les circonstances de découverte de la LLC

6.3. Examens complémentaires :

a. Examens biologiques

- La numération de formule sanguine :

Un hémogramme a été réalisé chez chaque patient, ce qui a permis d'évoquer le diagnostic de LLC en montrant une hyper lymphocytose sanguine d'importance variable.

Le taux d'hémoglobine était inférieur à 11.5g/dl chez 2 patients (soit 28.6%), chez 5 patients le taux d'hémoglobine était normal (soit 71.4%), le taux des plaquettes était normal chez 6 patients sauf un seul qui avait une thrombopénie (14.3%).

Tableau VIII: Répartition de l'anémie et de la thrombopénie

L'anémie et la thrombopénie	Nombre de cas	Pourcentage%
Présence d'une anémie	2	28.6
Taux d'hémoglobine normal	5	71.4
Présence d'une thrombopénie	1	14.3
Taux de plaquettes normal	6	85.7

– Le frottis sanguin :

Les frottis sanguins, réalisés chez les 7 patients, ils ont montré une hyper lymphocytose faite de cellules lymphoïdes de petite taille, monomorphes et morphologiquement d'aspect normal :

- Cellules de petite taille
- Cytoplasme peu abondant
- Noyau régulier.
- Associée à des ombres de Gümprrecht (reliquats nucléaires de lymphocytes fragiles).

– L'immunophénotypage :

L'immunophénotype a été demandé chez les 7 patients (soit 100%), il a montré une population lymphocytaire B, le score de Matutes >4/5 chez 2 patients (soit 28.6%).

– Bilan protéique :

- Électrophorèse des protides sanguins :

Elle était effectuée chez 6 malades (85.7%) parmi lesquels 2 (28.6%) avaient une hypogammaglobulinémie, 2 avaient un syndrome inflammatoire et 2 avaient un tracé électrophorétique normal.

- Test de combes direct était négatif chez 4 de nos patients (57.1%), dans 3 cas il était indéterminé.
- La LDH était élevé dans 3 cas (42.9%), dans 4 cas la valeur de LDH était normale (57.1%).
- Le myélogramme était réalisé chez 1 patient (14.3%), il a objectivé :
 - Un moelle très riche.
 - Une infiltration lymphocytaire massive.

6.4. Critères du diagnostic :

Selon Les critères diagnostiques de la LLC (IWCLL) [129], tous nos patients avaient les 3 critères combinés pour poser le diagnostic.

6.5. La classification pronostique :

4 de nos patients étaient en stade A selon la classification de Binet (57.1%) ,1 était en stade B (14.3%) ; et 2 étaient en stade C (28.6%). [13,14]

Tableau IX: Classification de BINET [13,14].

Stades selon la classification de binet	Nombre de cas	Pourcentage%
Stade A	4	57.1
Stade B	1	14.3
Stade C	2	28.6

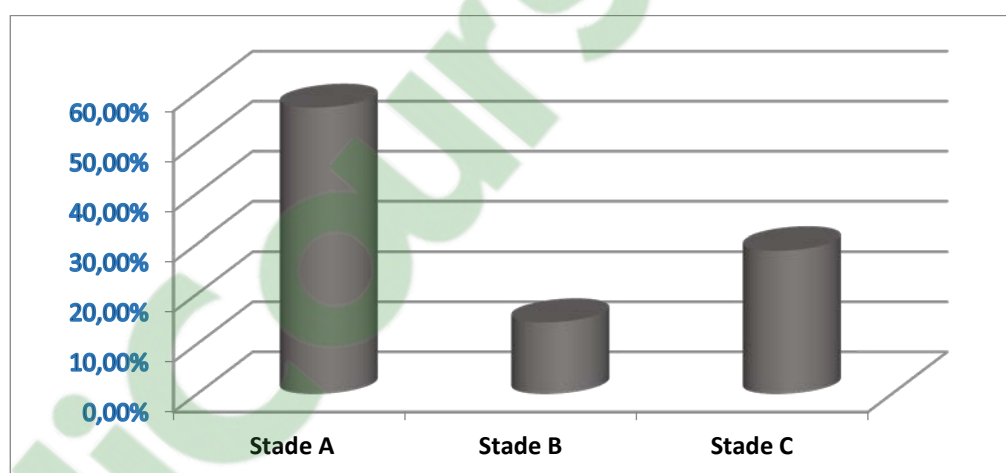


Figure 10 : Les stades de la LLC selon la classification de BINET [13,14].

6.6. Traitement et évolution :

Sur 7 patients, seul 3 patients ont été traité par la chimiothérapie (soit 42.9%) : 1 patient a reçu une mono chimiothérapie à base de Chloraminophéne (patient âgé) et 2 ont reçu une poly-chimiothérapie selon le protocole MABTHERA (Rituximab)-Fludarabine-ENDOXAN (Cyclophosphamide) (RCF), chez 4 patients (57.1%) l'abstention thérapeutique avec une surveillance régulière étaient la règle. [15,16]

Tableau X : La prise en charge des LLC.

Moyens thérapeutiques	Nombre de cas	Pourcentage%
Abstention thérapeutique	4	57.1
Mono chimiothérapie	1	14.3
Poly chimiothérapie(RCF)	2	28.6

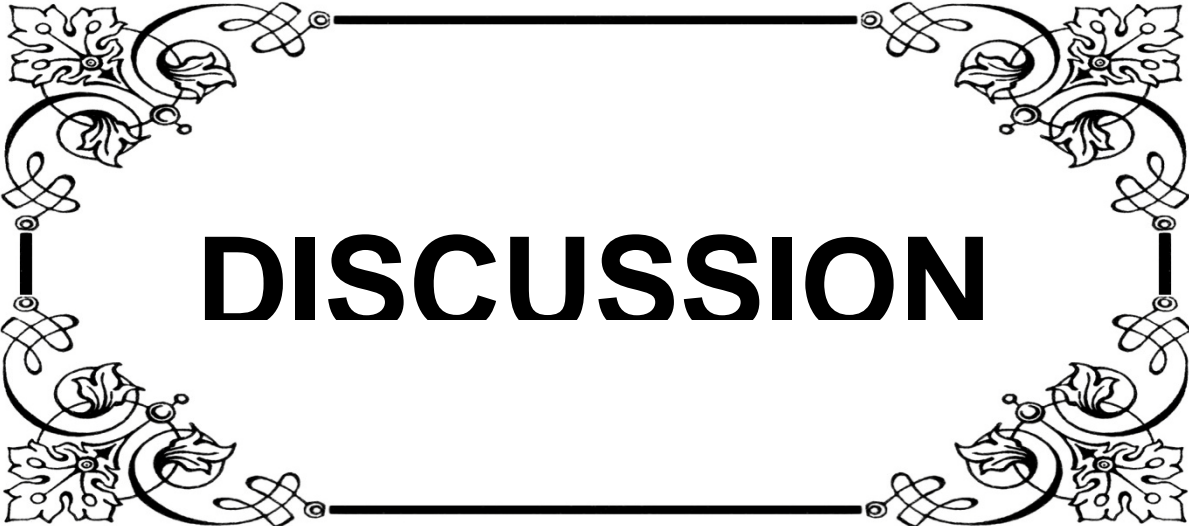
Pour la réponse au traitement :

Parmi nos patients qui sont évaluables sur le plan thérapeutique, les 3 cas qui ont reçu la chimiothérapie (mono ou poly chimiothérapie) la rémission (partielle, complète) est obtenue chez les 3 malades.

III. Tableau récapitulatif des cas recensés

Tableau XI : Récapitulatif des cas des SLPC B recensés dans notre étude.

Le type des SLPC B	Nombre de cas	Pourcentage
Le Myélome multiple	17 cas	42.5%
Les Lymphomes non hodgkiniens	16 cas	40%
La leucémie lymphoïde chronique	7 cas	17.5%
La maladie de Waldenström	0 cas	0%
La leucémie à tricholeucocytes	0 cas	0%
La leucémie pro lymphocytaire B	0 cas	0%



DISCUSSION

I. Généralités :

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques matures B regroupent un grand nombre d'hémopathies clonales avec des caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques et génétiques variées, les plus fréquemment rencontrées chez les personnes âgées avec une incidence qui croît avec l'âge [17].

Les circonstances de découverte et les présentations cliniques, peuvent être schématisées comme suit [18] :

- La constatation d'anomalies sur un hémogramme (hyperlymphocytose, lymphocytes atypiques au frottis), VS accélérée.
- Le diagnostic étiologique d'une adénopathie ou d'une splénomégalie.
- Le diagnostic étiologique des douleurs osseuses.
- La découverte fortuite d'une immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire.
- Etc...

Le diagnostic repose essentiellement sur l'aspect morphologique et la présence de marqueurs de membrane détectés en cryométrie en flux, cependant il existe des formes frontières ou atypiques nécessitant une caractérisation génétique complémentaire. La cytogénétique et la biologie moléculaire sont des techniques complémentaires pour l'aide au diagnostic dans ces cas.

II. Physiopathologie [19,20] :

Les lymphoproliférations clonales B sont plus fréquentes que les T. Cette différence serait due au non modification de l'ADN des lymphocytes T, après le passage dans le thymus. En effet, pour le lymphocyte B, l'ADN subit une série de mutations à chaque nouvelle stimulation antigénique. Ces mutations interviennent lors de la phase de prolifération cellulaire intense. Par conséquent, les chances de "dérapage" de ces mécanismes physiologiques vers des mécanismes oncogéniques sont extrêmement grandes pour le lymphocyte B [21].

1. Rappel sur l'hématopoïèse : [22]

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes qui assurent le remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines. Il s'agit d'un système cellulaire complexe qui aboutit à ajuster très précisément la production cellulaire aux conditions de base et aux agressions extérieures à l'organisme (infections, hémorragies, etc.). Ce système cellulaire est un système hiérarchisé composé de trois compartiments : les cellules souches pluripotentes, les progéniteuses et les cellules en cours de maturation terminale.

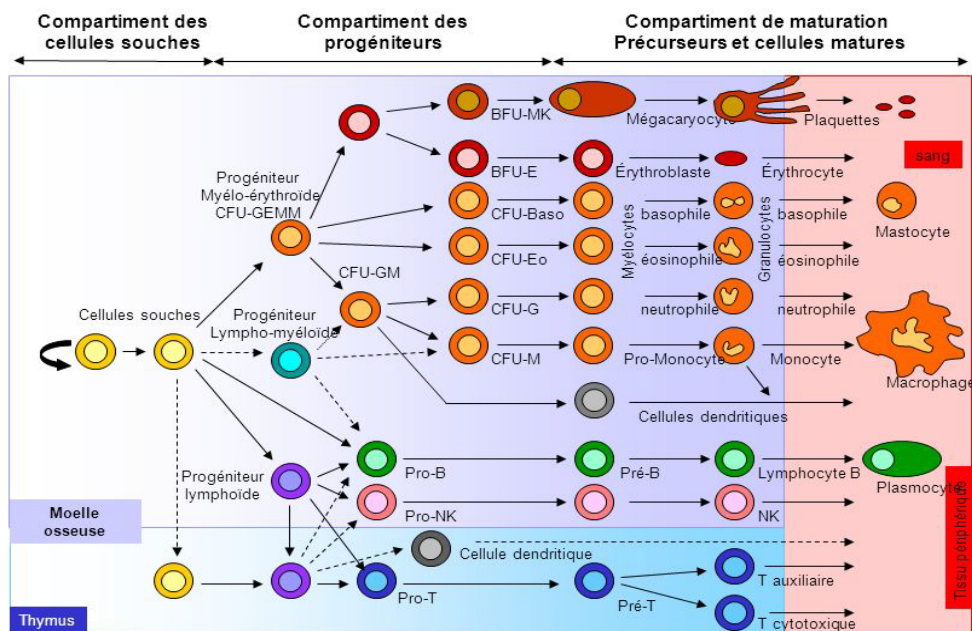


Figure 11: Représentation schématique des différents compartiments du système hématopoïétique. (S. fechelso 2014.) [22]

2. Rappel sur la lymphopoïèse B [23] :

- La cellule souche de la moelle osseuse donne naissance à un lymphocyte B mature qui a pour caractéristique la présence en surface du BCR (récepteur B), il peut se différencier grâce à un contact avec un antigène en :
 - Plasmocyte.
 - Lymphocyte B mémoire.

- C'est un phénomène qui dure toute la vie, diminue avec l'âge.
- La progression de la lymphopoïèse se fait du cortex vers la médullaire.

2.1. Etape intra-médullaire :

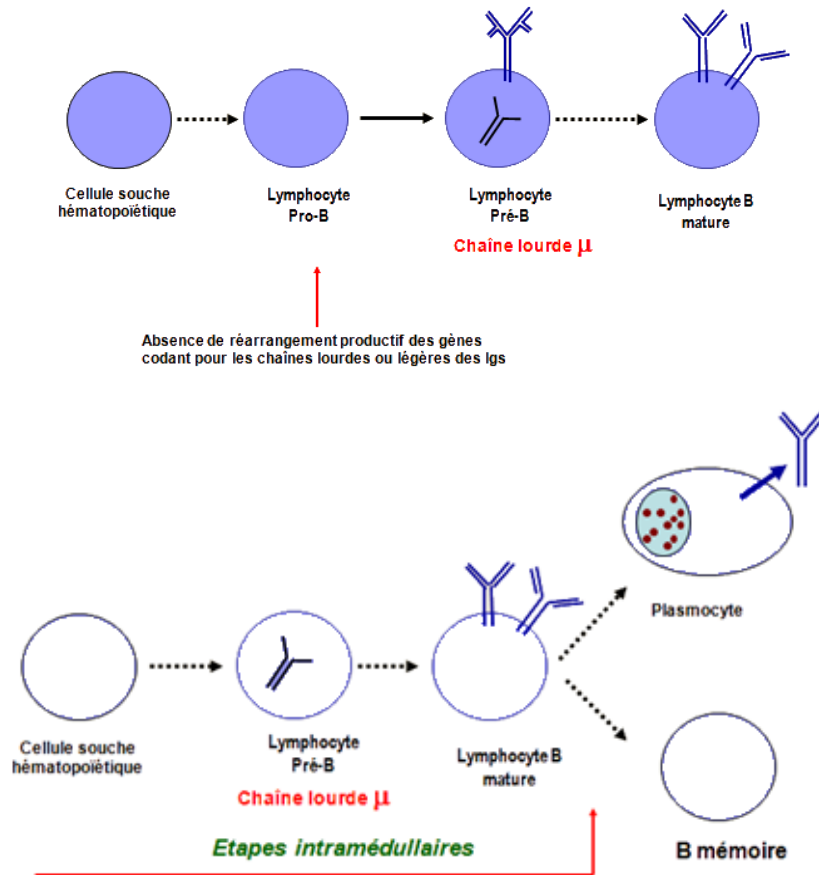


Figure 12: Les stades du développement des lymphocytes B dans la moelle osseuse et les réarrangements moléculaires associés [23].

- Le lymphocyte pro-B :
 - Cellule engagée dans la lignée B mais ne présentant pas de chaîne lourde ni de chaîne légère.
- La première cellule intermédiaire (précurseur) identifiée est le lymphocyte pré-B :
 - Elle produit la chaîne lourde (μ).
 - N'exprime pas de chaîne légère conventionnelle.

- La chaîne lourde μ s'associe à deux protéines dont l'ensemble forme la pseudo-chaîne légère.
- La pseudo-chaîne légère est composée de deux molécules : VpréB (séquence de type V) et $\lambda 5$ (séquence de type C) qui s'associent de manière covalente.
- La chaîne légère conventionnelle n'est constituée que d'une molécule.

2.2. Récepteur et lymphocyte pré-B

- La protéine VpréB est analogue à la composition des chaînes légères conventionnelle mais comporte en plus une séquence originale non retrouvée sur ces dernières (en bleu sur schéma).
- La chaîne $\lambda 5$ comporte elle aussi une séquence originale (en bleu sur schéma).
- Ce sont ces deux portions originales qui s'associent pour former cette protubérance.

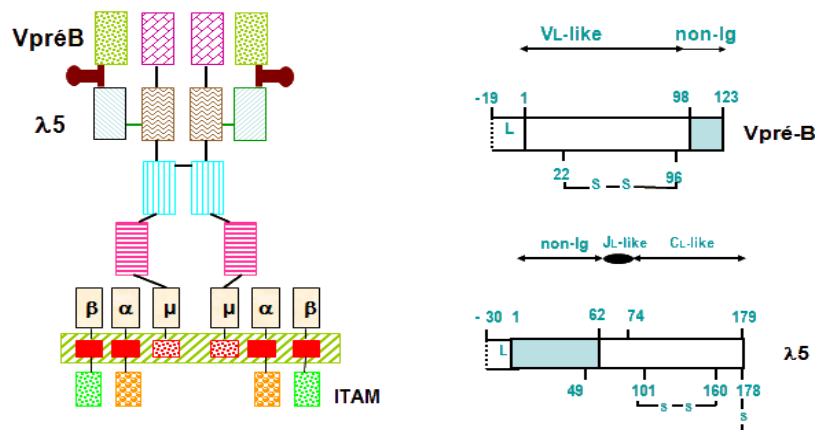


Figure 13 : Lymphocyte pré B [23]

- Deux molécules essentielles pour la production du récepteur pré-B :
 - Btk (Bruton's tyrosine kinase).
 - BLNK (protéine adaptatrice).
 - L'absence de Btk ou BLNK est à l'origine d'une agammaglobulinémie caractérisée par :
 - Une alymphocytose B (absence totale de lymphocytes B).
 - Un taux de γ -globuline $< 1\text{g/L}$

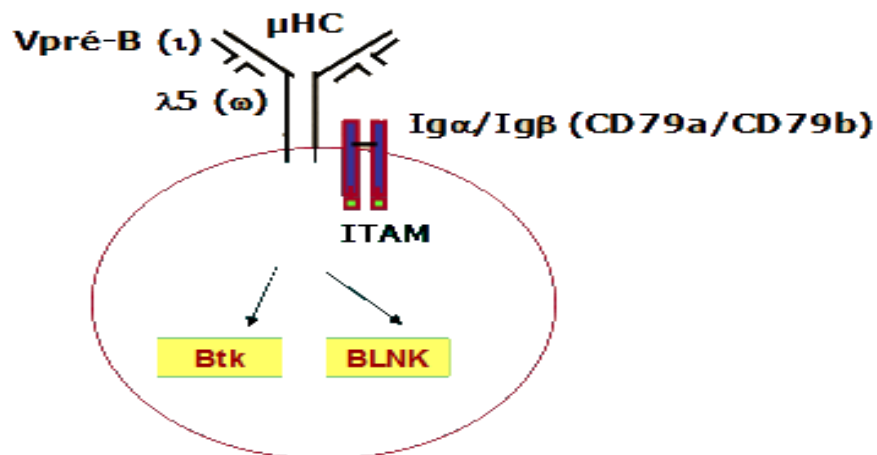


Figure 14: Récepteur pré B [23].

- Le lymphocyte pré-B est un véritable point de contrôle essentiel pour la maturation en lymphocyte B.
- S'il y a un défaut quelconque dans sa maturation cela est à l'origine d'une leucémie.
- Le lymphocyte pré-B ne se différencie pas directement en lymphocyte B mature mais passe par un stade lymphocyte B immature :
 - Il se caractérise par l'expression d'une IgM en surface.
 - Associée à une BCR.
 - Différence avec lymphocyte B mature : il subit une mort cellulaire par apoptose s'il y a stimulation de l'IgM en surface (rencontre avec antigène).

2.3. Diversité des immunoglobulines (diversités des spécificités anticorps)

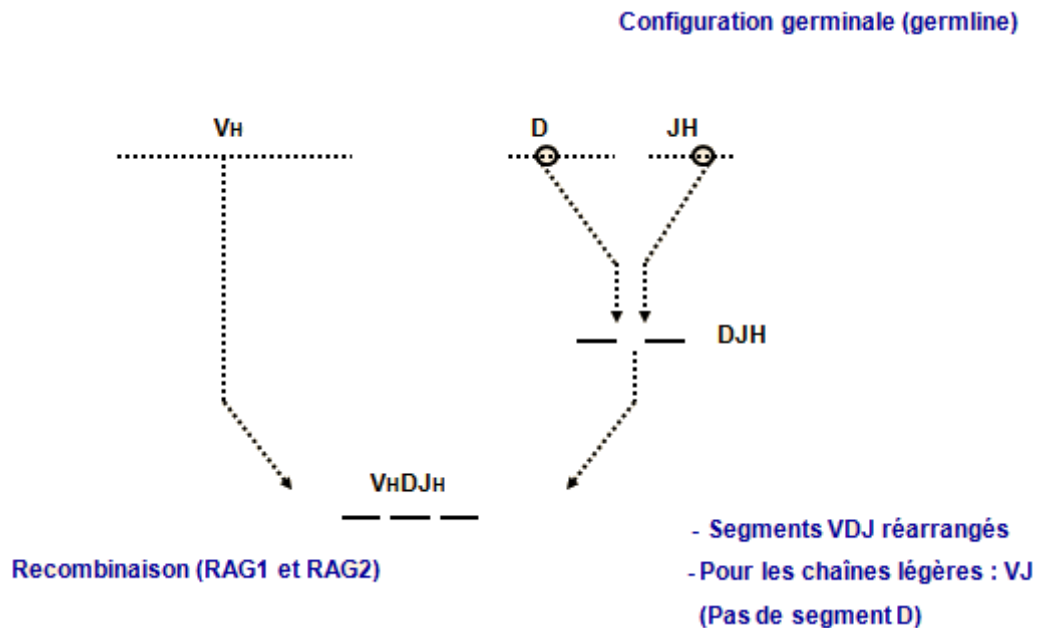


Figure 15 : Diversité des immunoglobulines [23].

- Il y a d'abord un réarrangement des gènes DJ puis des gènes VDJ.
 - Tant que le réarrangement n'est pas productif, on est au stade pro-B.
 - Dès que le réarrangement devient productif (capable de former une chaîne lourde μ), on est au stade pré-B.
- Le réarrangement génique permet de distinguer trois catégories dans les lymphocytes pro-B :
 - Pro-LB en configuration germinale (sans réarrangement).
 - Pro-LB intermédiaire (qui a initié un réarrangement VDJ).
 - Pro-LB qui a fini le réarrangement VDJ mais sans être productif.
 - Ces cellules expriment déjà dans le cytoplasme des immunoglobulines α et β et la pseudo-chaîne légère.
- Le passage du stade pro-B au stade pré-B est possible par l'accomplissement du réarrangement des gènes VDJ (production de chaînes lourdes μ).
- Les pré-B sont de deux types :

- Ceux de grandes tailles (se multiplient)
- Ceux de petites tailles (quand elles cessent de se multiplier) : réarrangement de JV.
Dès qu'il y a production de chaînes légères conventionnelles, ils deviennent des LB immatures.

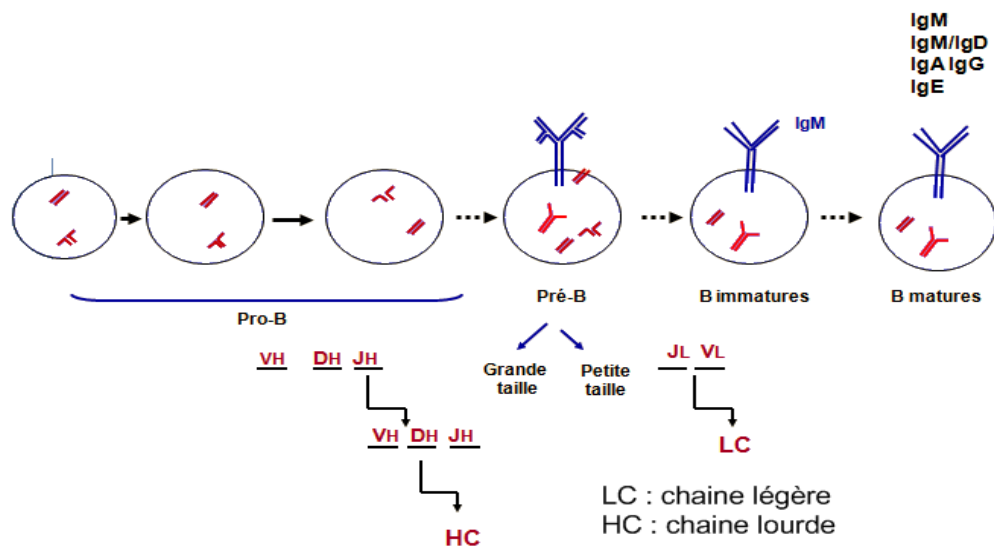


Figure 16 : Etapes Antigènes – indépendantes de la lymphopoïèse [23].

2.4. Etapes antigènes-dépendantes

- Les étapes de cellules souches à pré-B se produisent sans la nécessité de présence d'antigènes : étapes antigène-indépendantes.
- Les autres étapes sont antigènes-dépendantes (de pré-B → LB mature).
- Le lymphocyte B immature :
 - Dans la majorité des cas si l'IgM en surface est stimulé, il entre en apoptose.
 - Mais s'il a le temps il essaye de survivre en réarrangeant les chaînes légères. En changeant les chaînes légères il changera la spécificité d'échange : ce ne sera plus un anticorps banal. Phénomène appelé Editing.

- Le lymphocyte B mature naïf (n'a jamais rencontré d'antigène) entre dans le sang et rencontre un follicule primaire. Le devenir de ce lymphocyte dépend de l'antigène qu'il va rencontrer :
 - Si c'est un antigène T-indépendant (antigènes qui n'ont pas besoin du LT pour entrer en contact avec un LB) le il entre dans la zone marginale sans passer par le follicule primaire.
 - Si c'est un antigène T-dépendant (protéine complexe qui a besoin du LT pour entrer en contact avec un LB) : il entre dans le follicule primaire, il s'y multiplie et change la morphologie du follicule. Les lymphocytes T sont refoulés en périphérie, le centre comprend :
 - Zone sombre : division intense, puis passe dans la zone claire.
 - Zone clair : différenciation (changement de la chaîne lourde IgA, IgE, IgG) et mutation somatique des chaînes légères pour améliorer l'affinité de l'AC à l'AG-T-dépendant.
 - L'enzyme AID est responsable de la commutation isotopique et de la différenciation.
 - En cas problème sur cette enzyme il y a un déficit en IgA, IgE, IgG : sujets fragiles sensibles aux infections qui ne possèdent que des IgM.
 - Une surexpression de l'AID (qui ne s'éteint pas avec le temps) : néoplasie, prolifération excessive à l'origine de lymphome.

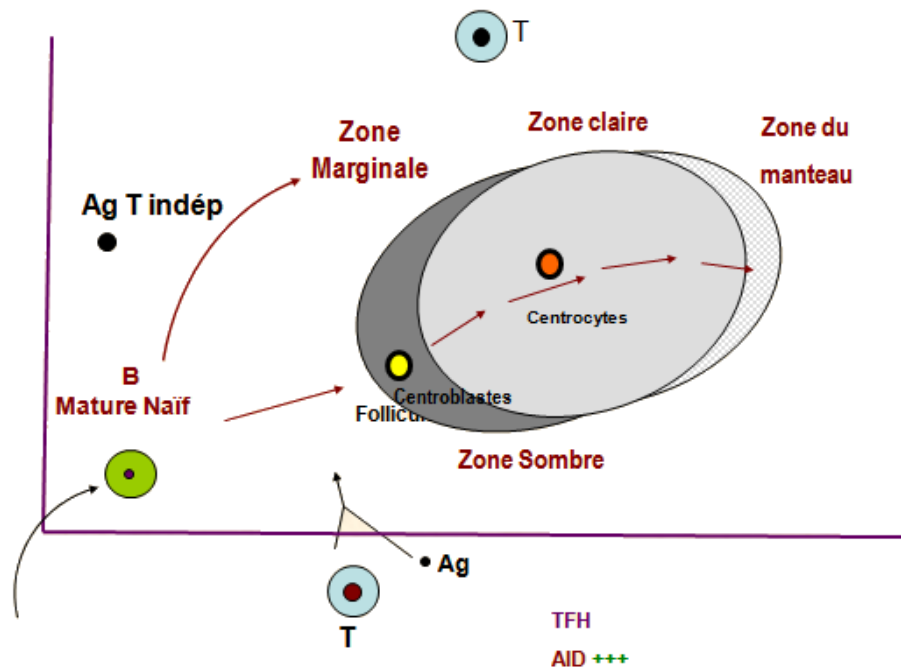


Figure 17: Réponse immunitaire dans le centre germinatif (maturation d'affinité) [24].

2.5. Identification des différentes populations

- Lymphocyte pro-B exprime :
 - CD34 : retrouvé sur toutes les lignées hématopoïétiques (monocytes, érythroblastes, etc...).
 - CD19 : propre au pro-B (marque l'engagement dans la lignée LB).
 - TdT (Terminal-Dioxynucléotide-Transférase) : enzyme qui ajoute des séquences nucléotidiques au sein des régions variables de la chaîne lourde pour augmenter sa diversité (et faire face à n'importe quelle nature d'antigène).

- Lymphocyte pré-B grand :
 - CD34 : moins important.
 - Exprime CD19 et CD10.
 - Permet à un LB de ne produire qu'une seule variété d'immunoglobuline. Lorsqu'on a exprimé un des deux locus de la chaîne lourde on supprime le RAG.

- Une cellule en division est en danger, sensible à des mécanismes de mutations du génome (cassure, réarrangement, etc.) s'il y n'y a pas d'extinction du gène RAG à ce stade (néoplasie, etc.) il y a des cassures chromosomiques avec implication du locus de la chaîne lourde.

- Lymphocyte pré-B petit :
 - CD34 : perdu.
 - CD19 et CD10 : toujours présent.
 - Expression de CD20 :
 - En cas de déficit en CD19 on conclura à tort qu'il y a une absence de lymphocyte B. Il faut donc regarder l'expression de CD20 pour s'apercevoir que les lymphocytes-B sont toujours présents.
 - Cible thérapeutique (maladies néoplasiques, maladies auto-immunes) qui permet d'augmenter le pronostic de beaucoup maladies.
 - Réapparition de RAG : pour se préparer à réarranger le locus de la chaîne légère.

- Lymphocyte B immature :
 - Exprime encore CD20.
 - Exprime davantage CD19.
 - Exprime un peu moins CD10.
 - Exprime transitoirement RAG : grâce à se RAG il est possible d'avoir un editing.

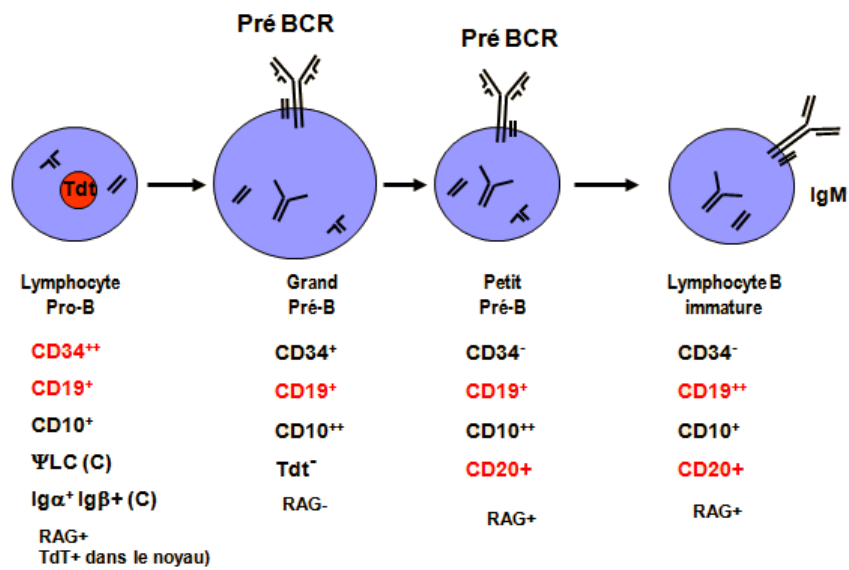


Figure 18 : Les différentes sous populations de la lymphocyte B [23].

2.6. La prolifération maligne :

Chacune des étapes de la différenciation lymphocytaire est caractérisée par des remaniements géniques importants et un fort potentiel prolifératif. Des erreurs peuvent se produire à n'importe quelle étape de cette différenciation, aboutissant à la prolifération d'un clone lymphoïde malin.

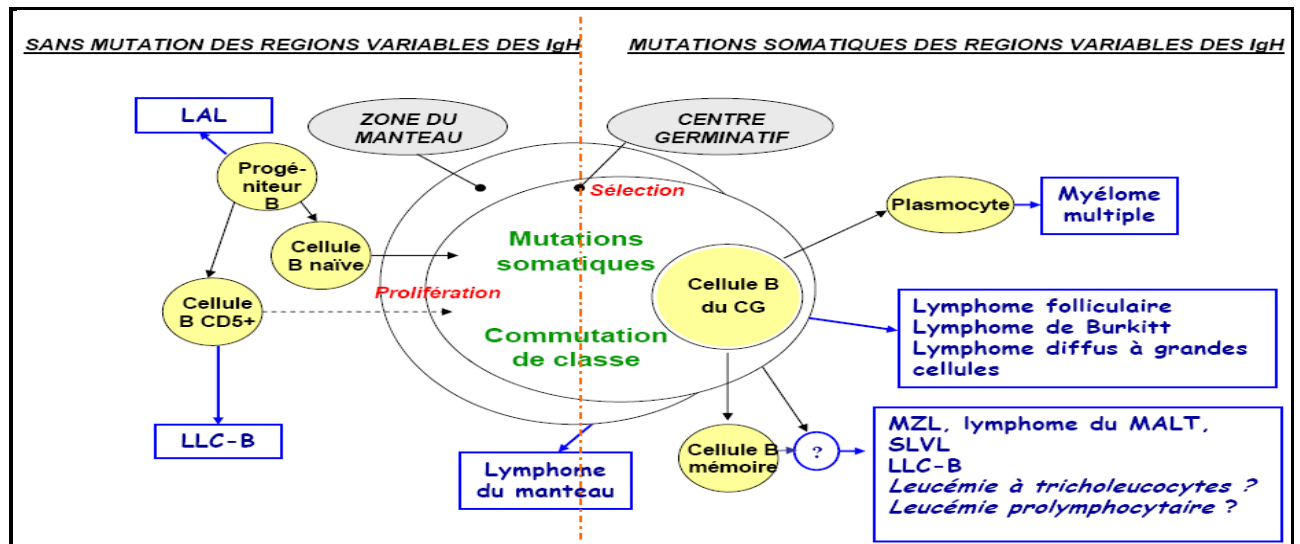


Figure 19 : Correspondance entre les cellules lymphoïdes B et leur contrepartie lymphomateuse [25].

III. Classification des SLPC type B [6],[26] :

Lymphomes B
Prolifération de Cellules B « précurseurs »
Lymphome / leucémie lymphoblastique B
Proliférations B matures (périphériques)
<ul style="list-style-type: none">• Leucémie lymphoïde chronique (LLC) B (LLC / Lymphome lymphocytaire)• Leucémie Prolymphocytaire B• Lymphome splénique de la zone marginale• Leucémie à tricholeucocytes• <u>Lymphome B splénique/leucémie inclassable</u>• Lymphome lymphoplasmocytaire• Maladies des chaînes lourdes• Tumeurs plasmocytaires• Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du MALT ((lymphome du MALT)• Lymphome de la zone marginale ganglionnaire• Lymphome folliculaire• <u>Lymphome primitif cutané Centro-folliculaire</u>• Lymphome à cellules du manteau• Lymphome diffus à grandes cellules B• <u>Lymphome B à grandes cellules riche en c. T/histiocytes</u>• <u>Lymphome B à grandes cellules du SNC</u>• <u>Lymphome B à grandes cellules primitif cutané, de type jambe</u>• <u>Lymphome B à grandes cellules EBV+ du sujet âgé</u>• <u>Lymphome B à grandes cellules associé à une inflammation chronique</u>• Granulomatose lymphomatoïde• Lymphome B à grandes cellules du médiastin (thymique)• Lymphome B à grandes cellules intravasculaire• <u>Lymphome B à grandes cellules ALK+</u>• Lymphome plasmablastique• Lymphome B à grandes cellules associé à une maladie de Castleman multicentrique HHV8+• Lymphome primitif des séreuses• Lymphome de Burkitt / leucémie de Burkitt• <u>Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires entre L. B à grandes c. et Burkitt</u>• <u>Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires entre L. B à grandes c. et Hodgkin</u>

Les entités en gras : entités les plus fréquentes / Les entités soulignées : nouvelles entités.

Les différentes formes de lymphomes de Hodgkin restent classées à part, bien qu'ayant une origine lymphoïde B, en raison de leurs caractéristiques cliniques, histopathologique et thérapeutiques très particulières, et ne font pas parti de notre étude.

IV. Le myélome multiple :

Le myélome multiple (MM) est caractérisé par une prolifération monoclonale de plasmocytes envahissant la moelle osseuse et sécrétant une immunoglobuline monoclonale.

C'est une lymphopathie B qui représente environ 80% des gammopathies monoclonales malignes et 10% des hémopathies malignes [27 ,28].

1. Epidémiologie :

1.1. Incidence :

Selon une estimation récente de la société américaine de cancérologie, près de 12000 nouveaux cas de MM sont observés et environ 9000 décès imputables à cette affection se produisent chaque année aux états unis [29].

Cependant on trouve 3600 nouveaux cas et 2300 décès qui se produisent chaque année en France [30].

Le myélome n'est donc pas une maladie rare, même s'il ne concerne que 1% de tous les cancers et 2% de mortalité par cancers [29].

L'incidence du MM dans le monde est de 1 à 7 nouveaux cas / 100000 habitants, cette dernière varie d'un pays à l'autre [31].

Des chiffres de 2 à 4 nouveaux cas / 100000 habitant sont rapportés en Europe, aux Etats unis et en Océanie. Par contre, le MM est moins fréquent dans les populations asiatiques avec une incidence de 1.5 / 100000 au Japon, en Chine et en Inde [29]. Outre, on remarque que l'incidence du myélome est très élevée chez les Noirs américains.

**Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques « B » à l'Hôpital Militaire « AVICENNE » de Marrakech
à propos de 40 cas et revue de la littérature.**

L'incidence croit avec l'âge. De meilleurs techniques diagnostiques et l'accroissement de la durée de vie peuvent expliquer au moins en partie cette augmentation d'incidence au cours des derniers décennies [32, 33,34].

1.2. Age de survenue :

Le myélome est une maladie des personnes âgées. Le pic de fréquence va selon les pays de 65 à 70 ans. Les cas observés avant 40 ans sont rares, environ 2% selon Kyle [40]. Son incidence augmente significativement avec l'âge, soit plus de 50 nouveaux cas /1 00000 /an au-delà de 80 ans.

Par rapport à la littérature, nos patients sont plus jeunes. Le pic de fréquence dans notre série est observé entre 50-59 ans, comme d'ailleurs dans les autres villes marocaines.

Tableau XII: Les résultats de différentes séries concernant l'âge [41].

Les séries	Pays	Age Moyen	Maximum de fréquence
Kyle 1975[40]	USA	61.5 ans	60-69 ans : 39%
Bataille 1979[39]	France	65 ans	70-80 ans : 45%
Koffi KG 2000 [35]	Cote d'ivoire	58 ans	60-70 ans : 44%
Benyaich. I2001 [36]	Algérie	56.78 ans	50-59 ans : 33.7%
Ben abdeladhim1989 [38]	Tunis	57.6 ans	50-59 ans : 41.5%
Rachid .M 2004 [37]	Maroc (Casa)	56.7 ans	50-59ans : 39%
El Mezouar. I 2010[41]	Maroc (Fès)	61 ans	50-59 ans : 29%
A. Khazri 2012 [42]	Maroc (Marrakech)	55 ans	41-80ans
Notre série 2016	Maroc (Marrakech)	55 ans	43-72 : 38%

Certaines séries rapportent des cas de MM survenus entre 30 et 40 ans, mais aucun cas pédiatrique ou jeune n'a été rapporté.

1.3. Sex-ratio :

Notre étude, et la plupart des études réalisées sur des cas dont le nombre est beaucoup plus important affirment qu'il n'y a pas de prédominance d'un sexe sur l'autre, alors que certains auteurs font état d'une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de l'ordre de 1,3.

Tableau XIII: La distribution selon le sexe dans différentes séries de MM [41].

Auteurs	Hommes%	Femmes%	Sexe ratio
Kyle 1975 [40]	61	39	1.5
Bataille 1979 [39]	51	49	1
Koffi. K.G [35]	56	44	1.3
Ben Abdeladhim 1989 [38]	63.2	36.8	1.72
Benyaich. I [36]	61.2	38.8	1.57
El Mezouar .I 2010 [41]	55	45	1.23
A. khazri 2012 [42]	69.4	30.6	2.5
Notre série 2016	47	53	0.9

A noter que l'origine géographique des patients joue un rôle dans la variation du sexe ratio puisque dans les pays africains (Cote d'Ivoire, Tunisie, Algérie et Maroc), le sexe ratio est supérieur à celui des pays européens. (Tableau XIII)

1.4. Mortalité :

La mortalité en Europe varie entre 1,9 et 4,8/100000/an chez les hommes et 1,4 et 3,2/100000/an chez les femmes. Nous ne disposons pas de données concernant les autres contrées. Mais il faut noter que pendant la décade 60-70, le taux de mortalité était élevée dans tous les pays développés [43].

Dans notre étude, 1 seul patient atteint du Myélome Multiple est décédé soit 5.9%, suite a une cause toxique (Neutropénie fébrile).

2. Circonstances de découverte :

Les manifestations cliniques du MM sont polymorphes, elles peuvent être d'ordre clinique, biologique ou radiologique. Par ailleurs, le MM peut se révéler par des complications [45].

2.1 Manifestations osseuses :

Les douleurs osseuses sont présentes dans 70% des cas au moment du diagnostic. Ces douleurs sont d'intensité et d'heure variables, localisées ou diffuses intéressant souvent le rachis, le gril costal et le bassin. Elles sont parfois associées à des radiculalgies sciatiques ou cervico-brachiales [46, 64].

Tableau XIV : Les résultats de différentes séries concernant les douleurs osseuses révélatrices du MM [41].

Auteurs	Douleurs osseuses (%)
Bauder. F [47]	63-90
Kyle [40].	68
Koffi. K.G [35]	66
Rachid .M [37]	79
Benyaich .I [36]	65
El Mezouar .I [41]	78.7
A .khazri [42]	79.5
Notre série	70

Les fractures pathologiques (13 à 48% des cas) peuvent survenir spontanément ou après un effort minime.

Ces fractures siègent surtout au niveau du rachis dorso-lombaire où elles sont responsables de tassements vertébraux, de déformations, d'une diminution progressive de la taille au cours de l'évolution et parfois de compression médullaire. Ces fractures peuvent aussi intéresser les diaphyses des os longs et plus rarement le sternum.

Tableau XV : La fréquence des fractures pathologiques selon les auteurs [41]

Auteur	Fractures pathologiques
Koffi .K.G [35]	10%
Benyaich .I [36]	13%
El. Mezouar [41]	8.2%
Notre série	5.9%

Les tuméfactions osseuses (5%) sont plus rares et s'observent généralement au stade terminal de la maladie. Elles siègent surtout au niveau de la voûte crânienne et parfois au sternum.

2.2 Manifestations neurologiques

La compression médullaire est la plus fréquente (10 à 15% des cas). [46,48].

Des troubles de la conscience liés à certaines perturbations métaboliques (hypercalcémie, insuffisance rénale ou syndrome d'hyperviscosité) peuvent aussi être observés [46].

Une baisse de l'acuité visuelle secondaire à l'hyperviscosité est possible et peut être le signe inaugural de la maladie. Il est donc important de pratiquer une exploration systémique complète chez les sujets présentant au fond d'œil des signes d'hyperviscosité, même si le patient est par ailleurs asymptomatique [48].

Les neuropathies sont rares (3 à 5% des cas) et réalisent le plus souvent un tableau de polyneuropathie sensitivo – motrice diffuse et progressive [46,48].

2.3 Manifestations générales :

La présence d'une fièvre spécifique du myélome multiple est exceptionnelle, surtout dans la phase initiale de la maladie. Toute fièvre doit donc faire rechercher une infection qui dans 15% des cas peut s'observer au moment du diagnostic [46,48].

L'altération de l'état général est souvent présente surtout dans les stades avancés de la maladie.

2.4 Manifestations cardio-vasculaires :

Toutes les structures cardiaques: épicarde, endocarde, péricarde, peuvent être atteintes. Mais la péricardite semble la plus rare [50].

L'atteinte myocardique est souvent secondaire à l'amylose et réalise un tableau d'insuffisance cardiaque, qui dans certains cas peut être la circonstance de découverte de la maladie [51].

2.5 Manifestations pleuro-pulmonaires

Ce sont principalement les pneumopathies infectieuses. Ces infections sont bactériennes, virales ou parasitaires.

2.6 Manifestations digestives :

Elles sont rares et semblent plus fréquentes avec les myélomes à Ig A. Elles ont une symptomatologie polymorphe: dysphagie, épigastalgies, syndrome occlusif, hémorragies digestives basses [52].

Le plus souvent, les manifestations digestives ne sont pas spécifiques au myélome, mais sont secondaires aux complications métaboliques : insuffisance rénale, hypercalcémie, amylose.

2.7 Complications révélatrices [45, 48,65] :

- L'insuffisance rénale : elle est d'installation progressive avec diurèse conservée, due à une tubulopathie. Parfois, cette insuffisance rénale peut être aiguë, oligo-anurique. Elle s'observe dans 30 à 50% des cas.

Concernant notre série, l'insuffisance rénale n'est révélatrice de la maladie que dans 5.9%. Ce chiffre bas est probablement dû au fait que le biais de recrutement lié à l'hospitalisation directe des patients avec insuffisance rénale inaugurale en néphrologie dans notre hôpital.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques « B » à l'Hôpital Militaire « AVICENNE » de Marrakech à propos de 40 cas et revue de la littérature.

- Le syndrome d'hyperviscosité : est lié à l'importance du pic monoclonal. Ses principales manifestations sont oculaires à type de baisse de l'acuité visuelle et neuropsychiques entraînant céphalées, vertiges, syndrome confusionnel.
- L'hypercalcémie : s'observe dans 25% des cas. Ses principales manifestations sont digestives (à type de nausées, vomissements, anorexie), neurologiques qui peuvent aller jusqu'au coma, cardio-vasculaires réalisant des troubles du rythme cardiaque à type de tachycardie, extrasystole, rénaux entraînant un syndrome polyuro-polydypsique, voire même une insuffisance rénale.
- Les complications neurologiques : sont dominées par les compressions médullaires. Les neuropathies périphériques sont rares.
- Les infections : sont particulièrement fréquentes (15% des cas) et sont la première cause de mortalité. Les principaux genres rencontrés sont : Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus.
- L'amylose : composée de chaînes légères s'observe dans 5 à 15% des myélomes multiples. Les manifestations cliniques associent une atteinte neurologique, rénale, cardiaque et synoviale.

Tableau XVI : Les résultats de différentes séries concernant les complications révélatrices [42].

Complications	Mrabet. R [54]	Koffi. K.G [35]	Rachid .M [37]	Benyaich. I [36]	A. khazri [42]	Notre série
Insuffisance rénale	4.5%	17%	8%	6%	5.2%	5.9%
Signes neurologiques	25%	5%	14%	2.04%	1.7%	5.9%
Complications infectieuses	-	17%	-	1.02%	1.7%	5.9%

3. Examens complémentaires

3.1. Examens biologiques :

- La vitesse de sédimentation :

La VS est très souvent accélérée. Ceci est dû à la présence de l'immunoglobuline monoclonale. Elle est souvent > 50mm la première heure [48]. Certains MM à chaîne légères, à cryoglobuline ou non excréant ont des VS peu augmentées [53].

Conformément à la plupart des études, la VS était accélérée dans 85% des cas, dont la majorité avait une VS entre 50 et 100 mm (51%), seul 5% des cas avaient une VS très accélérée dépassant 100 mm, résultat comparable à celui retrouvé par Kyle [40].

Tableau XVII: Etude comparative de la VS par rapport aux différentes séries [42].

Les séries	VS en mm à la 1 ^{ère} heure			VS accélérée	Total des cas
	VS	N° de cas	Pourcentage%		
Kyle (1975) [40]	10-50	201	34	63%	841
	50-100	320	38		
	>100	32	3.8		
Benabdeladhim (1988) [38]	9-50	16	13	79%	113
	50-100	19	17		
	>100	54	49		
Mrabet. R (2003) [54]	<100	537	63	90%	852
	>100	230	27		
El Mezouar. I [41]	10-50	33	63.5	100%	52
	50-100	4	7.7		
	>100	15	28.8		
A. khazri 2012 [42]	10-50	17	29	85%	59
	50-100	30	51		
	>100	3	5		
Notre série	10-50	5	27.8	88.9%	17
	50-100	6	33.3		
	>100	5	27.8		

- L'hémogramme :

Une anémie normochrome normocytaire arégénérative est très fréquente (60%des cas) avec un phénomène de rouleaux érythrocytaires sur le frottis sanguin [46].

Tableau XVIII: Etude comparative de l'anémie par rapport à différentes séries[42].

Les séries	Nombre de cas	Anémie
Bataille.R [39]	233	58%
Benabdeladhim [38]	111	88.3%
Kyle [40]	869	62%
El Mezouar .I [41]	56	54%
A. Khazri [42]	59	91.5%
Notre série	17	70.6%

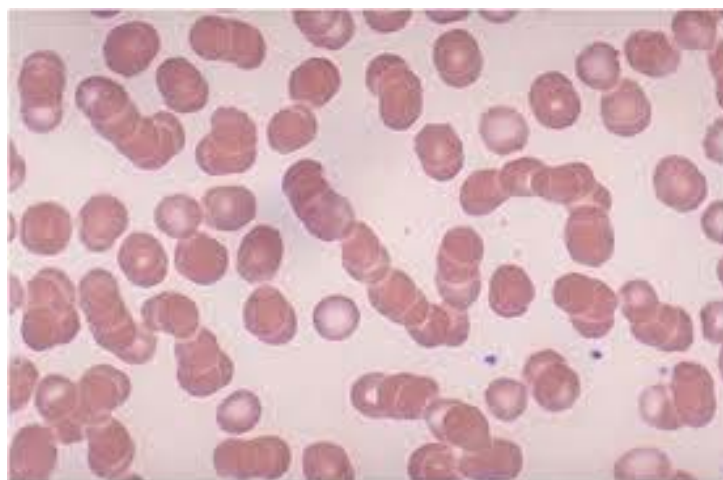


Figure 20: Frottis sanguin montrant des hématies en rouleaux [46].

Une leucopénie et/ou une thrombopénie sont plus rares au moment du diagnostic, mais très fréquentes au cours de l'évolution sous chimiothérapie.

Tableau XIX: La fréquence de thrombopénie selon les auteurs [42].

Les séries	La thrombopénie
Kyle [40]	13%
Benyaich.I [36]	24.44%
El Mezouar .I [41]	14.8%
Benabdeladhim [38]	37.5%
A. Khazri [42]	15.25%
Notre Série	23.5%

- **La calcémie :**

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial et la surveillance du MM [38].

Une hypercalcémie >110mg/l est retrouvée dans 15 à 60% des cas, Elle est due à l'hyper-résorption ostéoclastique.

Dans notre série, 4 malades avaient une hypercalcémie supérieure à 110mg/l.

- **La fonction rénale :**

La prévalence de l'atteinte rénale au cours de l'évolution du myélome est de 30-50% selon les séries [60].

Dans notre série, 4 malades avaient une fonction rénale altérée.

- **La protidémie :**

Est le plus souvent élevée >80g/l, Elle est liée à la sécrétion de l'immunoglobuline [61].

- **L'électrophorèse et l'immunofixation des protéines :**

- L'électrophorèse des protides :

Est un examen indispensable au cours du MM qui révèle souvent une hyperprotidémie, surtout lorsque le MM secrète des immunoglobulines entières. Elle met en évidence le plus souvent un pic à base étroite (80%) dans la zone des gammaglobulines essentiellement, parfois au niveau des bêtaglobulines et rarement au niveau des alphas.

Dans 10%, l'électrophorèse des protéines montre une hypogammaglobulinémie et dans 10% des cas l'électrophorèse est normale : il peut s'agir d'un MM à chaîne légère, d'un MM non excréteur ou un MM à IgD ou IgE [55].

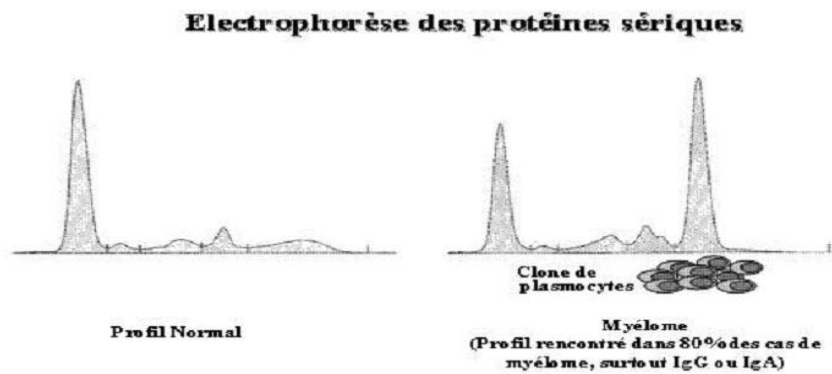


Figure 21: Electrophorèse des protéines sériques, Profil de gammopathie monoclonale [41].

- L'immunofixation des protéines :

En cas de pic monoclonal détecté à l'électrophorèse, une immunofixation des protéines sériques est réalisée (Figure 22).

Elle permet d'identifier la chaîne lourde et légère (kappa ou lambda) de la protéine monoclonale. Pour la chaîne lourde, il s'agit le plus souvent d'une IgG (55% des myélomes multiples) ou d'une IgA (25% des myélomes multiples).

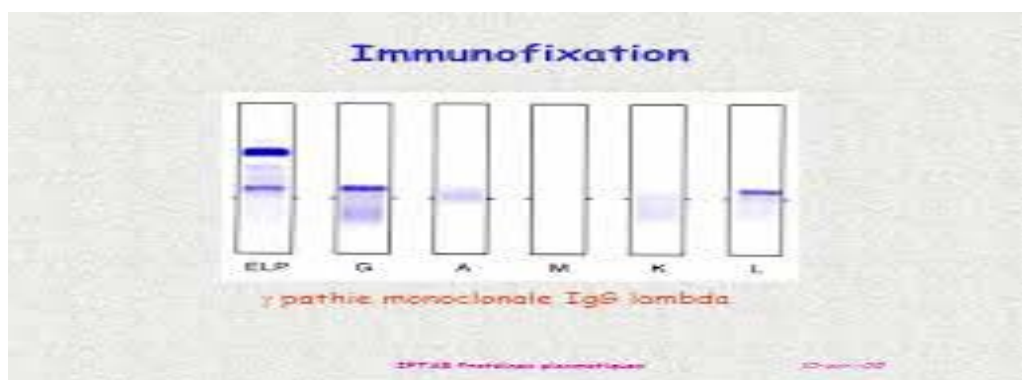


Figure 22 : Immunofixation des protéines sériques : Mise en évidence d'une IgG chaîne L [56]

Tableau XX : Répartition en fonction des différents types immunologiques [42].

Auteurs	Ig G	Ig A	Chaines légères	Non excréteur	Ig D	Ig E	Ig M
Kyle [40]	59%	23%	17%	-	1%	0	0
Bataille.R [39]	51.5%	28%	20.5%	-	-	-	-
Poncet [57]	59%	33%	10%	-	0.76-2	-	-
Mrabet .R [54]	59%	23%	18%	-	-	-	-
Koffi K.G [35]	72%	16%	8%	16%	12%	0	0
Rachid .M [37]	57%	17%	15%	-	-	-	-
A. Kazri [42]	34.2%	13.2%	42.1%	5.3%	0	0	5.3%
Notre série	47.1%	11.8%	35.3%	-	-	-	-

- **Le myélogramme :**

L'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire représente une étape décisive de la démarche diagnostique d'un myélome multiple.

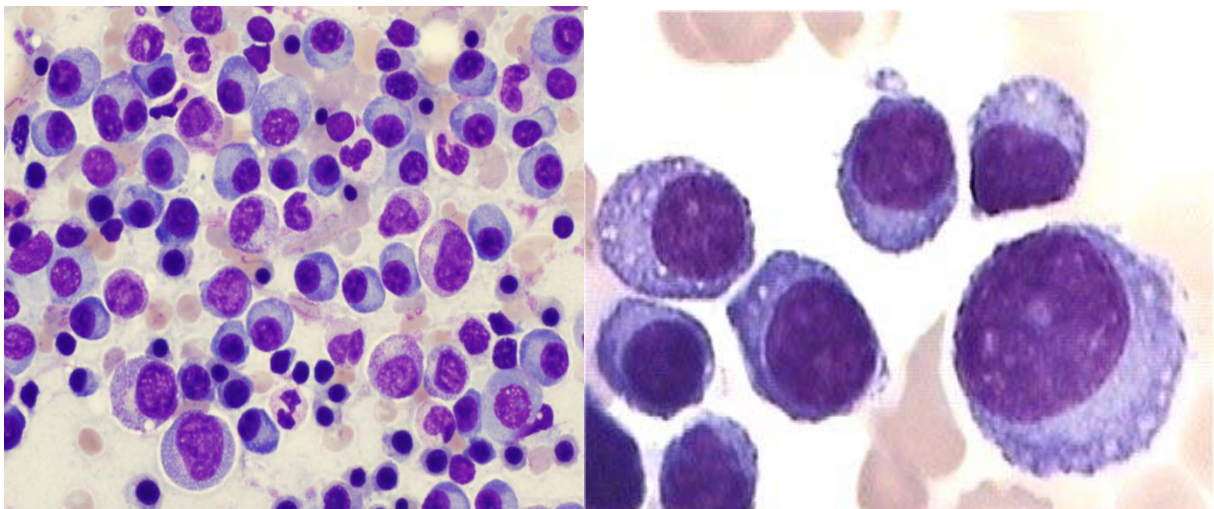
Tableau XXI : Etude comparative du myélogramme par rapport aux différentes séries [41].

Auteurs	Taux de plasmocyte en pourcentage		
	<10%	10-100%	Non retrouvé
Boukhiri I [58]	17%	79%	4%
Koffi KG [35]	8%	92%	-
Mezouar [41]	11.62%	88.38%	-
A. Khazri [42]	0%	100%	-
Notre série	6.17%	82.13%	11.7%

La moelle est prélevée de préférence à la crête iliaque. Il montre dans les cas typiques une prolifération plasmocytaire anormale, supérieure à 10%. Cette prolifération est significative si elle dépasse 30% des éléments nucléés [53].

Les anomalies qualitatives sont surtout l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique (critère de malignité), l'existence d'un taux élevé de plasmoblastes parfois binucléés, l'existence de corps de Russel intra-cytoplasmiques traduisant la sécrétion d'immunoglobulines.

Parfois le myélogramme initial n'est pas concluant, il faut répéter la ponction en changeant de site. Ceci est dû au caractère fréquemment nodulaire de la prolifération [47 ,52].



Figures 23 : Myélogramme montrant une plasmocytose médullaire[53].

3.2. Examens radiologiques [41, 45, 46, 59] :

- Les radiographies standards :

L'ostéolyse s'observe dans environ 70% des cas et siège le plus souvent dans les os riches en moelle hématopoïétique. Les lésions les plus fréquentes se situent donc par ordre décroissant sur le rachis, les côtes, le crâne, le pelvis, les fémurs.

Au niveau des os longs, courts et plats, l'ostéolyse réalise des géodes multiples : zones de lyse osseuse ronde ou ovalaire à l'emporte-pièce, les fractures sont aussi retrouvées au niveau des os longs.

Au niveau du rachis, l'ostéolyse entraîne souvent des fractures tassements, une déminéralisation osseuse diffuse qui simule une ostéoporose.



Figure 24: Radiographie de crâne de face et de profil montrant des multiples géodes à l'emporte-pièce sans liseré condensant en rapport avec des lésions myélomateuses multiples [62].



Figure 25: Radiographie de l'avant-bras d'un patient atteint de MM [62].

- **La tomодensitométrie ou scanner :**

Elle apprécie mieux les lésions osseuses et l'extension lésionnelle que les radiographies standards.

Elle permet de retrouver des lacunes osseuses lytiques de petite taille ayant un contenu de densité plus élevée que la moelle normale, avec parfois une condensation périphérique.

Ces lacunes sont situées dans la médullaire osseuse avec parfois une extension corticale. On distingue selon le nombre et la taille des lésions plusieurs aspects qui peuvent coexister : forme infiltrant diffuse, forme multifocale, forme tumorale.

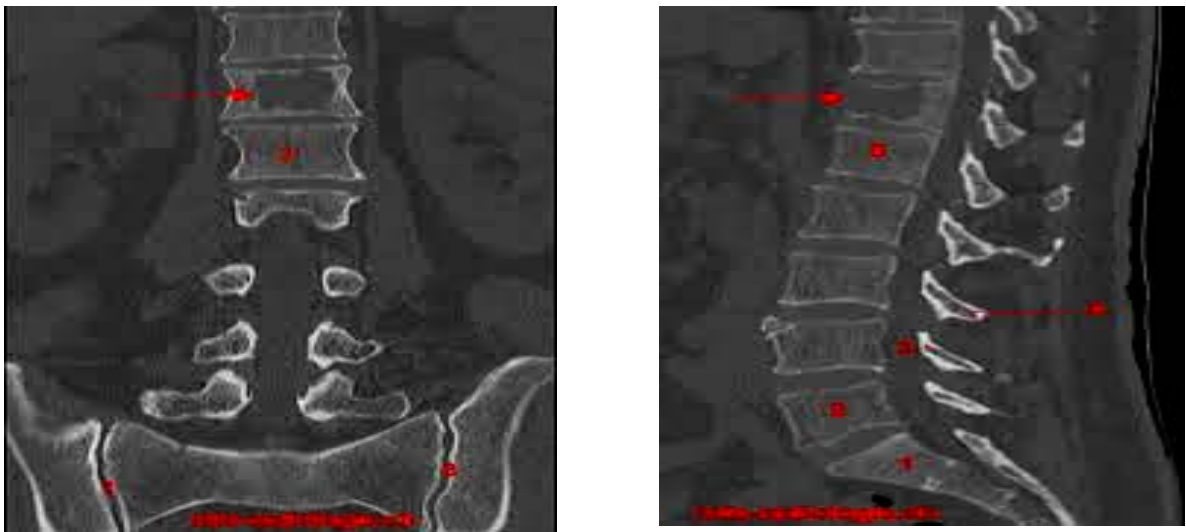


Figure 26 : Scanner du rachis lombaire montrant une lacune osseuse [63].

- **L'imagerie par résonance magnétique nucléaire ou IRM:**

Elle est supérieure aux radiographies standards et à la scintigraphie dans la détection de l'envahissement médullaire, surtout au niveau du rachis lombaire.

L'IRM ne doit pas être systématique. En revanche, il faut l'indiquer devant :

- Une suspicion de compression médullaire ou radiculaire.
- Un plasmocytome solitaire.
- Avant une radiothérapie rachidienne (délimitation des champs d'irradiation en fonction de l'étendue de l'épidurite).
- Un myélome multiple stade I : l'IRM aurait un intérêt pronostic (80% des lésions osseuses détectées en IRM ne sont pas visibles en radiographie standard).
- Une déformation vertébrale ou une ostéoporose diffuse avec radiographie du squelette périphérique normal.

4. Critères de diagnostic [44,45] :

Le diagnostic de MM repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10%, souvent dystrophique, ce qui différencie le MM de la MGUS ou gammopathie monoclonale de signification indéterminée (moins de 10% de plasmocytes médullaires par définition).

Les critères diagnostiques actuels distinguent MM symptomatique (présence d'au moins un des critères CRAB, décrits ci-dessous) et MM asymptomatique (qui se définit par : plasmocytes \geq 10%, CRAB (-)) [44].

La distinction est fondamentale car La mise en place d'un traitement spécifique est indiquée dans le Myélome Multiple symptomatique, et dans certains cas de MM asymptomatique (avec : Plasmocytes \geq 60%, Ratio iFLC/uFLC $>$ 100).

Les critères CRAB, indépendants de la symptomatologie clinique, définissent les atteintes organiques dues à la maladie [44] :

- C pour hypercalcémie (\geq 1 mg/dl ou \geq 0,25 mmol/L).
- R pour insuffisance rénale (créatininémie $>$ 173 mmol/L ou $>$ 1 mg/dl).
- A pour anémie (taux d'hémoglobine plus de 2 g/dl en dessous de la limite inférieure de la normale).
- B pour lésions osseuses (au moins une lésion lytique, ostéopénie sévère ou fracture pathologique).

Tableau XXII: Définition des formes cliniques du MM [45]

MGUS	MM asymptomatique	MM symptomatique
Pas de symptômes [critères CRAB]	Pas de symptômes [pas de critères CRAB]	Symptômes [critères CRAB]
Immunoglobuline monoclonale détectée mais $<$ 30 g/L si IgG et Plasmocytose médullaire $<$ 10%	Immunoglobuline monoclonale détectée à des taux $>$ 30 g/L si IgG Ou IgA ou IgD monoclonale et/ou Plasmocytose médullaire \geq 10%	Immunoglobuline monoclonale détectée dans le sérum et/ou les urines et/ou Plasmocytose médullaire \geq 10%

5. La classification pronostique [66] :

Les facteurs pronostiques classiques ont été codifiés en trois stades par Durie et Salmon: ils utilisent le taux et le type du composant monoclonal, le taux de l'hémoglobine, la calcémie, la créatininémie et l'importance des lésions osseuses [66].

Tableau XXIII: Classification de Durie et Salmon en fonction de la masse tumorale [66].

Paramètres	Stade I Masse tumorale faible	Stade II Masse tumorale Intermédiaire	Stade III Masse tumorale Forte
Immunoglobuline monoclonale (g /l)	Ig G < 50 Ig A < 30	50 < Ig G < 70 30 < Ig A < 50	Ig G > 70 Ig A > 50
Hémoglobine (g/100ml)	> 10	8 < Hb < 10	< 8
Calcémie (mmol/l)	< 2,50	2,50 < Ca ⁺⁺ < 3,0	> 3,0
Lésions osseuses	Absentes	= 3 lésions osseuses	> à 3 lésions osseuses
Chaîne légère urinaire (g /24 h)	< 4	4 < chaînes légères < 12	> 12

A : Fonction rénale normale (Créat < 20mg/l)

B : Présence d'une insuffisance rénale (Créat ≥ 20mg/l)

Nous avons effectué une étude comparative de la classification de Durie et Salmon entre notre série et celles de la littérature. Le stade III est le plus fréquent dans notre étude , et dans la plupart des autres séries (50 à 96,5%).

Tableau XXIV: Stades de Durie et Salmon selon la littérature [42].

	Stades%		
	I	II	III
Bataille [39].	5.4%	15.6%	79%
Koffi K.G [35]	22%	18%	60%
Benyaich I [36]	5.1%	16.32%	78.5%
Mezouar [41]	0%	13.8%	86.2%
A. Khazri [42]	0%	18%	82%
Notre série	0%	29.4	70.6

6. Traitement et évolution :

Les malades atteints de MM peuvent décéder précocement par la survenue de complications sévères liées à l'évolutivité de la maladie ou par infections ou complications rénales.

Les objectifs du traitement sont :

- Améliorer la survie globale [du taux de RC et RP].
- Améliorer le confort de vie [morbidité osseuse].
- Eviter les complications infectieuses [vaccination anti pneumococcique].
- Limiter la toxicité du traitement [sujets >65 ans +++].

Le traitement du MM a connu une évolution majeure au niveau de ses deux volets :

- Le volet du traitement spécifique avec d'abord l'introduction des alkylants, de la greffe des cellules souches hématopoïétiques et de deux nouvelles classes médicamenteuses : immunmodulateur et Inhibiteur du protéasome.
- Le volet symptomatique avec l'introduction des Biphosphonates qui ont permis une meilleure qualité de vie, et le traitement de certaines complications.

6.4. Traitements spécifiques [67, 68, 70, 71] :

Les options thérapeutiques au cours du MM varient de l'abstention jusqu'à la chimiothérapie intensive suivie d'une greffe de moelle.

Tableau XXV: Les différents protocoles de chimiothérapie utilisés [71].

Chimiothérapie	Doses	Administration	Durée
MP (Alexanian)+THAL Melphalan (Alkéran*) Cortancyl Thalidomide	0,25 mg / kg 60 mg / m ² 100mg/j	Per os Per os Per os en continu	J1 à 14 J1 à J4
VMP Velcade Melphalan Prednisone	1-1.5mg/m ² 0.25mg/kg/j 40- 60 mg/m ²	Iv Per os Per os	J1, J8, J15, J22 J1-J4 J1-J4
VTD Velcade Dectancyl Thalidomide	1 mg/m ² 40mg/j 100mg/j	Iv Per os Per os en continu	J1, J4, J8, J11 J1 à J4
VCD Velcade Dectancyl Endoxan	1-1.5mg/m ² 40 mg 300 mg/m ²	Iv Iv	J1, J8, J15, J22 Semaine J1, J8 +/- J15

Actuellement le gold standard du traitement chez les patients jeunes est basé sur un traitement d'induction comportant : 1 ou 2 nouvelles molécules (VTD, VCD...) suivie en cas de bonne réponse (Très bonne réponse partielle : VGPR, voir plus) d'une greffe autologue des cellules souches hémo-poétiques, l'entretien après greffe des cellules souches hématopoïétiques reste fortement recommandé par les différents groupes coopératifs traitant le Myélome Multiple.

Chez les sujets âgés, la CTH conventionnelle (VMP, MPT...) reste le traitement de choix.

Dans notre série, et conformément à la littérature, la majorité de nos patients ont reçu la chimiothérapie selon le protocole VTD (9 patients soit 52.9%), 7 cas (soit 41.2%) ont reçu la chimiothérapie selon le protocole CTD, et 1 seul patient a reçu le protocole ALEXIAN (MP) + Thalidomide.

6.5. Traitements symptomatiques [40, 48, 69, 70, 72, 73,74] :

Le traitement symptomatique est toujours indiqué :

Le traitement des manifestations osseuses fait appel aux antalgiques y compris ceux morphiniques. La radiothérapie est également indiquée. Elle est soit localisée soit sous forme d'irradiation hémicorporelle.

Les Biphosphonates représentent l'un des piliers du traitement du myélome. Leur prescription nécessite un bilan et, éventuellement, des soins stomatologiques afin de limiter le risque de survenue d'ostéonécrose aseptique de la mâchoire. De plus, il a été démontré que l'acide zolédronique avait un effet antitumoral dans d'autres pathologies cancéreuses, notamment dans le cancer du sein et pourrait avoir un bénéfice en termes de survie sans progression [48, 69,73].

Le traitement de l'insuffisance rénale est surtout préventif par le maintien d'une bonne hydratation permettant d'avoir une diurèse de 3 litres/j. La proscription de drogues néphrotoxiques, la correction des troubles métaboliques telles hypercalcémies, hyperuricémie. Dans certains cas cependant, le recours à l'épuration extra-rénale est indispensable [47,68].

Le traitement de l'anémie fait appel aux transfusions sanguines, mais aussi à l'érythropoïétine humaine recombinante.

Le traitement des infections nécessite classiquement une antibiothérapie à large spectre par voie intraveineuse, évitant les antibiotiques néphrotoxiques.

En cas d'hypogammaglobulinémie associée ou non à des infections, une prophylaxie à base d'immunoglobuline par voie intraveineuse peut être instaurée.

Le traitement de l'hyperviscosité nécessite des plasmaphèreses en attendant l'efficacité de la chimiothérapie.

Le traitement de l'hypercalcémie nécessite une hydratation, une diurèse saline et surtout l'emploi de médicaments anti-ostéoclastiques : les Biphosphonates. La diurèse forcée par l'utilisation de diurétiques est nécessaire en cas d'échec [48,70].

Le traitement de la compression médullaire impose une décompression en urgence, le plus souvent chirurgicale (par laminectomie) ou radiothérapie [48].

Le traitement de l'amylose est difficile. Ce traitement repose sur le traitement symptomatique des atteintes viscérales, La chimiothérapie pour diminuer la sécrétion de l'Ig monoclonale, et La colchicine pour inhiber les dépôts amyloïdes [74].

Les protocoles à base d'inhibiteur de protéasome (notamment le Bortézomib) ± Médicaments immunomodulateurs (notamment Thalidomide et Lénalidomide : IMiDs) imposent une prophylaxie de l'herpès et du pneumocystis vu le grand risque de réactivation.

Dans notre série, tous nos patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique (Biphosphonates, La thromboprophylaxie et la prophylaxie anti-infectieuse), 1 patient a bénéficié d'une décompression médullaire chirurgical avec radiothérapie.

6.1. Evolution sous traitement [75] :

Tableau XXVI: Critères de réponse au traitement selon IMWG [75]

Catégorie de la réponse	Critères de réponse (tous)
Réponse complète stringente	Réponse complète et ratio kappa /lambda normal Absence de cellules clonales dans la moelle osseuse en immunofluorescence (par cytométrie en flux)
Réponse complète	Immunofixation sérique et urinaire négative Et disparition des plasmocytomes des tissus mous Et plasmocytose médullaire.
Très bonne réponse partielle	Protéine monoclonale détectable dans le sang et dans les urines en immunofixation mais pas à l'électrophorèse Ou réduction d'au moins 90% de la protéine monoclonale sérique et protéine monoclonale urinaire < 100 mg/24 h En cas de maladie uniquement mesurable par le taux sérique de chaînes légères (sFLC) : réduction de plus de 90% de la différence entre la chaîne légère libre clonale et la chaîne légère libre non clonale (dCLL).
Réponse partielle	Ig monoclonale Sanguine diminuée de 50%, Ig monoclonale Urinaire diminuée de 90%, chaînes légères libres diminuées de 50%.
Maladie stable	Absence des critères de réponse partielle et de maladie progressive
Maladie progressive	Augmentation de 25% de l'immunoglobuline monoclonale Sanguin ou Urinaire ou du dosage des chaînes légères. Augmentation de 10% de la plasmocytose médullaire. Nouvelles lésions osseuses ou extra-osseuses. Calcémie repassant supérieure à 2,65 mmol/l.

Dans notre série, la majorité de nos patients 13 cas (soit 76.5%) ont présenté une Rémission complète (selon les critères de L'IMWG), 2 malades stables, 1 patient chez qui la maladie est progressive, et 1 patient est décédé suite à une cause toxique.

V. Les Lymphomes non hodgkiniens:

1. Epidémiologie :

Les lymphomes non Hodgkiniens B représentent un groupe hétérogène d'hémopathies caractérisées par une prolifération monoclonale maligne du système lymphoïde qui tendent à envahir tout l'organisme.

C'est le cinquième cancer mondial, actuellement c'est l'hémopathie maligne la plus fréquente. Cette hétérogénéité traduite par des présentations cliniques, anatomopathologiques, immunologiques et cytogénétiques variées et de ce fait, par un pronostic très différent d'une forme à l'autre [76].

1.1. Incidence :

Les lymphomes malins non Hodgkiniens s'observent à tout âge et leur taux augmente de façon régulière avec l'âge.

Les LNH sont plus fréquents chez l'homme que la femme avec un rapport homme/femme compris entre 1,3 et 2 [77].

L'incidence annuelle moyenne estimée se situe en France entre 8 et 12/100000 habitants. Aux Etat -Unis ou les LNH représentent 4% des cancers, leur incidence est passée de 10,2 cas pour 100 000 personnes par an en 1973 à 19,1 cas pour 100 000 personnes par an en 1999 soit une augmentation de 3,6% par an entre 1970 et 1990 [78].

Au Maroc, on ne dispose pas de registres nationaux du cancer pour établir des études statistiques précises, mais selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca en 2004, les LNH ont représenté le troisième cancer de l'homme avec une incidence de 6,1 pour 100000 habitants.

La tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 60-79 ans.

Tableau XXVII: Comparaison des LNH avec les autres pays, RCRC, 2004 [79].

Pays	Incidence standardisée	
	Hommes	Femmes
Canada ^{6, 1 4,6}	19.7	14
USA (New Jersey)	24.9	17.5
France (Loire)	15.6	10.4
Algérie (Sétif)	3.6	2.1
Tunisie (Nord Tunisie)	5.3	3.5
Egypte (Gharbiah)	17.1	11.3
Maroc(Casablanca) [79].	6.1	4.6

1.2. Age de survenue:

Les taux d'incidence augmentent dans toutes les tranches d'âge, sauf chez les enfants de moins de 15 ans.

Cette augmentation est plus nette chez les personnes âgées. L'âge médian au diagnostic est de 63 ans chez l'homme, 65 ans chez la femme [77].

La médiane d'âge de notre série est inférieure à celle de la littérature (50 ans), la majorité de nos patients sont militaires.

1.3. Le sexe :

Incidence et prévalence sont plus élevées dans le sexe masculin. Le sex-ratio varie entre 1,3 et 2 selon les études en faveur de l'homme [78].

Dans notre étude, et conformément à la littérature il y a une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,6.

1.4. Mortalité :

Parallèlement à l'incidence, le taux de mortalité par lymphome augmente de 2 à 3% par an dans le monde entier. L'explication repose sur des progrès thérapeutiques encore insuffisants, bien que très encourageants [78].

Dans les pays développés, les LNH sont responsables de 3 à 5% des décès par cancers et de près de 1% du total des décès, quelle que soit la cause.

En France, le taux de mortalité standardisé sur la population européenne a été multiplié par 1,8 en 25 ans.

La mortalité est d'autant plus importante que les conditions socio-économiques sont meilleures et que les personnes résident en milieu urbain (alors que l'augmentation d'incidence est plus élevée en milieu rural).

Dans notre étude, 2 de nos patients atteints de lymphomes non hodgkiniens sont décédés suite à des causes toxiques (neutropénie fébrile).

1.5. Facteurs de risque associés :

L'étiologie des LNH reste encore mal connue. Cependant, des suspicions se posent sur de multiples facteurs qui ont fait l'objet de nombreuses études épidémiologique. Mais les résultats de ces études restent peu convaincants.

a. Les virus :

- Virus de l'hépatite C (VHC) [80, 81,82].
- Virus Epstein-Barr (EBV) [83, 84,85].

b. L'immunodépression :

- SIDA : Les lymphomes malins non hodgkiniens sont devenus un des plus fréquents modes d'entrée dans le SIDA maladie chez les VIH positifs [86, 87, 88, 89].
- Transplantation: Une étude chez 200 000 greffés indique que l'incidence des LNH est la plus haute dans la première année suivant la greffe, particulièrement chez les malades recevant une greffe cœur poumon [90,91].

c. Les pathologies associées :

- La maladie de hodgkin [92].
- Le lymphome gastrique et Helicobacter pylori [93, 94, 95].
- La tuberculose [96].

2. Circonstances de découverte [97, 98,99] :

Les modes de révélation des LNH sont extrêmement polymorphes, reflétant leur grande variété histologique, leurs nombreuses modalités évolutives et leurs multiples possibilités de localisations.

Dans notre série les LNH sont révélés dans plus de la moitié des cas par des adénopathies périphériques mais aussi par des signes d'atteinte extra-ganglionnaire surtout digestifs (37,5%), respiratoires (6.25%). Ces données rejoignent celle de la littérature.

Les LNH surviennent dans la majorité des cas au niveau des ganglions lymphatiques, cependant 20 à 30% des cas sont des formes primitivement extra ganglionnaire.

Le signe le plus fréquent est l'existence d'adénopathie périphérique, souvent multiples. Toutes les aires ganglionnaires peuvent être atteintes mais les adénopathies cervicales sont les plus fréquentes, ce qui s'accorde avec les résultats de notre série.

Les lymphomes digestifs représentent 12,5% de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens. La localisation gastrique est la plus fréquente des formes extra ganglionnaires (46%). De même, dans notre série, les localisations extra ganglionnaires sont dominées par l'atteinte digestive (37,5%).

Le tableau ci-dessous donne une comparaison de nos résultats à ceux décrits par d'autres auteurs.

Tableau XXVIII : Les différentes modes de révélation des L.N.H selon la littérature [101 ,102 ,103]

	% des formes Ganglionnaire	% formes Extra Ganglionnaires	Sites extra ganglionnaires atteints
Lee Wong (Singapore) [101]	51	49	- Gastro intestinal - ORL
Zahran Soumia Faculté de médecine de Rabat [103]	43.5	56.5	- Gastrique - Intestinal - ORL - Autres localisations
Gurney Cartwright [102]	65-75	25-35	- Gastrique - Intestinal - Cutanée
Notre série	50	50	- Gastrique - Intestinal - Respiratoire - Autres localisations

Les signes généraux :

Une fièvre persistante supérieure à 38°, une perte de poids de plus de 10% ou des sueurs nocturnes profuses sont inconstants, mais peuvent classer le lymphome en B. Ces signes ont été notés chez 87.5% des malades de notre série.

3. Examens complémentaires :

3.1. Examens biologiques :

- L'hémogramme [106] :

L'anémie est une situation très fréquente dans les pathologies lymphomateuses, ses causes sont multiples et s'associent souvent pour entraîner une diminution importante du taux d'hémoglobine. Pour les LNH L'anémie semble corrélée à une survie diminuée [106].

Dans notre série, l'anémie a été objectivée chez 68.75% de nos malades.

La leucopénie est un signe habituel dans les hémopathies malignes comme le lymphome, ainsi que la thrombopénie qui peut être associée à un lymphome par le biais d'invasion médullaire [107,108].

- Électrophorèse des protéines [110] :

L'électrophorèse des protéines permet de doser le taux de l'albumine, reflet du retentissement de la maladie sur l'état nutritionnel. Elle peut aussi confirmer parfois la sécrétion d'une gammapathie monoclonale par les cellules lymphomateuses.

Dans notre série, l'électrophorèse des protéines était perturbée chez 81.25%.

- Dosage de la LDH [104] :

La concentration sérique des LDH, qui est le reflet de la masse tumorale et de l'agressivité de la maladie, et est un élément primordial du pronostic de tous les lymphomes. Le pronostic est bon lorsque le taux de LDH est bas.

Dans notre série, la LDH était élevée chez 62.5% des patients.

3.2. Examens histologiques [111] :

Dans tous les cas et quelles que soient les circonstances de découverte, le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique d'un prélèvement du tissu tumoral. On réalise la biopsie d'une adénopathie ou d'un tissu envahi.

Les études morphologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires permettent de poser le diagnostic de certitude de LNH en le situant dans la classification requise.

3.3. Examens radiologiques :

La réalisation d'une radiographie thoracique est un examen de base permettant de dépister une atteinte médiastinale ganglionnaire, pulmonaire, parenchymateuses, pleurale ou pariétale. En effet, l'atteinte thoracique lors des LNH est souvent très volumineuse, évidente sur la radiologie standard. Elle reste cependant nettement moins sensible que le scanner [116].

Le scanner thoracique permet de renseigner sur l'existence d'une atteinte médiastinale ou pleurale. Le scanner abdominal et pelvien recherche la présence d'adénopathies lombo-aortiques et iliaques, des hiles spléniques et hépatiques, ou de la masse viscérale.

Deux examens radiologiques sont indispensables pour étudier un lymphome non hodgkinien : une radiographie et un examen tomodensitométrique [105].

D'autres explorations radiologiques peuvent être envisagées en fonction de certaines localisations spécifiques : scanner cérébral, scanner ORL, IRM, radiographies osseuses...

Plus récemment l'imagerie fonctionnelle (PET) est apparue avec les scintigraphies au 18 fluoro-deoxyglucose. Cet examen permet de déceler des localisations ganglionnaires et viscérales de la maladie infracliniques, ou de préciser la spécificité d'images mises en évidence par d'autres examens. L'utilisation de cet examen devient de plus en plus commune au diagnostic, et il est devenu indispensable pour évaluer la réponse au traitement.

4. Critères de diagnostic [111] :

Le diagnostic repose sur l'examen histologique :

- La ponction avec étude cytologique : oriente le diagnostic en montrant des cellules plus ou moins facilement identifiées comme tumorale.
- La biopsie : est indispensable au diagnostic. Elle montre la destruction de la structure histologique normale remplacée par les cellules lymphomatoses. Elle permet de préciser si le lymphome a une structure diffuse ou nodulaire, ainsi que la taille des cellules qui infiltrent le ganglion, éléments capitaux de pronostic.

5. Classification de la maladie [112, 113, 114]:

5.1. Classification en stades :

La classification en stade est importante pour établir le pronostic et le traitement des lymphomes et l'on a recours à la classification d'Ann Arbor qui a été modifiée selon Costwals, Cette classification est basée sur le nombre de territoires ganglionnaires atteints, l'existence ou

non de localisations ganglionnaires à la fois sus et sous diaphragmatiques, la présence ou non d'une ou plusieurs localisations extra ganglionnaires [112] :

Tableau XXIX: Classification d'ANN ARBOR [112].

Stades	Définition
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) Ou d'une seule localisation ou territoire extra-ganglionnaire (IE)
II	Atteinte de 2 aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme (II), Éventuellement associée à une atteinte extra ganglionnaire de contiguïté(IIE).
III	Atteinte ganglionnaire situées de part et d'autre du diaphragme(III), Accompagnées éventuellement d'une atteinte splénique (III _s).
IV	Atteintes disséminées d'une ou plusieurs localisations extra ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire.

A cette stadification, on associe les lettres A ou B suivant l'existence ou non de signes généraux :

Amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes. Le patient est considéré A s'il n'existe aucun de ces signes,

B s'il existe au moins un des signes d'évolutivité.

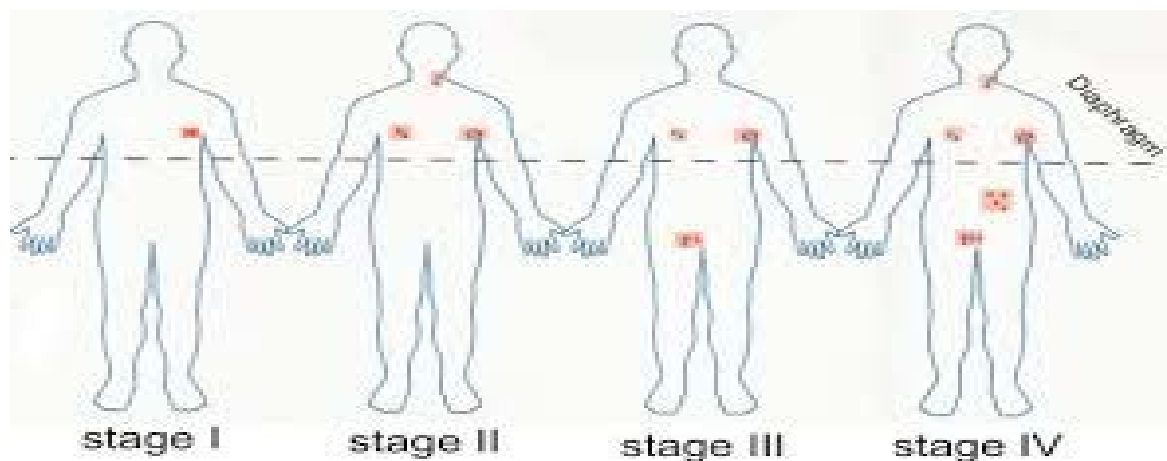


Figure 27: Les stades de la classification d'ANN Arbor [113].

5.2. Classification anatomopathologique [114] :

Depuis la classification de Rappaport (1956), de nombreuses classifications des LNH ont été proposées mais uniquement deux, la classification de Kiel et la Working Formulation For Clinical Usage, ont réellement été utilisées pendant de nombreuses années en Europe et aux Etats-Unis.

Les lymphomes B agressifs (35-40% Des LNH) :

- Les lymphomes diffus à grandes cellules : Sont les plus fréquents des lymphomes (35%) peuvent se présenter comme des maladies ganglionnaires ou extra-ganglionnaires, localisés ou disséminés, et a tout âge.

Dans notre série, et conforme à la littérature, les lymphomes diffus à grande cellule étaient les lymphomes les plus fréquent, ils représentaient 68.75% des cas.

- Lymphome de BURKITT : Il s'agit d'un lymphome d'évolution très rapide, atteignant souvent les ganglions cervicaux, assez spécifique du jeune enfant en Afrique. Il doit être diagnostiqué et traité sans retard. Il est, dans ce contexte, régulièrement associé au virus EBV.

Les lymphomes folliculaires (20-25% des LNH) :

La prolifération envahit le ganglion sous forme de follicules tumoraux. La présentation est essentiellement ganglionnaire, et l'évolution est volontiers lente pendant plusieurs années.

Les autres lymphomes B à petites cellules (20-30% des LNH)

- Lymphomes MALT (5%-10%) : Infiltration lymphoïde associée aux muqueuses, ils touchent préférentiellement le tube digestif (estomac), le poumon, la thyroïde...pour les lymphomes de MALT du tube digestif, ils sont associés dans 90%a une infection chronique par l'Helicobacter pylori.
- Lymphomes lymphocytaires (5%-10%) : il s'agit de la forme ganglionnaire exclusive ou prédominante de cette maladie.
- Lymphomes de la zone marginale et les lymphomes de manteau : correspondent à d'autres entités ganglionnaires avec parfois atteinte sanguine et médullaire.

Tableau XXX : La classification de Kiel des LNH B 1988 [100].

	Lymphome B
Faible malignité « indolents »	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphocytaire - Leucémie lymphoïde chronique - Leucémie polylmphocytaire - Leucémie à tricholeucocytes - Lymphoplasmocytaire - Plasmocytaire - Centroblasto-centrocytique - Folliculaire+ /_ diffus - Diffus - Centrocytique.
Malignité élevée « agressifs »	<ul style="list-style-type: none"> - Centroblastique - Immunoblastique - Anaplasique - Anaplasique à grandes cellules (Ki-1) - Lymphome de Burkitt - Lymphoblastique

5.3. Facteurs pronostiques [114] :

- Des facteurs pronostiques liés à la maladie : Le type anatomopathologique, le stade Ann Arbor, localisations extra-ganglionnaires, taux sériques des LDH élevées, une anémie.
- Facteurs pronostiques liés au malade : Âge supérieur à 60 ans, atteinte de l'état général avec un score OMS supérieur à 2 (score OMS : 0= absence de symptôme, 1=sujet symptomatique mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale, 2= Sujet alité moins de 50% de la journée, 3= Sujet alité plus de 50% de la journée, 4= Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens), présence de signes généraux, comorbidité associée.

Ces critères sont évolutifs dans le temps et appelés à être modifiés avec l'évolution des traitements.

Ils sont regroupés en index pronostiques internationaux : IPI et FLIPI. (Annexe 6)

6. Traitement et évolution [113, 115, 116, 117,118] :

L'objectif du traitement est d'obtenir une rémission complète. Lorsque cela n'est pas possible, le traitement permet au moins de réduire le volume du lymphome afin de freiner la progression de la maladie et d'en réduire les désagréments.

La chimiothérapie est la base du traitement des lymphomes non hodgkiniens, sous forme essentiellement de poly chimiothérapie par voie veineuse.

Durant près de trois décennies, le protocole CHOP [116] a été le gold-standard de la chimiothérapie à la fois en raison des résultats rapportés par Fisher et al [139] mais également pour des raisons pratiques, le CHOP étant plus économique et plus facile d'utilisation.

L'introduction des anticorps monoclonaux et plus particulièrement du l'anti-CD20 dans l'arsenal thérapeutique des lymphomes B a sensiblement modifié la prise en charge thérapeutique des patients, et a permis des progrès majeurs en améliorant de 15% environ les taux de rémission complète et de survie à long terme.

R-CHOP : Ce protocole comprend l'administration de 5 médicaments.

MABTHERA (Rituximab) (375mg/m²) + Endoxan (750 mg/m²) + Adriblastine (50 mg/m²) + Vincristine (1,4 mg/m²) +Corticoïdes (40-60mg/m² × 5 jours) réalisé tous les 21 jours.

Tableau XXXI : Le protocole R-CHOP [116]

Composition	Posologie	Voie d'administration	Jour D'administration
Mabthera (Rituximab*)	375mg/m ²	IVL	J1
Vincristine (Oncovin*)	1,4 mg/m ²	IVL	J1
Cyclophosphamide (Endoxan*)	750 mg/m ²	IVL=1 heure	J1
Doxorubicine (Adriblastine*)	50 mg/m ²	IVL=1 heure	J1
Prednisolone	40-60 mg/m ²	PO	J1-J5

Dans notre série, tous nos patients ont été traité par le protocole R-CHOP, ce qui s'accorde avec la littérature, puisque le R-CHOP est un protocole de référence et il est le plus communément utilisé.

Le schéma thérapeutique général des rechutes ne s'est que peu modifié dans les dernières années. Il comprend un traitement de rattrapage (Immuno-polychimiothérapie de rattrapage est généralement a base de sels de Platine, Cytarabine haute dose, avec éventuellement de l'Etoposide, selon les protocoles : R-DHAP (Rituximab- Dexamethasone - Aracytine :Cytarabine haute dose-CisPlatine), R-DHAOx (Rituximab-Dexamethasone - Aracytine :Cytarabine haute dose-OxaliPlatine),ou R-ICE (Rituximab, Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide), suivi chez les malades chimio-sensibles, d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les sujets dont l'âge physiologique leur permet de la tolérer. Cette stratégie a été le résultat de l'étude randomisée PARMA comparant chimiothérapie suivie ou non d'autogreffe.

Le LySA (Lymphoma Study Association) a récemment intégré la notion de réponse métabolique précoce pour sélectionner les patients éligibles pour une autogreffe

La surveillance après traitement des lymphomes non hodgkiniens répond au triple besoin : la prise en charge des complications de la chimiothérapie à court terme, de diagnostic précoce d'une rechute et de dépistage d'une éventuelle complication tardive du traitement.

Dans notre série, parmi les 16 patients qui sont surveillés, la rémission complète (la disparition de plus de 75% des signes fonctionnels, physiques, biologiques et radiologiques de la maladie pendant au moins un mois [9]) est obtenue chez 10 malades, la rémission partielle (diminution comprise entre 50 et 75% de toutes les lésions mesurables par les examens cliniques et ou radiologiques et sans développement de nouvelles lésions[9]) est obtenue chez 4 malades, alors qu'une rechute a été révélée chez 2 patients. Les 2 patients ont été mis sous traitement de 2eme lignes selon le protocole : Rituximab - Dexamethasone-Cytarabine-Oxaliplatine : R-DHAOx [10,11], les 2 cas sont décédés.

VI. La leucémie lymphoïde chronique:

1. Epidémiologie :

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une prolifération lymphoïde monoclonale, responsable d'une infiltration médullaire, sanguine, parfois ganglionnaire constitué de lymphocytes matures de morphologie normale et de phénotypes B, en particulier chez le sujet âgé.

La LLC est la leucémie la plus fréquente avec, en France, une projection d'incidence standardisée à la population mondiale estimée en 2010 à 3,5 pour 100000 habitants chez l'homme et 1,6 pour 100 000 chez la femme [120].

1.1. Age :

La prévalence de la LLC augmente avec l'âge avec une médiane d'âge de 65 ans (moins de 10% des patients ont moins de 40 ans) au moment du diagnostic et un tiers des patients ayant moins de 55 ans [119]. La même moyenne d'âge a été retrouvée chez nos patients avec des extrêmes allant de 45 à 78 ans.

1.2. Sexe :

Notre étude est en faveur d'une prédominance masculine soit 85.7% contre 14.3% chez la femme avec un sexe ratio de 5.9. Cette prédominance a été déjà décrite dans la littérature, avec une fréquence chez l'homme de 65% contre 35% chez la femme [124].

2. Circonstances de découverte [121,122] :

Les circonstances de découverte peuvent être cliniques ou biologiques :

Cliniquement, la maladie peut se manifester par des adénopathies superficielles (chez 80% des cas), mobiles, fermes, indolores et symétriques, de volume variable, non inflammatoires et apparues lentement, une splénomégalie modérée et rarement une hépatomégalie.

Elle peut être révélée dans certains cas, par des complications infectieuses à répétition (zona, pneumopathie). Beaucoup plus rarement, la découverte de la maladie peut se faire par des complications hématologiques (anémie hémolytique auto-immune).

Il existe probablement des formes asymptomatiques de LLC, chez l'adulte normal, la fréquence de ces formes est de 3,5%, avec un risque de progression en LLC symptomatique estimé à 1% par an [146]. Elles sont détectées dans 13,5% des cas chez les membres de familles avec des formes familiales de LLC [122].

Nos résultats sont parfaitement conformes à ces données, nous avons noté une prédominance marquante des formes à révélation organomégalytique (71.4% des cas révélés par des adénopathies superficielles, isolées chez 57.1% des patients (4 cas) et associées à une splénomégalie chez 5% des patients, soit 1 cas).

Parfois, c'est la biologie réalisée au cours d'un hémogramme systématique, qui révèle une hyperlymphocytose sanguine, ceci est rejoint également par nos résultats, puisque dans deux cas, soit 28.6% de nos malades, une lymphocytose sanguine supérieure à $5 \times 10^9/l$ au cours d'un hémogramme systématique a permis de révéler la maladie.



Figure 28 : Signes cliniques de la LLC : polyadénopathie cervicale à gauche, polyadénopathie axillaire à droite. Service d'hématologie clinique centre hospitalier LYON SUD [121].

3. Examens complémentaires :

3.1. Examens biologiques :

- Hémogramme [3, 7,121]

a. Numération formule sanguine:

Examen essentiel dans le cheminement du diagnostic de LLC, il montre des anomalies portant sur la lignée lymphoïde ou sur toutes les lignées.

Lignée lymphoïde

Il existe de façon constante une hyperlymphocytose sanguine. Classiquement $> 5 \times 10^9/L$ [144], cette hyperlymphocytose est indispensable au diagnostic, elle est variable et peut atteindre parfois des valeurs très élevées ($> 200 \times 10^9/l$),

Polynucléaires neutrophiles

Le chiffre des PNN est en général normal. Une neutropénie peut être observée en phase terminale de la maladie ou être secondaire à une chimiothérapie.

Lignée érythrocytaire

Le taux d'Hémoglobine peut être normal. On peut retrouver une anémie normochrome normocytaire arégénérative qui peut être due à l'infiltration médullaire ou une anémie normo ou légèrement macrocytaire régénérative secondaire à une Anémie Hémolytique Auto Immune (AHAI).

Lignée plaquettaire

Comme pour le taux d'hémoglobine, le taux de plaquettes peut être normal, ou diminué soit suite à un mécanisme central (l'infiltration médullaire ou envahissement) ou un mécanisme périphérique (auto-immun).

L'anémie et la thrombopénie sont prises en compte dans toutes les classifications pronostiques et sont considérées comme une indication à débiter un traitement.

b. L'examen du frottis sanguin :

Précise la morphologie des cellules lymphoïdes sanguines et permet de quantifier les ombres de Gümprecht. Dans la majorité des cas de LLC, la morphologie des cellules circulantes est typique et conforme aux critères établis par le FAB [3] :

- **LLC TYPIQUE** : Un monomorphisme cellulaire avec des cellules lymphoïdes de petite taille, Le noyau et le cytoplasme ont un profil régulier, même si de petites irrégularités nucléaires peuvent communément se voir. Le cytoplasme est homogène, faiblement basophile et dépourvu de granulations. Le rapport nucléocytoplasmique est élevé.

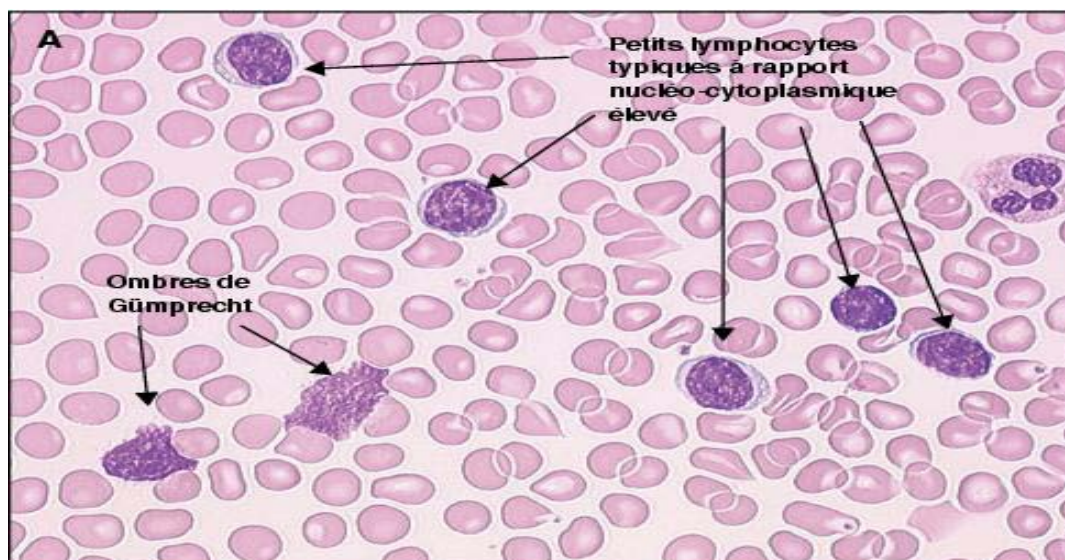
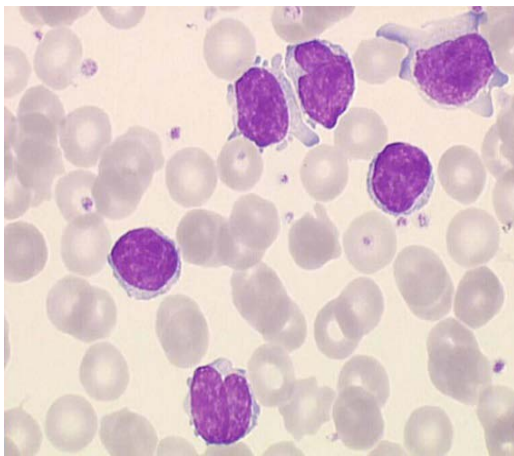


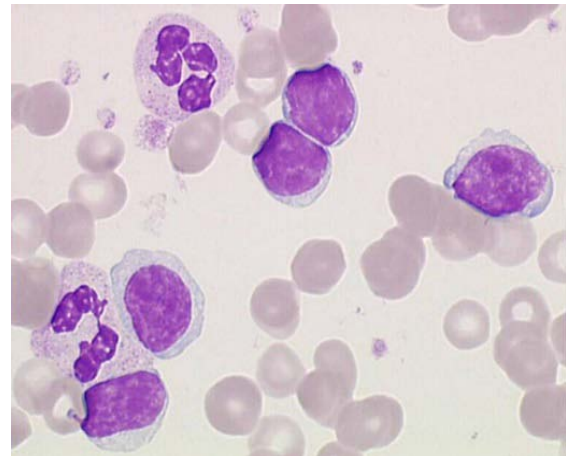
Figure 29: Frottis sanguin montrant des petits lymphocytes typiques de la LLC et présence d'ombres de Gümprecht [124]

- **Les ombres de Gümprecht** : Sont des cellules lymphoïdes « cassées », avec un cytoplasme non intact et une membrane nucléaire interrompue. La formation des ombres est inversement corrélée à l'expression de vimentine, une protéine du cytosquelette essentielle pour la rigidité et l'intégrité du lymphocyte [7]. Elles sont en moyenne quantitativement plus nombreuses dans les LLC typiques par rapport aux LLC atypiques et aux non LLC.

- **LLC atypique** : La classification FAB [3] définit les différents types de LLC atypiques, dont la caractéristique commune est la perte du monomorphisme cellulaire :
 - La LLC/PL qui est définie par la présence d'un mélange de petits lymphocytes matures et de prolymphocytes. Les prolymphocytes représentent plus de 10% mais moins de 55% de l'ensemble des cellules lymphoïdes sanguines examinées. Un contingent de prolymphocytes supérieur à 55% définit la leucémie à prolymphocytes.
 - LLC mixte : qui se caractérise par la présence de petits et de grands lymphocytes associés à des prolymphocytes, dont le pourcentage reste inférieur à 10%. Il existe aussi des cellules clivées, des cellules lympho-plasmocytaires voire quelques cellules binucléées.



LLC morphologiquement atypique



LLC mixte à petits et grands lymphocytes

Figure 30: Variante de la LLC [151]

- Immunophénotypage [126, 127,128] :

L'immunophénotypage consiste à étudier les molécules (ou marqueurs) présents à la surface des lymphocytes. Cet examen permet d'affirmer le diagnostic de la LLC.

Les cellules lymphoïdes matures sont identifiables phénotypiquement par l'expression de CD19, CD20, CD5, CD23 et l'immunoglobuline (Ig) de surface, restreintes à l'expression d'une

**Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques « B » à l'Hôpital Militaire « AVICENNE » de Marrakech
à propos de 40 cas et revue de la littérature.**

seule chaîne légère kappa ou lambda. Typiquement, l'expression de CD20 et des Ig de surface est faible (score de Matute \geq 4) [126].

Le phénotype CD23+, CD25+, CD69+, CD71+, CD38+, Zap 70+, CD22-/dim, FcγRIIb-/dim, CD79b-/dim, IgD-/dim est celui d'un lymphocyte B stimulé par l'antigène, avec en particulier, l'expression constante du marqueur B mémoire CD27 [127].

La classification immunologique est basée sur le score RMH (Royal Marsden Hospital) ou score de Matutes [126], basé sur l'expression de cinq marqueurs avec une valeur de 1 attribuée en cas d'expression faible des immunoglobulines de surface, d'expression faible ou négative du CD22, d'expression positive du CD5 et du CD23 et enfin d'une expression négative du FMC7.

Modifié ultérieurement par Moreau et al [128], l'utilisation du CD79b remplace le CD22 permettant de mieux distinguer la leucémie lymphoïde chronique des autres SLPC.

Ce score est à 5 ou 4 dans la LLC. Inférieur à trois, il ne faut pas hésiter à discuter le diagnostic de LLC est proposer des investigations plus poussées : examens histologiques et génétiques [126,127].

Tableau XXXII : Score de Matutes [126].

Antigène	Attribuer 1 point si	Attribuer 0 point si
CD 5	Positif	Négatif
CD 23	Positif	Négatif
CD 22/CD79b	Faiblement exprimé ou négatif	Fortement exprimé
FMC 7	Négatif	Positif
Ig de surface monotypique	Faiblement exprimé	Fortement exprimé

- Myélogramme [121] :

Le myélogramme montre une infiltration médullaire par des Lc représentant plus de 30% des cellules nucléées au sein d'une moelle riche.

Il n'est pas systématique au diagnostic. Il n'est réalisé que si la LLC est évolutive ou s'il existe un doute diagnostique, ainsi qu'une suspicion d'une thrombopénie périphérique peut le justifier. Ceci était le cas pour 1 de nos patients, soit 14.3% qui a bénéficié d'un myélogramme, qui a montré conformément à la littérature, une infiltration lymphocytaire de 30% à 91%, avec diminution quantitative des autres lignées.

4. Critères diagnostiques [129] :

En 1996, le « National Cancer Institute–sponsored Working Group » (NCI–WG) a publié des directives pour le diagnostic et le traitement de LLC [148]. Les avancées de ces dernières années ont incité les experts internationaux à réviser les directives publiées par le NCIWG en 1996 à l'occasion de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia en 2008 (IWCLL) [129].

Dans cette version révisée, les critères du diagnostic de la LLC se sont modifiés et nécessitent la présence combinée de trois critères [129] :

- ✓ Une lymphocytose sanguine B supérieure $5 \times 10^9/L$
- ✓ La persistance de la lymphocytose plus de trois 3 mois,
- ✓ La présence de cellules lymphoïdes d'aspect mature de petite taille avec une chromatine mottée à l'examen du frottis sanguin coloré au MGG.

5. Classification pronostique [129,130,131].

- Classification anatomo–pathologique :

Au terme de l'examen clinique et des examens paracliniques qui ont permis de poser le diagnostic positif de LLC, le patient est classé selon la classification de **BINET** ou celle de **RAI** qui ont la même valeur pronostique. Elles sont basées sur le nombre de sites ganglionnaire atteint (La splénomégalie étant considérée comme un site ganglionnaire dans la classification de Binet), le taux d'hémoglobine et le taux de plaquettes.

Tableau XXXIII: Classification de RAI [131] :

Stade 0	Lymphocytose sanguine et médullaire isolées Sans adénopathies ni splénomégalie
Stade 1	Stade 0 (hyperleucocytose) et adénopathies sans splénomégalie ni hépatomégalie
Stade 2	Stade 0 et splénomégalie et/ou adénopathies et/ou hépatomégalie
Stade 3	Stade 0 et anémie (Hb<11g/dl) qu'il y ait ou non Adénopathies ou splénomégalie ou hépatomégalie
Stade 4	Stade 0 et thrombopénie (Pla<100.000/mm ³) qu'il y ait ou non adénopathies ou splénomégalie ou hépatomégalie.

Tableau XXXIV: Classification de BINET [130] :

Stade A	Hb≥10g/dl et Pla< 100.000/mm ³ < 3 aires ganglionnaires palpables.
Stade B	Hb≥10g/dl et Pla< 100.000/mm ³ 3 aires ganglionnaires palpables ou plus.
Stade C	Hb< 10 g/dl ou Pla< 100.000/mm ³

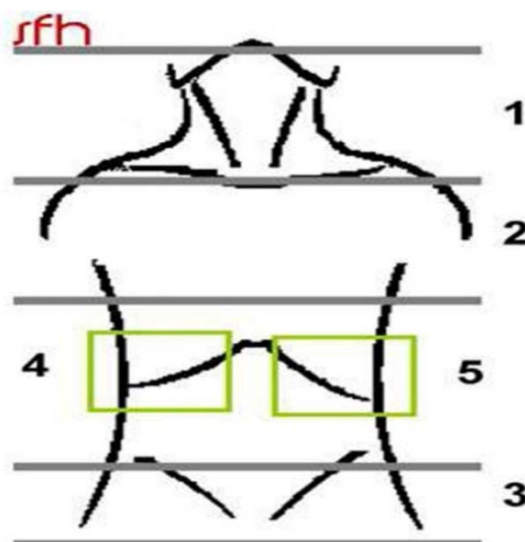


Figure 31: Classification de BINET selon la société française d'hématologie [130].

- Au moment du diagnostic la majorité des patients sont au stade A de la maladie, Ceci était le cas pour nos patients, 57.1% de nos patients étaient au stade A de la maladie.

- **Nouveaux facteurs du pronostic :**

Plus récemment, de nombreux nouveaux facteurs du pronostic ont été décrits : certains ont été largement étudiés et leur impact positif ou péjoratif sur le pronostic est bien connu : d'autres sont moins bien évalués et la confirmation de leur valeur pronostiques par des investigations complémentaires reste nécessaire :

- Temps de doublement de la lymphocytose sanguine,
- Délétion ou non du 17p13 ou délétion 11q22-q23
- Détermination du profil muté ou non des gènes des immunoglobulines.
- La présence de marqueurs de prolifération (CD23 soluble sérique, Thymidine kinase)

Autres facteurs pronostiques en cours de validation :

- Longueur des télomères.
- Expression de la télomérase.
- mRNA de AID (Activation-Inducted cytidine Deaminase).
- expression de la lipoprotéine lipase A.
- Marqueurs sériques : Thrombopoétine ...

6. Traitement et évolution [121, 123, 132, 133,135] :

Le traitement de la LLC n'a pas constitué pendant longtemps un pôle d'intérêt pour les équipes médicales du fait de la fréquence des formes bénignes, et de l'âge avancé des patients. La meilleure caractérisation de l'affection, tant sur le plan diagnostique que pronostique ainsi que la découverte d'agents thérapeutiques nouveaux, ont permis des études comparées et des indications mieux précisées.

Les indications thérapeutiques dépendent essentiellement du stade de la maladie.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques « B » à l'Hôpital Militaire « AVICENNE » de Marrakech à propos de 40 cas et revue de la littérature.

L'abstention thérapeutique avec une surveillance clinico-biologique est la règle du traitement de la maladie en stade initial (stade A), le recours à la chimiothérapie est prescrite uniquement lorsque la maladie se situe à un stade plus évolué (stade B et C) en association avec les anticorps monoclonaux.

Tableau XXXV : Indications de traitement de la LLC dans la pratique générale [138].

Stade ou activité de la maladie		Traitement indiqué
BINET	RAI	
Stade A	Stade 0	Non
Stade B	Stade 1 Stade 2	Possible
Stade C	Stade 3 Stade 4	Oui
Maladie active/évolutive, quel que soit le stade		Oui
Maladie inactive ou non progressive		Non

Tableau XXXVI: Maladie active selon l'IWCLL 2007 [138].

Signes d'insuffisance médullaire évolutive: apparition ou aggravation d'une anémie et/ou d'une thrombopénie.
Splénomégalie massive (>6 cm en dessous du rebord costal) ou évolutive ou symptomatique.
Ganglions volumineux (>10 cm pour le diamètre le plus important) ou lymphadénopathie évolutive ou symptomatique.
Lymphocytose évolutive avec une augmentation >50% sur une période de deux mois ou temps de doublement des lymphocytes inférieur à six mois. La présence de facteurs contribuant à la lymphocytose ou à la lymphadénopathie, autres que la LLC (par ex. des infections), doit être exclue.
Anémie auto-immune et/ou thrombopénie répondant mal aux corticoïdes et à un autre traitement standard.
Au moins l'un des symptômes suivants liés à la maladie doit être présent: <ul style="list-style-type: none">• Perte de poids involontaire $\geq 10\%$ dans les six derniers mois.• Fatigue significative (indice de performance ECOG inférieur ou égal à 2; incapacité à travailler ou à réaliser les activités habituelles).• Fièvre supérieure à 38 °C pendant deux semaines sans autre signe d'infection.• Sueurs nocturnes pendant plus d'un mois sans signe d'infection.

Le choix du traitement dépend des caractéristiques de la LLC : son stade, son degré d'évolutivité de la présence ou non d'une altération moléculaire par exemple la délétion* 17p (élément pronostic important), et discuté au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Le Chlorambucil (CHLORAMINOPHÈNE) a été longtemps le traitement le plus utilisé. Il est aujourd'hui déclassé (sauf chez le sujet très âgé).

Le protocole Rituximab Fludarabine Cyclophosphamide (RFC) proposé sur des résultats de synergie in vitro et sur les résultats cliniques des associations Rituximab/Fludarabine, d'une part, et Fludarabine/Cyclophosphamide, d'autre part, a donné les meilleurs résultats thérapeutiques Observés.

Actuellement, le protocole RCF est considéré le gold standard du traitement de la LLC quand le traitement est indiqué (tableaux : XXXV, XXXVI).

Tableau XXXVII : Résultats des études randomisées comparant un traitement par Fludarabine seule à l'association Fludarabine/cyclophosphamide en première ligne thérapeutique [134]

Études	CR (%)		OR (%)		PFS (mois)	
	F	FC	F	FC	F	FC
Eichhorst 2006 [133] n = 375	6.7 p < 0,001	23	82.9 p = 0,001	94.5	20 p = 0,001	48
Flinn 2007 [134] n = 278	4.6 p < 0,0001	23.4	59.5 p = 0,013	74.3	19.2 p = 0,0001	31.6
Catovsky 2007 [135] n = 390	15 p < 0,0001	38	80 p < 0,0001	95	23 p < 0,00005	43

F : Fludarabine seule ;

FC : Fludarabine + Cyclophosphamide ;

CR : Réponse complète selon le NCI ;

OR : Réponse globale ; PFS : survie sans progression.

Dans notre série, la majorité de nos patients (57.1%) était au stade A de la maladie, conformément à la littérature, l'abstention thérapeutique avec la surveillance clinico-biologique était la règle, le reste de nos patients (42.9%) ont reçu un traitement à base de chimiothérapie (mono et poly chimiothérapie).

Les patients atteints de LLC ont une médiane de survie qui peut aller jusqu'à 15 ans pour les stades A. Elle chute à moins de 3 ans pour les patients en stade C.

La surveillance des patients consiste à évaluer la réponse au traitement et à déceler une progression éventuelle.

L'évaluation de la réponse doit avoir lieu au moins deux mois après la fin du traitement.

Les recommandations de l'IWCLL 2007 comportaient un certain nombre de modifications par rapport aux directives publiées par le NCI-WG en 1996 [121,123] (tableau XXXVIII).

Tableau XXXVIII: Définition de la réponse au traitement pour les patients atteints de LLC [138].

Paramètres	CR*	PR*	PD*
Charge tumorale			
Lymphadénopathie Hépatomégalie Splénomégalie Lymphocytes sanguins	Aucun > 1.5 Absence Absence < 4G/L	Diminution \geq 50% par rapport à la situation initiale	Augmentation \geq 50% par rapport à la situation initiale
Moelle osseuse	Normocellulaire <30% de lymphocytes Aucun nodule de lymphocytes B	Diminution \geq 50% par rapport à la situation initiale ou nodule de lymphocytes B	
Fonctionnement de la moelle osseuse			
Nombre de plaquettes	>100G/L	> 100G/L ou 50% de plus par rapport à la situation initiale	Réduction \geq 50% par rapport à la situation initiale due à la LLC
Hémoglobines	> 110g/l	>100g/l ou 50% de plus par rapport à la situation initiale	Réduction \geq 20% par rapport à la situation initiale due à la LLC
Neutrophiles	> 1.5 G/L	> 1.5 G/L ou 50% de plus par rapport à la situation initiale	

CR* (**rémission complète**): tous les critères doivent être satisfaits et les patients ne doivent pas présenter de symptômes constitutionnels liés à la maladie , PR* (**rémission partielle**): au moins deux des critères relatifs à la charge tumorale et l'un des critères relatifs au fonctionnement de la moelle osseuse doivent être satisfaits, on parle de **maladie stable** (SD) en l'absence de **maladie évolutive** (PD) et d'obtention d'au moins une PR , PD: au moins l'un des critères susmentionnés doit être satisfait.

Dans notre étude, tous nos patients qui ont été traité par chimiothérapie, ont présenté des remissions.

VII. Autres SLPC B :

1. Maladie de Waldenström [139] :

1.1. Épidémiologie :

La maladie de Waldenström (MW) est caractérisée par une infiltration médullaire par des cellules lympho-plasmocytaires et la sécrétion d'une IgM monoclonale. (Alors que **Le lymphome lympho-plasmocytaire** est un lymphome non hodgkinien (LNH) rare à cellules B matures caractérisé par la présence de cellules lympho-plasmocytaires dans la moelle osseuse sans présence d'une protéine IgM monoclonale)

Son incidence est faible, de l'ordre de 3,4 cas par million d'habitants chez l'homme et 1,7 cas chez la femme. C'est une pathologie du sujet âgé, avec un âge médian de 63 ans au diagnostic. Seulement 1% des patients ont moins de 40 ans. Le sex-ratio H/F est de 2.

1.2. Circonstances de découverte :

Signes hématologiques :

- ❖ Splénomégalie : fréquente, se voit dans plus que 50% cas.
- ❖ Adénopathies rarement volumineuses, localisées souvent à une seule aire ganglionnaire.
- ❖ Manifestations hémorragiques (30 – 50% cas) Siégeant au niveau : muqueux (rétine, bouche), cutané, liées à une anomalie de l'hémostase primaire.

Syndrome d'hyperviscosité sanguine :

- ❖ Fréquente mais non constante
- ❖ Se manifestant par des signes neuro-sensoriels : Céphalées, vertiges, acouphènes, scotomes, chute de l'acuité visuelle, d'où l'intérêt d'un Fond d'œil à la recherche : d'un courant granuleux, d'une thrombose de l'artère centrale de la rétine (ACR)

Autres signes :

- ❖ Localisations digestives rares : Gastrite ulcérée, tuméfaction...

- ❖ Manifestations liées à la fonction de l'IgM : Atteinte neurologique périphérique (Polynévrite sensitivo-motrice Anti-Glycoprotéine de la myéline), Hémolyse Auto-immune, Syndrome de Raynaud.
- ❖ Pas d'AEG, pas de douleurs osseuses.

1.3. Examens complémentaires :

Examens biologiques :

- **Hémogramme :**

- Globules blancs : 4000 à 15000/mm³ ; lymphocytose inconstante (30% des cas), et modérée.
- Plaquettes normales ou abaissées (Purpura Thrombopénique Idiopathique).
- Anémie fréquente : normocytaire normochrome arégénérative ; hémodilution secondaire, insuffisance médullaire (stade évolué).

- **VS :**

Accélérée, habituellement > 70 – 100 mm à la 1ère heure.

- **Electrophorèse des protides :**

Sur le tracé électrophorétique, on obtient un pic à base étroite dans la région des gammaglobulines, évoquant une gammopathie monoclonale,

- **L'immunofixation «IEF » :**

Présence d'une chaîne lourde μ associée à une chaîne légère kappa ou lambda.

- **Dosage pondéral des Ig :**

Montre un taux élevé de l'IgM > 5g/L (dans 60% des cas inférieur à 30 g/l, Ig G et Ig A sont souvent normales.

- **Myélogramme:**

Est indispensables au diagnostic, il objective :

Moelle riche, Infiltration lymphoïde polymorphe représentant 20 à 60% (voire plus) du total cellulaire, avec mélange de lymphocytes, lympho-plasmocytes, et souvent d'un petit nombre de plasmocytes.

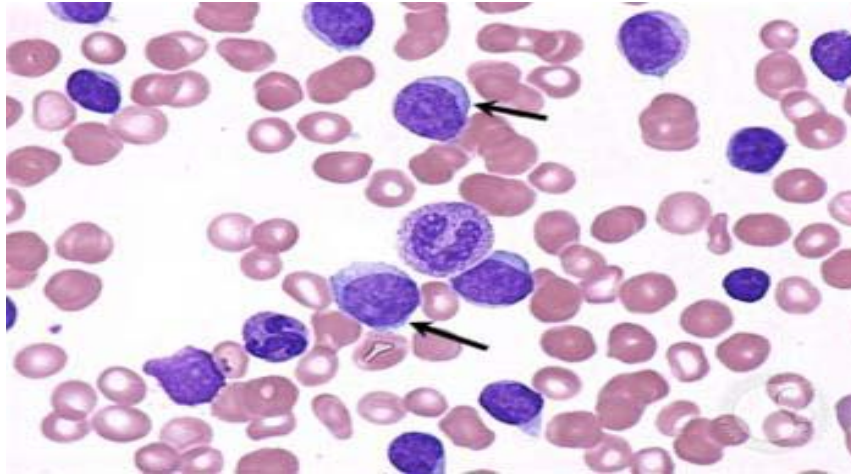


Figure 32: Frottis sanguin montrant la maladie de Waldenström [139].

1.4. Critères de diagnostic :

- Les critères diagnostiques définis lors du deuxième Workshop sur la Maladie de Waldenström sont les suivants:
 - IgM monoclonale sérique quelle que soit sa concentration.
 - Infiltration au myélogramme par des petits lymphocytes avec différenciation plasmocytaire,
 - Infiltration souvent diffuse à la biopsie médullaire,
 - Phénotype des cellules tumorales : IgM+, CD5-/+ , C10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, FMC7+, CD103-

1.5. Traitement :

- Prise en charge des formes asymptomatiques :

En l'absence d'un ou plusieurs des critères suivants, l'abstention thérapeutique est la règle.

Les critères pour initier un traitement sont :

- La présence de signes généraux (sueurs, fièvre, altération de l'état général)
- Une activité délétère de l'IgM (syndrome d'hyperviscosité, cryoglobulinémie, neuropathie périphérique sévère, maladie des agglutinines froides, amylose AL, etc.)
- Une anémie <10g/l et/ou des plaquettes <100. 10 9g/l
- Une masse tumorale importante.

– Traitement des formes symptomatiques :

Les recommandations sont difficiles car il n'existe que 2 études randomisées.

➤ Les plasmaphères constituent un moyen de réduire rapidement le taux d'IgM mais ne représentent pas un traitement de fond de l'hémopathie.

➤ Les médicaments efficaces sont les suivants :

- ❖ Le Chlorambucil permet d'obtenir une réponse chez 50% à 70% des patients. La durée du traitement est au maximum de 18 mois. L'adjonction de corticoïdes est inutile en l'absence de cytopénies auto immunes.
- ❖ Les Polychimiothérapies (COP : Cyclophosphamide+Vincristine+Prednisolone, CHOP, etc...) ne semblent pas supérieures au Chlorambucil en termes de réponses mais aucune conclusion n'est possible en l'absence d'essais randomisés.
- ❖ La Fludarabine ou la Cladribine permettent d'obtenir entre 38 et 80% de réponses avec une durée de réponse de 13 à 36 mois. Certaines études font cependant suspecter un risque accru de leucémie aiguë ou de myélodysplasie, voire de transformation histologique chez les patients traités par Fludarabine.
- ❖ Le Rituximab induit entre 30 et 50% de réponses avec une durée de réponse de 7 à 27 mois. Un syndrome de remontée paradoxale et transitoire du composant monoclonal (flare syndrome) a été rapporté avec l'emploi de Rituximab, surtout en monothérapie.

Dans notre étude, aucun cas n'a été rapporté.

2. Leucémie Prolymphocytaire B [140] :

2.5. Epidémiologie :

La LPL-B représente moins de 1% des syndromes lymphoprolifératifs chroniques B. Selon Matutes la LPL-B survient presque toujours de façon sporadique, exceptionnellement avant 50 ans, avec une moyenne d'âge de 69-72 ans et une prédominance masculine.

2.6. Circonstances de découverte :

Les patients présentent classiquement une splénomégalie palpable (plus de 80% des cas), avec peu ou pas d'adénopathie.

La LPL-B peut être révélée aussi par des anomalies biologiques. Les raisons pour lesquelles un hémogramme peut être demandé parfois devant un signe clinique précis (pâleur, hémorragie, fièvre inexplicée, adénopathie ou splénomégalie...), ou souvent dans le cadre du bilan systématique d'un état pathologique.

2.7. Examens complémentaires :

a. Examens biologiques :

- **L'hémogramme :**

Objective Une hyperlymphocytose sanguine majeure (supérieure à $100 \times 10^9/l$ chez 75% des cas), rapidement croissante.

Une anémie et /ou une thrombopénie peuvent être retrouvée.

Le frottis sanguin montre des prolymphocytes B de taille moyenne à grande, représentant au moins 55% des cellules lymphoïdes, à rapport nucléocytoplasmique modéré, le cytoplasme légèrement basophile, le noyau rond parfois excentré, la chromatine bien que mottée est plus fine que celle du petit lymphocyte. La principale caractéristique est la présence d'un volumineux nucléole à limite très nette, localisé au centre du noyau.

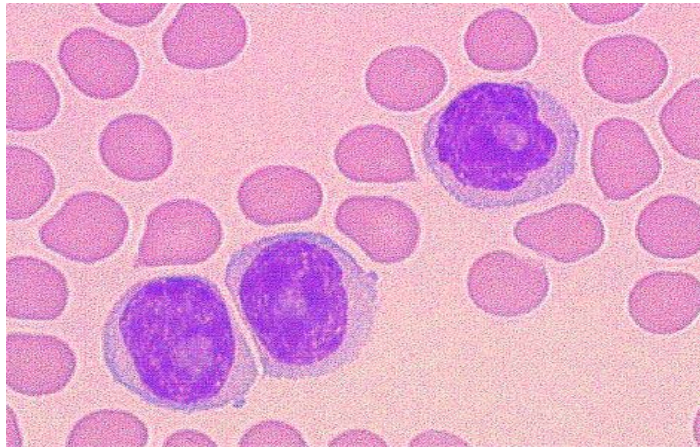


Figure 33 : Aspect morphologique de la leucémie pro-lymphocytaire B [141].

- **Le myélogramme :**

N'est pas indispensable au diagnostic. L'hyperlymphocytose est supérieure à 30% dont plus de 55% sont des prolymphocytes dont l'aspect morphologique est identique à ceux du sang périphérique.

- **L'immunophénotypage :**

Montre une forte intensité des immunoglobulines de surface IgM et IgD, une positivité du CD19, CD20, CD22, CD79a et b, FMC7. Le CD23 est classiquement absent, et le CD5 est exprimé chez 30 à 65% des cas selon les études, Il n'existe donc pas de profil immunologique spécifique.

b. Examens histologiques :

L'examen histologique de la moelle osseuse n'est pas réalisé de façon systématique. Elle est généralement infiltrée de façon diffuse par des prolymphocytes dont l'aspect morphologique est identique à ceux du sang périphérique.

2.8. Traitement :

Il n'existe pas à l'heure actuelle de protocole spécifique pour les LPL-B. Les formes indolentes sont suivies sans traitement, les autres formes sont prises en charge comme des formes graves de LLC : chimiothérapie (Fludarabine), immunothérapie (Alemtuzumab), Greffe de cellules souches hématopoïétiques (autogreffe / allogreffe).

Dans notre série, aucun cas de leucémie Prolymphocytaire B n'a été trouvé.

3. Leucémie à Tricholeucocytes [142] :

3.5. Epidémiologie :

La HCL est une leucémie chronique des lymphocytes B très rare, ne faisant que 2-3% de toutes les leucémies de l'adulte. Les hommes sont quatre fois plus souvent atteints que les femmes. L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 52 ans.

3.6. Circonstances de découverte :

La LT est observée plus fréquemment chez l'homme à partir de la cinquième décennie.

Elle est caractérisée par la présence d'une splénomégalie dans trois cas sur quatre et l'absence habituelle d'adénopathie superficielle.

Les infections bactériennes, les tuberculoses responsables de fièvre prolongée sont plus rarement révélatrices. Il en est de même des manifestations hémorragiques ou des signes cliniques en rapport avec l'anémie. C'est souvent à l'occasion d'une asthénie ou d'un hémogramme demandé pour un bilan de santé, que sont découverts une neutropénie et/ou une monocytopenie.

3.7. Examens complémentaires :

- Hémogramme :

Montre une pancytopenie, parfois une neutropénie, une thrombopénie ou une anémie discrètement macrocytaire. La présence d'une monocytopenie contraste avec l'analyse des automates qui identifient les tricholeucocytes comme des monocytes.

L'examen du frottis sanguin montre la présence de cellules chevelues, de grande taille avec un cytoplasme étendu, faiblement et irrégulièrement basophile avec de fines projections cytoplasmiques.

Des inclusions cytoplasmiques «granulolamellaires», ayant l'aspect de bâtonnets discrètement basophiles à zone centrale claire, sont parfois détectées. Le rapport nucléocytoplasmique est bas et le noyau souvent excentré. Ovale ou arrondi, il peut être parfois réniforme.

La chromatine nucléaire a un aspect finement dispersé et le nucléole peu ou pas visible est de petite taille et souvent unique.

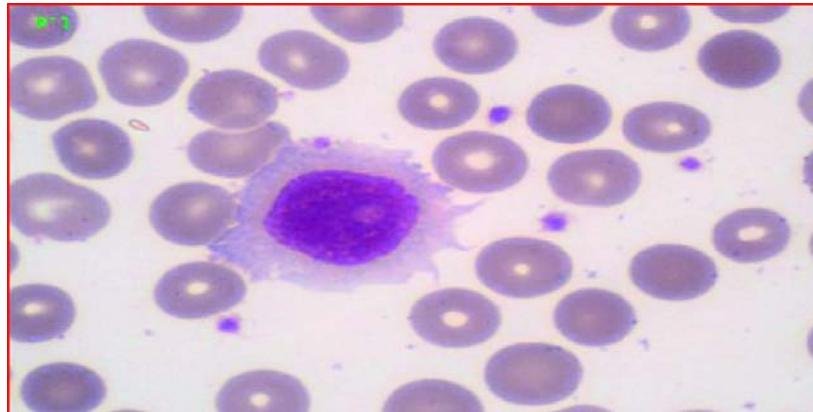


Figure 34 : Frottis sanguin montrant une leucémie à tricholeucocytes dans sa forme classique (Lymphocyte chevelue) [143]

- L'immunophénotypage :

Les tricholeucocytes sont des cellules B matures, exprimant fortement les immunoglobulines de surface (IgG3), CD19, CD20 (expression modérée à forte), CD22 (expression forte) mais n'expriment ni la molécule CD5 ni les molécules CD23 et CD24.

L'expression du CD27, un marqueur des cellules B mémoire, est négative. L'expression du CD10 est positive dans 10% des cas. L'expression du CD11c est forte et celle du CD25 modérée à intense. Les tricholeucocytes n'expriment pas BCL6, un marqueur du centre germinatif ni le CD38.

Quatre marqueurs sont utiles pour identifier les tricholeucocytes : le CD103, le DBA44, le CD123 et l'annexine A1.

3.8. Traitement :

Une attitude d'observation initiale sans traitement est possible.

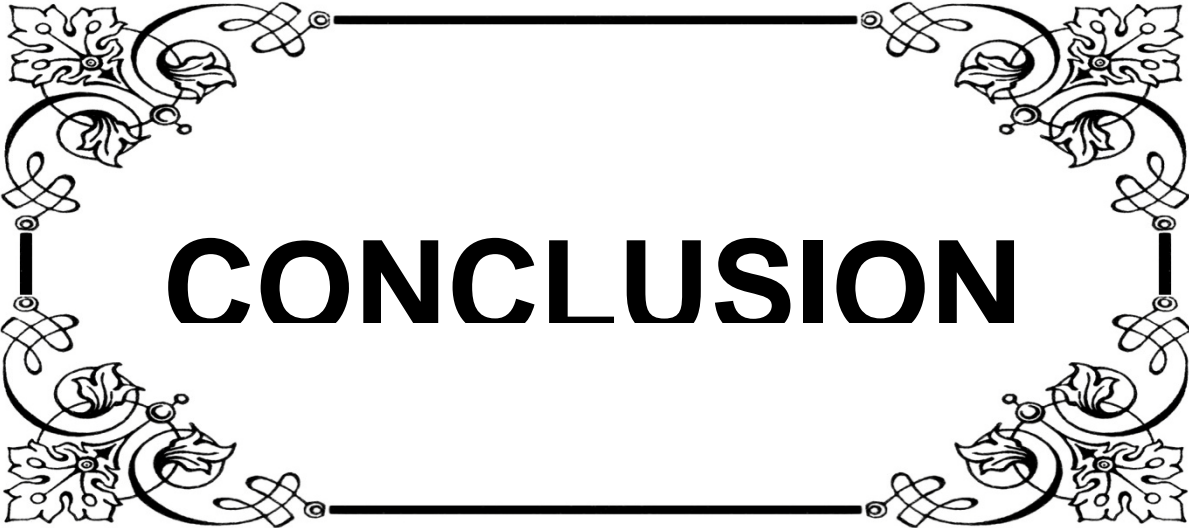
Les indications de traitement reconnues sont les infections à répétition, une neutropénie <1,5 G/l, anémie avec une Hb <12g/l, une thrombocytopénie <100 G/l.

La splénectomie était pendant longtemps la seule option thérapeutique envisageable, permettant une normalisation des valeurs de sang périphérique chez 50-70% des patients.

Un cycle de (2-Chlorodéoxyadénosine) 2-CDA est aujourd'hui considéré comme le traitement standard des HCL. L'interféron- α a été utilisé en 1984 pour la première fois et a détrôné la splénectomie. 70-80% des patients répondent au traitement à l'interféron- α , cependant une rémission complète à l'examen de la moelle est observée dans seulement 5% des cas.

A l'arrêt du traitement, une progression est observée chez la grande majorité des patients dans les 18-25 mois. La possibilité d'éradiquer les cellules tumorales par les analogues des purines suivis d'anticorps monoclonaux (notamment Rituximab) permettent d'espérer l'obtention de rémissions complètes prolongées, voire de guérison.

Dans notre série, aucun cas de leucémie à tricholeucocytes n'a été rapporté.



CONCLUSION

*L*es syndromes lymphoprolifératifs chroniques type B sont définis par une prolifération maligne sans blocage de maturation, touchant les cellules de la lignée lymphoïde (lymphocytes ou plasmocytes), qui peut être localisée au niveau de la moelle et du sang (Leucémie lymphoïde chronique), la moelle uniquement (Myélome Multiple) ou les organes lymphoïdes secondaires (lymphomes).

*A*u terme de notre étude rétrospective, incluant 40 cas de syndromes lymphoprolifératifs chroniques de type B diagnostiqués au sein de l'hôpital militaire « AVICENNE » de Marrakech sur une période de deux ans réalisé entre janvier 2014 et décembre 2016, nous pouvons conclure que ces hémopathies malignes touchent surtout les sujets jeunes plus de 40 ans, les deux sexes sont concernés avec une nette prédominance masculine.

*L*a similitude dans la présentation clinique et cytologique des différents SLPC B rend parfois le diagnostic positif difficile, d'où l'intérêt de rassembler ses syndromes pour une démarche diagnostique pluridisciplinaire.

*L*e diagnostic doit être évoqué devant des signes cliniques (Adénopathie unique ou multiple, manifestations osseuses, syndrome asthénique, Altération de l'état général.) et/ ou biologiques (une hyperlymphocytose sanguine excédant 5×10^9 g/l et persistante plus de trois mois, un pic monoclonal).

*S*es signes doivent inciter le biologiste à réaliser un frottis sanguin à la recherche d'anomalies cellulaires. Ceci peut conduire au diagnostic dans les cas faciles qui ne posent pas le problème de diagnostics différentiels. Dans la plupart des cas c'est l'immunophénotypage, et l'étude histopathologique qui apportent la certitude du diagnostic.

Les stratégies thérapeutiques ont évolué ces dernières années et font appel à une association chimiothérapie (analogues des purines associés ou non au cyclophosphamide) et immunothérapie (anticorps monoclonaux anti-CD20 et/ou antiCD52).

Les protocoles (VTD, VMP, R-CHOP, RCF...) restent les gold-standards de la chimiothérapie à la fois en raison des résultats rapportés par la littérature mais également pour des raisons pratiques étant plus économique et plus facile d'utilisation, sans oublié les traitements symptomatiques qui représentent un des piliers de la prise en charge des SLPC B (Biphosphonates.).

Les indications thérapeutiques doivent être prises en milieu spécialisé et en Réunion de concertation pluridisciplinaire, et nécessite une surveillance clinique, biologique, et radiologique des patients.



ANNEXES

Annexe 1 :

Hémogramme [144,145] :

Permet une analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang. Il consiste à :
Faire la numération des cellules sanguines circulantes dans 1 mm³ de sang, calculer les constantes hématimétriques, établir la formule leucocytaire et étudier la morphologie. C'est un Examen courant en pratique, simple, et peu coûteux.

Cet examen est réalisé sur sang veineux, prélevé sur anticoagulant EDTA. Lors du prélèvement, le tube doit être agité pour éviter la formation de micro-caillots.

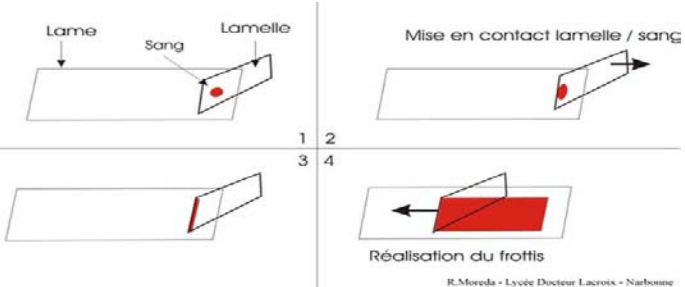
La numération et la formule sanguine sont maintenant réalisées sur des automates de façon suffisamment fiable. Cependant, ces appareils ne détectent pas les cellules dont la présence dans le sang est anormale (cellules malignes par exemple). En conséquence, en cas d'anomalie quantitative ou qualitative détectée par l'automate, une étude morphologique du frottis de sang est indispensable.

Annexe 2 :

Fiches techniques du frottis sanguin [146] :

Réalisation d'un frottis sanguin : La goutte de sang doit être étalée sur une lame porte-objet.

Protocole :

Etapas	Précisions
a. Homogénéiser le sang	<ul style="list-style-type: none"> - Manipuler délicatement. - Attendre quelques instants après l'agitation avant d'ouvrir
b. Ouvrir le tube	<ul style="list-style-type: none"> - Saisir le bouchon avec un papier, poser le bouchon sur le papier.
c. Déposer une goutte de sang à 1 cm de l'extrémité de la lame (1)	 <p>The diagram shows four numbered steps: 1. A drop of blood is placed on a slide. 2. A cover slip is brought into contact with the drop. 3. The cover slip is pulled to spread the drop. 4. The final spread of the smear is shown. Labels include 'Lame', 'Sang', 'Lamelle', and 'Mise en contact lamelle / sang'. The final step is labeled 'Réalisation du frottis' with a citation: 'R. Moreda - Lycée Docteur Lacroix - Narbonne'.</p>
d. Faire glisser la seconde lame à étalement inclinée de 45° vers la goutte de sang jusqu'à la toucher (2).	
e. Laisser s'étaler la goutte de sang le long de l'arête de la lame à étalement (3).	
f. Glisser la lame en tirant ou en poussant : tout le sang doit être étalé avant d'atteindre l'autre extrémité de la lame (4).	
g. Sécher le frottis par agitation dans l'air.	<ul style="list-style-type: none"> - Le séchage doit être rapide afin d'éviter que les cellules ne se rétractent
h. Marquer la lame au feutre, côté frottis.	

Coloration:

Au May-Grünwald Giemsa :

1. Fixation :

- Placer la lame du frottis sur un support horizontal au-dessus d'un bac de coloration.
- Verser sur la lame 15 gouttes de colorant May-Grünwaldpur de façon à recouvrir complètement le frottis. Laisser agir 3 minutes.

2. Coloration au May-Grünwald :

- Ajouter autant de gouttes d'eau neutre que de gouttes de colorant, le mélange est rapide.
- Laisser agir 2 minutes. (Préparer la dilution du Giemsa pendant ce temps.)
- Rejeter le colorant par un jet d'eau neutre.

3. Coloration au Giemsa :

- Préparer la dilution du Giemsa pendant les 3 minutes précédentes : pour cela introduire 20 cm³ d'eau neutre dans une éprouvette graduée, ajouter 30 gouttes de colorant de telle manière que celui-ci reste à la surface de l'eau neutre.
- Verser le contenu de l'éprouvette dans une boîte de Laveran. Dès que la lame est prête, mélanger en agitant doucement (le pouvoir colorant est maximum au moment du mélange).
- Déposer la lame (frottis en dessous) dans la boîte, laisser agir 20 minutes (Giemsa lent). Rincer sous un jet d'eau neutre.

4. Séchage :

- Laisser sécher la lame à l'air, en position inclinée, après avoir essuyé la face inférieure de la lame avec du papier filtre.
- Attendre au moins 5 minutes avant l'examen microscopique du frottis.

5. Résultats :

Noyaux sont colorés en rouge violet

Les cytoplasmes basophiles en bleu ciel à bleu foncé

Les cytoplasmes acidophiles en rose

Les cytoplasmes polychromatophiles en grisâtre avec des zones rosées et d'autres bleutées

Les granulations neutrophiles sont marron

Les granulations éosinophiles sont jaune orangées

Les granulations azurophiles sont violet pourpre

Les granulations basophiles sont violet foncées.

Analyse au microscope optique:

- Faible grossissement (obj.x10) permet d'apprécier la qualité du frottis
- Études Cytologiques : obj.x100 à l'immersion.

1. Aspect morphologique des lymphocytes :

- Taille des cellules
- Aspect du noyau
 - ❖ Forme irrégulière
 - ❖ Chromatine : dense ; fine ; en mottes
 - ❖ Présence ou non de nucléoles
- Aspect du cytoplasme
 - ❖ Abondance
 - ❖ Degré de basophilie
 - ❖ Régularité ou non des contours
 - ❖ Présence d'inclusions azurophiles

2. Caractère homogène ou hétérogène de la population lymphocytaire.

Annexe3 :

L'immunophénotypage [147]

L'immunophénotypage par cryométrie en flux (CMF) permet d'étudier à haut débit, par immunofluorescence, toute préparation cellulaire en suspension et en premier lieu le sang. Les antigènes exprimés par une cellule (« CD » : Cluster of Differentiation) permettent de la caractériser à l'aide d'anticorps couplés à des fluorochromes. Certaines structures cellulaires peuvent également être mises en évidence directement, sans anticorps.

L'immunophénotypage est le plus souvent réalisé sur un prélèvement sanguin mais peut l'être également sur la moelle osseuse, des liquides d'épanchements divers, sous réserve des contraintes de conservation des cellules dans ces divers milieux. L'échantillon est mis en contact avec un panel d'anticorps adapté à la pathologie recherchée, marqués par des fluorochromes.

La quantification des sous-populations lymphocytaires sanguines permet d'explorer l'immunité cellulaire, avec un décompte des cellules B (CD19+), T (CD3+), et NK (CD16+ et/ou CD56+).

La clonalité des cellules B est mise en évidence par un déséquilibre du ratio d'expression des chaînes légères d'immunoglobulines kappa et lambda (normalement de 2/3 kappa pour 1/3 lambda).

Les principaux Marqueurs de la Lignée lymphoïde B sont : CD19, CD20, CD22, chaînes d'immunoglobulines lourdes et légères.

Annexe 4 :

Myélogramme [148]

Le myélogramme consiste à la confection d'un étalement de suc médullaire sur lame de verre, puis à sa coloration. Les cellules médullaires ainsi fixées et colorées sont observées au microscope.

Le but de ce prélèvement est d'étudier la cytologie quantitativement et qualitativement des frottis médullaires réalisés après ponction-aspiration de moelle osseuse.

Le Principe est d'estimer la richesse cellulaire et des mégacaryocytes au petit grossissement, d'identifier et de répartir par lignée, et par ordre de maturation, environ 500 cellules lors du parcours afin d'en établir le pourcentage.

Sa Réalisation a lieu au niveau d'un os plat proche de la peau (sternum ou épine iliaque postérieure) à l'aide d'un trocart bouché par un mandrin. Une fois en place, le mandrin est enlevé et une seringue est adaptée afin d'aspirer un peu de suc médullaire. On étale ensuite le suc médullaire sur une lame préalablement tiédie et séché à l'air. On colore ensuite le frottis par une coloration au MGG.

Pour sa Lecture on note :

Au faible grossissement ($\times 40$) :

- La richesse médullaire (de l'aplasie à ++++)
- La richesse médullaire de la lignée Mégacaryocytaire (de + à ++++)

Au fort grossissement ($\times 100$) :

- Reconnaissance des lignées Erythrocytaire et Granulocytaire
- Reconnaissance des autres cellules On note le pourcentage de chaque cellule.

Annexe 5 :

L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des protéines sériques [149]

L'électrophorèse est une technique d'analyse et de séparation basées sur les critères de la charge électrique et la taille des molécules.

Les 6 fractions protéiques sont : albumine, alpha1 globuline, alpha2 globuline, beta1 et beta2 globulines, gamma globuline.

Les biologistes déposent un peu de sang prélevé dans un appareil qui, en quelques minutes, dessine un graphique de la composition du sang en protéines, la courbe obtenue (Figure 20) est alors comparée à une piste témoin.

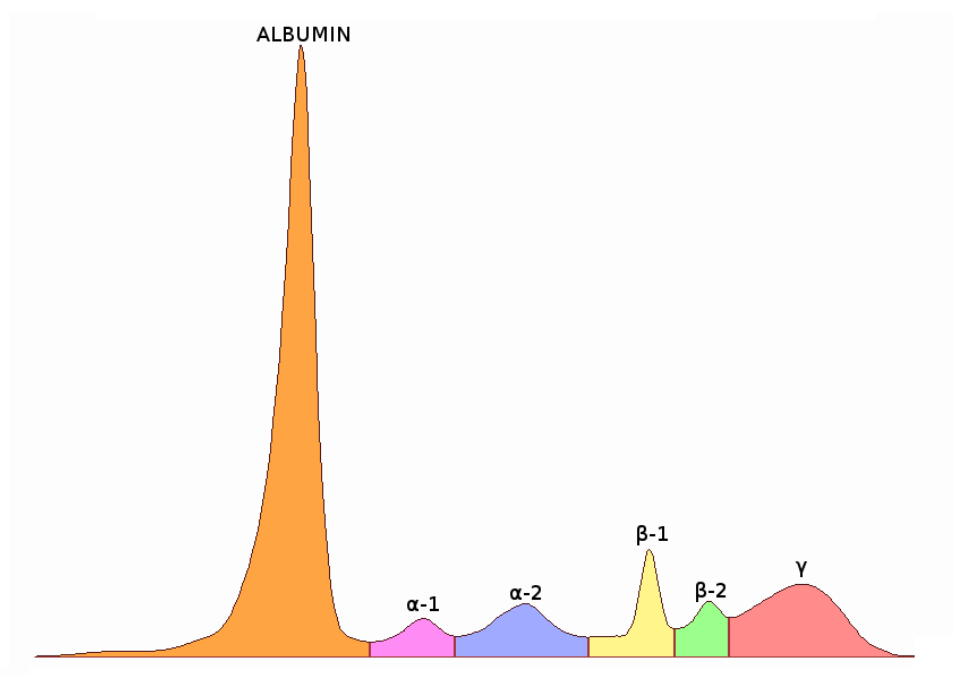


Figure 35 : Les différentes protéines sériques sur l'électrophorèse [149].

Si le graphique montre un pic anormal, l'échantillon de sang est à nouveau analysé, afin de connaître précisément quel type de protéine, ou immunoglobuline, se retrouve en trop grande quantité : c'est l'immunoélectrophorèse.

L'échantillon sanguin est déposé sur une plaque de gel. Cette plaque est plongée dans un bac d'eau salée, dont les deux extrémités sont reliées à des électrodes.

Sous l'impulsion du courant électrique, les protéines se déplacent plus au moins rapidement. Au bout de quelques heures, le gel est séché puis analysé. Les taches foncées correspondent à une importante concentration de protéines. Selon sa place sur la bande, les médecins savent de quelle protéine il s'agit.

Enfin lorsque la protéine est identifiée, il est possible de la doser, grâce à un troisième appareil. Les médecins pourront savoir alors en quelle quantité cette protéine est surproduite. Les résultats sont connus en quelques heures généralement.

Annexe 6 :

Index pronostiques des lymphomes non hodgkiniens [150]

L'index pronostique international des lymphomes à grandes cellules : IPI

Il a été établi à partir d'une étude internationale menée par les plus grands groupes d'étude sur les lymphomes à partir des données de plus de 4000 malades. Il est très largement utilisé. Les éléments retenus comme étant les plus importants sont :

- l'âge supérieur à 60 ans .
- Le stade clinique (III ou IV) .
- Un index de performance (ECOG supérieur ou égal à 2)
- Un taux de LDH (élevé).
- L'atteinte d'au moins de 2 sites extra-nodaux.

Pour calculer l'IPI on additionne le nombre de facteurs défavorables, il varie donc de 0 à 5.

L'index pronostique international des lymphomes folliculaires : FLIPI.

Les éléments retenus comme étant les plus importants sont :

- Âge (supérieur à 60 ans).
- Stade clinique (III ou IV).
- LDH sanguine (élevée).
- Atteinte nodale (supérieure à 4).
- Anémie (Hg inférieur à 12).

Annexe 7 :

Fiches d'exploitations

Syndromes lymphoprolifératifs chroniques (B) à l'Hôpital Militaire « AVICENNE » Marrakech
à propos de 40 cas et revue de littérature.

I. Type de SLPC :

Identification du patient :

Nom & Prénom :

Sexe : M F

Age :

N° d'ordre :

Date d'hospitalisation :

Motif d'hospitalisation :

ATCD :

Produit toxique type : Profession : ATCD familiaux : etc...

Date de début des symptômes :

II. Données cliniques :

1. Mode de révélation :

Clinique :

Biologique :

Radiologique :

2. Examen clinique

Signes généraux

- T° AMG Sueurs nocturnes Anorexie

Syndrome tumoral :

- ADP SPM HPM

Manifestations ostéo-articulaires :

- douleurs osseuses, les caractéristiques de la douleur : siège

- Fracture pathologique

- Tuméfactions osseuses, siège :

Manifestations hématologiques :

- Sd anémique Sd hémorragique

Syndrome infectieux :

- Urinaire Pulmonaire Etc ...

Signes d'hyperviscosité

- Tb visuels Céphalées Somnolence

Manifestations neurologiques :

- Sciatalgies Compression médullaire : Complète Incomplète

- Neuropathies périphériques Déficit S-M

- Autres

Manifestations cutanées :

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Erythrodermie | <input type="checkbox"/> Kératose |
| <input type="checkbox"/> Prurit | <input type="checkbox"/> nodules cutanés |
| <input type="checkbox"/> Autres | |

Autres :

3. Signes Biologiques :

4. Signes Radiologiques :

III. Données paracliniques :

VS :

HEMMPGRAMME :

a. NFS :

HB=	VGM=	CCMH=
GB=	LYM=	PN=
PLQ=		

b. Frottis sanguins :

Résultats

EPP sériques :

<input type="checkbox"/> Alpha 1	<input type="checkbox"/> Alpha 2	<input type="checkbox"/> Beta 2	<input type="checkbox"/> Gamma
----------------------------------	----------------------------------	---------------------------------	--------------------------------

IF sériques et urinaires + chaînes légères :

IgG=

IgA=

IgM=

Chaînes légères :

Kappa

Lambda

Myélogramme :

Indication :

Résultats :

BOM

Résultats :

Autres :

Biopsie ganglionnaire :

Facteurs pronostiques biologiques :

B2 micro globuline=

LDH=

Bilan radiologique :

Radiographie du crâne, Rx thoracique, Rx du rachis, TDM du rachis, IRM médullaire ...

IV. Classification :

Selon la classification de BINET : (pour LLC)

A

B

C

Selon la classification de DURIE et SALMON : (pour MM)

Selon la classification d'ANN ARBOR ...

V. Traitement :

1. Moyens thérapeutiques :

a. Chimiothérapie :

Mono-chimiothérapie

Poly-chimiothérapie :

Non Oui : Protocole

b. Anticorps monoclonaux :

Oui

Non

c. Allogreffe des cellules souches hématopoïétiques :

Non

Oui : Autogreffe Allogreffe

d. Immunosuppresseurs

e. Antibiothérapie/ antibioprophylaxie :

Valaciclovir (VZV)

Bactrim (PCP)

Oraciline + vaccination anti pneumo (PNO)

f. Corticothérapie :

g. Biphosphonates :

h. Transfusion :

i. Chirurgie :

2. Indications du traitement :

Le traitement dépend de :

L'état général du patient

Les facteurs pronostiques

L'âge du patient

Pour la LLC :

Formes asymptomatiques :

abstention thérapeutique

Formes symptomatiques :

Sujet moins de 65 ans

RCF

Anticorps monoclonaux

greffe des CSH

Sujet plus de 65 ans :

RCF

Ac monoclonaux

alkylants

Traitement des complications :

Immunoglobulines polyvalentes

antibiothérapie prophylactique

CTC

cyclophosphamide

Etc....

Pour Le MM :

Traitement d'attaque :

Protocoles :

Alexianian+Thalido

VTD

VMP

Autres protocoles :

Autogreffe

Traitement d'entretien :

Interféron

Thalidomide

Autres protocoles

thérapeutiques

Traitements symptomatiques :

Transfusion (plaquettaires, culots globulaires)

Hyperhydratation

Biphosphonates

Antalgiques

chirurgie (décompression)

Etc...

Pour le L.N.H :

Protocole thérapeutique 1ere lignée :

R-CHOP

Autres protocoles :

Protocole thérapeutique 2eme et 3eme lignée

R-ICE

R-ESHAP

R-DHAP

R-DHAOx

3. Réponse au traitement :

Après traitement d'attaque :

Rémission

Pas de réponse

aggravation :

Clinique (anémie, douleurs osseuses, anorexie...)

Biologique (EPP, protéinurie, créat, calcémie...)

Radiologique

Après traitement d'entretien :

Rémission

Pas De réponse

aggravation (clinique, biologique, radiologique)

4. Complications du traitement :

Non

Oui :

Infection

Complications digestives

Accidents de transfusion

Sur le plan biologique

Autres :

VI. Suivi :

- Patient bien suivie :
 - Si Oui :
 - Rythme de consultation :Mois
 - Dernier bilan de surveillance :

 - Perdu de vue.

 - Maladies associés :

 - Rechute :
 - non
 - Oui :
 - Traitement de rattrapage :
 - Non
 - Oui
 - Lequel :
-
- Décès :
 - Non
 - Oui :
 - Moyenne de vie :
 - Cause :



RESUMES

Résumé

Il s'agit d'une étude rétrospective, incluant 40 cas de syndromes lymphoprolifératifs chroniques de type B diagnostiqués au sein de l'Hôpital Militaire « AVICENNE » de Marrakech sur une période de deux ans (du janvier 2014 à décembre 2016).

Sur les 40 cas colligés, le myélome multiple représentait 42.5% (17 cas), 40% (16 cas) des lymphomes non hodgkiniens et, 17.5% (7 cas) de leucémie lymphoïde chroniques.

Les deux sexes étaient concernés avec une nette prédominance masculine. L'âge moyen de nos patients était de 50 ans.

Le diagnostic était orienté par l'association :

- De signes cliniques (Adénopathies unique ou multiples, manifestations osseuses, syndrome asthénique, altération de l'état général.),
- Biologiques (une hyperlymphocytose sanguine excédant 5×10^9 g/l et persistant plus de trois mois, un pic monoclonal...)
- Radiologiques (lacunes osseuses, adénopathies profondes.)

Et confirmé par l'immunophénotypage et l'étude histopathologique qui apportent la certitude du diagnostic (en cas de lymphome).

Les stratégies thérapeutiques ont évolué ces dernières années et font appel à une association de chimiothérapie (analogues des purines associés ou non au Cyclophosphamide) et d'immunothérapie (anticorps monoclonaux anti-CD20 et/ou anti-CD52).

Les protocoles (VTD, VMP, R-CHOP, RCF...) restent les gold-standards de la chimiothérapie des SLPC B à la fois en raison des résultats rapportés par la littérature mais également pour des raisons pratiques étant plus économique et plus facile d'utilisation, sans

oublier les traitements symptomatiques qui représentent un des piliers de la prise en charge des SLPC B (Biphosphonates...).

Dans notre étude, ce sont les protocoles qui ont été utilisés.

Les indications thérapeutiques doivent être prises en milieu spécialisé et en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Sur le plan évolutif, on a constaté un nombre assez limité de décès au cours de l'hospitalisation (3 cas), 30 patients chez qui la rémission a été obtenue (partielle, ou complète), mais le pronostic demeure toujours réservé.

Abstract

It is about a retrospective study, including 40 cases of the chronic lymphoproliferative syndromes diagnosed at the laboratory of hematology in the Military Hospital " AVICENNE " of Marrakesh over one two years period (from January 2014 till December 2016).

On the 40 pathological cases observed, the myeloma represented 42.5% (17 cases) of the chronic lymphoproliferative syndromes, 40% (16 cases) of Non-Hodgkin's lymphomas and, 17.5% (7 cases) of chronic lymphocytic leukaemia.

All the sexes are concerned with a clear male prevalence. The average age of our patients was of 60 years.

The diagnosis was directed by the association:

- Of clinical signs (An Adenopathy or multiple, bone signs, asthenia ...)
- Biological (a lymphocytosis $>5 \times 10^9$ g/l persisting more than three months, a monoclonal peak...)
- Radiologic (bone lacuna, deep's adenopathy).

And confirmed by the immunophenotyping and the histopathologic investigating who bring the certainty of the diagnosis (lymphoma).

The therapeutic strategies developed these last years and employed a combination of chemotherapy (Purine analogues in the associated or not with Cyclophosphamide) and of immunotherapy (Monoclonal antibodies)

A protocols (VTD, VMP, R-CHOP, RCF) stay the gold-standards of the chemotherapy of the CLPS B at the same time because of the results reported by the literature but also for practical reasons being more economic and easier of use, without forgetting the symptomatic treatments which represent one of the pillars of the treatment of the CLPS B (bisphosphonate therapy).

In our study, it is the protocols which were used.

The therapeutic indications must be taken in specialized environment and in a meeting of multidisciplinary dialogue (RCP).

On the evolutionary plan, we noticed a number limited enough by deaths during the hospitalization (3 cases), 30 patients to whom the remission was obtained (partial, or complete), but the prognosis always remains reserved.

ملخص

هنا دراسة إستيعادية تشمل 40 حالة للمتلازمات التكاثرية اللمفية ذات النوع "ب" المشخصة داخل المستشفى العسكري "ابن سينا" في مراكش في فترة سنتين (من يناير 2014 إلى دجنبر 2016).

في 40 حالة ، وجد أن النقيوم مثل نسبة 42.5% (17 حالة)، 40% (16 حالة) من سرطان الغدد الليمفاوية غير هودجكيني، و 17.5% (7 حالات) من سرطان إبيضاض الدم اللمفي المزمن.

كل الأجناس كانت ممثلة، مع سيادة ذكورية ظاهرة. وكان متوسط أعمار المرضى 50 عام.

وجه التشخيص عن طريق اجتماع :

- العلامات السريرية (عقدة لمفاوية واحدة أو عدة عقد لمفاوية، علامات عظمية، متلازمة وهنية، وضعف الحالة العامة).
- البيولوجية (كثرة اللمفاويات في الدم تزيد عن 5×10^9 غرام/لتر في مدة تتجاوز ثلاثة أشهر، وذروة وحيدة النسيلة ...).
- الإشعاعية (ثغرات العظام، الغدد الليمفاوية العميقة ...)

وأكد بالدراسة المناعية والنسجية المرضية التي تجلب اليقين من التشخيص (في حالة سرطان الغدد الليمفاوية).

وقد تطورت استراتيجيات العلاج في السنوات الأخيرة، واستخدمت مزيجا من العلاج الكيميائي (نظائرها من البيورينات مرتبطة أو لا ببيكلوفوسفاميد) والعلاج المناعي (الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المضادة لل س.د20 و / أو س.د52).

البروتوكولات (VTD, VMP, R-CHOP, RCF...) تعتبر أحسن علاج كيميائي للمتلازمات التكاثرية اللمفية ذات النوع "ب" وذلك راجع النتائج التي أعلن عنها في الأدب ولكن أيضا لأسباب عملية لكونها أكثر اقتصادا وأسهل استخداما، ناهيك عن العلاجات العرضية التي تعتبر عمودا من أعمدة العلاج (كالبيفسونيات ...)

في دراستنا، هذه هي البروتوكولات التي تم استخدامها.

ينبغي أن تؤخذ الإرشادات العلاجية في بيئة متعددة التخصصات (غ.س.ب).

تطويريا، كان هناك عدد قليل نسبيا من حالات الوفاة أثناء العلاج (3 حالات)، 30

مريض تم شفاءهم (جزئيا أو كليا)، ولكن التشخيص يظل غير مطمئن.



BIBLIOGRAPH

1. **Delahaye A.**
Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques.
http://www.arnobio2.com
2. **Troussard X.**
Diagnostic, pronostic et traitement chez les patients avec une leucémie lymphoïde chronique.
Immuno-analyse et biologie spécialisée. 2007;22:313-18.
3. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.**
Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukemia's. French-American-British (FAB) Cooperative Group.
J Clin Pathol 1989;42:567-84.
4. **Bartl R, Frisch B, Burkhardt R, et al.**
Lymphoproliferations in the bone marrow; identification and evolution, classification and staging.
J. Clin. Pathol. 1984;37:233-54.
5. **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.**
WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.
IARC: Lyon 2008.
6. **Steven H, Swerdlow, Elias campo, et al.**
The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms.
Blood, 19 May 2016. Volume 127, Number 20.
7. **Troussard X, Malet M, Cornet E.**
Phase précoce de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et concept de lymphocytose B monoclonale (MBL).
Revue Francophone des Laboratoires. 2011;433:47-53.

8. **S Vincent Raj Kumar, Maletios A Dimopoulos, Antonio Palumbo, et al.**
International Myeloma Working Group Uptadet Criteria for the diagnosis of multiple myeloma.
Lancet Oncol 2014; 15e:538-48.
9. **Selma Daoudi.**
Le rôle du Rituximab dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens de type B.
Thèse ; Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat; 2006.
10. **Gisselbrecht C.**
Traitement des rechutes des lymphomes agressifs (Treatment of relapses in aggressive lymphomas).
90 Correspondances en Onco-hématologie – Vol. III – n°2 – avril-mai-juin 2008.
11. **Rigacci L, et al.**
Oxaliplatin-based chemotherapy (Dexamethasone, high-dose Cytarabine, and Oxaliplatin) ±rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma.
Cancer. 2010 Oct 1;116(19):4573-9.
12. **Lignon J, et al.**
Rituximab, Dexamethasone, Cytarabine, and Oxaliplatin (R-DHAOx) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma.
Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010 Aug; 10(4):262-9.
13. **Abbott BL.**
Chronic lymphocytic leukemia: recent advances in diagnosis and treatment.
Oncologist 2006; 11:21-30.
14. **Leblond V.**
La leucémie lymphoïde chronique et la maladie de Waldenström.
France: John LibbeyEurotext; 2009.

15. **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.**
Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia.
A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008 Jun 15; 111:5446-56.
16. **Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink AM.**
Immunochemotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Versus Fludarabine and Cyclophosphamide 51 (FC) Improves Response Rates and Progression. Free Survival (PFS) of Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL).
ASH 2008, abstract 325.
17. **Choquet S.**
Syndromes lymphoprolifératifs chroniques chez la personne âgée : du diagnostic à la prise en charge.
Bull Cancer. 2008;95:74-8-117.
18. **Sotto JJ, Sotto MF.**
Diagnostic des syndromes lymphoprolifératifs chroniques.
Revue Française des Laboratoires. 1999;313:21-5.
19. **Lacombe C.**
Les cellules souches hématopoïétiques humaines normales : régulation et méthodes d'exploitation.
Hématologie. 2005 - 2006.
20. **Lacombe C.**
Hématopoïèse et signalisation cellulaire : applications cliniques.
Hématologie. 2005 - 2006.
21. **Plonquet A.**
Différenciation lymphoïde B : physiologie, méthodes d'exploration et application à l'étude des proliférations B.
Revue Francophone des Laboratoires. 2006;379:21-35.

22. Fechelson S.

Les cellules souches hématopoïétiques humaines normales : régulation et méthodes d'explorations.

17 juin 2014. 5eme journée du GFM-Rouen.

23. Pr Kais Lassoued.

Immunologie.

Cours d'Inès Masmoudi. DCEM1 2010-2011.

24. Frédéric Batteux, Olivier Garraud, Lionel Prin, et al.

Lymphocytes B : diversité, ontogénèse, différenciation et activation.

Page 82-7, lymphocytes B.

25. Alessandra Rosenthal-Allieri M.

Lymphocytes B.

Laboratoire d'Immunologie. Hôpital de l'Archet CHU-Nice.

26. Bartl R, Frisch B, Burkhardt R, et al.

Lymphoproliférations in the bone marrow, identification and evolution, classification and staging.

J. Clin. Pathol. 1984;37:233-54.

27. Carbonari M, Caprini, Tedesco T, Mazzetta F, et al.

Hepatitis C virus drives the unconstrained monoclonal expansion of VH1-69-expressing memory B cells in type II cryoglobulinemia a model of infection-driven lymphomagenesis.

J. Immuno. 2005; 174,10:6532-59.

28. Manier S, Leleu X.

Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG).

Immuno-analyse et biologie spécialisée. 2011;26:125-36.

29. Hurez D.

Epidémiologie des gammopathies monoclonales.

La Revue de Praticien (Paris) 1993; 43(3):271-274.

30. **Dr Veronica Ortiz Corbella.**
Myélome multiple (Maladie de Kahler).
Hématologie Institut de formation des manipulateurs d'électroradiologie médicale sep 2008.
31. **Bataille R, Klein B.**
Plasmocytomes humains de la biologie à la Clinique.
Nouv Rev Fr Hématol, 1993; 35:179-182.
32. **Jemal A, Thomas A, Murray T, et al.**
Cancer statistics 2002.
CA Cancer J Clin 2002; 52:23-47.
33. **Schwartz GG.**
Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6:49-56.
34. **Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (eds).**
Cancer Epidemiology and Prevention.
2nd edn. New York: Oxford University Press; 1996:946-970.
35. **Koffi K.G, Sanogo I, Trazo D, et al.**
Caractéristiques du myélome multiple du noir Africain.
Expérience de la Cote d'Ivoire Analyse rétrospective de 50 dossiers Médecine d'Afrique Noire: 2000, 47(10).
36. **Benyaich I.**
Myélome multiple à propos de 98 cas.
Thèse de Médecine, N°151, 2001 Rabat.
37. **Bekkali, Tazi I, et al.**
Myélome multiple à propos de 203 cas Etude rétrospective.
Janvier 1994- Décembre 2004.

- 38. Ben Abdeladhim A, Aissaoui B, Ben Othman T.**
Myélome multiple. Données étiologiques générales (68 cas). Anomalies protidiques sériques et / ou urinaires (67 cas).
La Tunisie médicale, octobre 1989; 67(10):607-612.
- 39. Bataille R, Donadio D, Morlock G.**
Myélomes multiples des os : Etude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243 malades.
La Revue de rhumatisme, 1979; 46 (2):77-83.
- 40. Kyle R.A, MD.**
Multiple myeloma.
Review of 869 cases Mayo Clin Proc, jan 1975, vol 50:29-40.
- 41. El Mezouar I.**
Myélome multiple à propos de 58 cas.
Thèse de médecine N°60, Fès 2010.
- 42. Khazri A.**
Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques : Aspects épidémiologiques, cliniques et Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. Cytologiques. A propos de 101 cas.
Thèse de médecine N° :100, Marrakech 2012.
- 43. Divine M, Clauvell P.**
Myélome multiple : in Hématologie de Bernard Dreyfus Médecine.
Sciences Flammarion 1992: 1005-1012.
- 44. Lonial S.**
Presentation and risk stratification-improving prognosis for patients with multiple myeloma.
Cancer Treatment Reviews.2010, 36:12-17.
- 45. Harousseau JL.**
Myélomes.
Rev Prat. 1995; 45:540-6.

46. **Delmer A.**
Myélomes : physiopathologie, diagnostic, traitement.
Impact internat 1996; 205:137-145.
47. **Bauduer F, Delmer A.**
Myélome multiple et manifestations osseuses.
Bulletin de Cancer. 1996; 83:542-7.
48. **Bataille R.**
Plasmocytomes humains : étude clinique, diagnostic et pronostic.
Encycl. Med. Chir. (Paris - France), Hématologie, 13-0 14-C-10, 1994, 6p.
49. **Eiseman AS.**
Multiple myeloma presenting with acute unilateral loss of vision Annals of ophthalmology.
Glaucoma 1998; 30:213-214.
50. **Lafon B, Traulle C, Trojette F, et Al.**
Une complication originale du myélome multiple : la péricardite. Revue de la littérature à propos d'un cas.
La Semaine des hôpitaux 1996; 72:725-730.
51. **Niang A, Fatihi M, Bennis A, et Al.**
Amylose cardiaque et rénale révélant un myélome multiple.
La Semaine des hôpitaux de Paris 1999; 75:29-30.
52. **Zoure D.**
Le myélome multiple à propos de 28 observations colligées à l'Hôpital Principal de Dakar .
Thèse Médecine Dakar 1989 N°63.
53. **Harousseau JL.**
Myélomes : physiopathologie, diagnostic, principes du traitement.
Rev Prat. 1992; 42,7:907-11.

54. **Mrabet R et coll.**
Myélome multiple
Etude rétrospective sur 12 ans des aspects épidémiologiques (1992– 2003) en Algérie.
Hématologie, CHU Oran.
55. **Madani A, Quessar A, Benchekroun S.**
Le myélome multiple
Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, hôpital du 20 aout 1953, Casablanca.
Mise à jour 2009.
56. **Albert Evrard.**
IFTAB. Protéines plasmatiques.
10-oct.-05.
57. **Poncet J.C, Toussirot E.**
Particularités du myélome à Ig D.
La Revue de Rhumatisme, 1997; 64(6):483–487.
58. **Boukhiri I.**
Le myélome multiple en médecine interne (83 cas).
Thèse de médecine Rabat N°130, 1994.
59. **Ravaud P, Roux C.**
Os et myélome.
La Revue du Praticien (Paris), 1993; 43(3):293–297.
60. **Decaux D, and Karras A.**
Actualités dans le myélome multiple : critères de réponse internationaux et complications rénales.
La revue de Médecine interne volume 30, Issue 12, Décembre 2009, pages 1080–1083.
61. **Le Loet X.**
Myélome multiple : physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic, principes du traitement.
La Revue du Praticien (Paris), 1989; 39(15):1353–1360.

62. **Ravaud P, Thepot C, Auleley Gr, et Al.**
Imagerie du myélome multiple.
Annales de médecine interne 1996; 147:570-575.
63. **Atial P, De Kerviler E, Feger C, et Al.**
Imagerie des syndromes immunoprolifératifs.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier - Paris), Hématologie. 13-000-N-51, 1999 : 10 p.
64. **Bauduer F, Delmer A.**
Myélome multiple et manifestations osseuses : Place du clodronate.
Bulletin de Cancer, 1996; 83:542-547.
65. **Raby P, Paitell F, Dorvaux V, et Al.**
Amylose et maladie de Kahler.
Annales de médecine interne 1997; 36:241-244.
66. **Eschard T.P, and Pignon B.**
Facteurs pronostiques et surveillance du myélome.
La revue de Médecine Interne volume 13, Issue 4, July-August 1992, pages 273- 277.
67. **Leleu X, Facon T.**
Traitement du myélome multiple : Synthèse de communication en séance plénière :
gammopathies monoclonales.
La Revue de médecine interne (2013) 34S : A11-A15.
68. **Wester R, Sonneveld P.**
Innovations in treatment and response evaluation in multiple myeloma.
Hematologica 2016; 101(5).
69. **Facont.**
Traitement conventionnel du myélome multiple.
La revue de médecine interne 1999; 20:611-621.

70. **Troussard X, Bauduer F, Leporrier M.**
Myélome multiple : approches thérapeutiques actuelles.
Bulletin du cancer 1992; 79:231-242.
71. **Brouet J.C.**
Traitement du myélome multiple.
La Revue du Praticien (Paris), 1993; 43(3):321-325.
72. **Barlogie B.**
High-dose therapy and Innovative.
Approaches to Treatment of Multiple Myeloma Seminars in Hematology 2001; 38:21-27.
73. **Niamane R, Benomar A, Messouak W, et Al.**
Polyradiculonévrite révélant un plasmocytome solitaire de l'os iliaque : à propos d'une nouvelle observation.
Revue du rhumatisme 1999; 66:259-262.
74. **Geffray L.**
Actualités thérapeutiques dans le Myélome multiple congrès de la SNFMI-décembre 2008-
Bordeaux.
La Revue de Médecine Interne Volume 30, Issue 5, May 2009, Pages 465-468.
75. **Manier S, Leleu X.**
Myélome multiple: diagnostic clinique et perspective de traitement : Recommandations de
l'International Myeloma Working Group (IMWG) Multiple Myeloma: Clinical diagnosis and
prospect of Treatment.
*Hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille France Reçu le 22 février 2011 ; accepté le 17 avril
2011.*
76. **Fattorusso V, Ritter O.**
Hématologie : Lymphomes malins non hodgkiniens.
Vademecum clinique du diagnostic au traitement, p.565-568. Masson, 2004.

77. **Chassagne-Clément C, Philip T.**
Epidémiologie des lymphomes malins non hodgkiniens : données actualisées.
Rev. Med. Int 1998 ; 19(suppl 1):9-11.
78. **Vose JM, Chiu BC, Cheson BD, et al.**
Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma.
Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2002: 241-262.
79. **Registre des cancers de la région du Grand Casablanca, 2004.**
80. **Pioltelli P, Gargantini L, Cassi E, et Al.**
Hepatitis C virus in non-Hodgkin's lymphoma: a reappraisal after a prospective case-control study of 300 patients.
Am J Hematol 2000; 64:95-100.
81. **Martyak LA, Yeganeh M, Saab S.**
Hepatitis C and Lymphoproliferative Disorder: From Mixed Cryoglobulinemia to Non-Hodgkin's Lymphoma.
Clin Gastroenterol Hepatol 2009 Apr 9.
82. **Ramos CA, Saliba RM, de Pádua L, et al.**
Impact of hepatitis C virus seropositivity on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies.
Hematologica 2009 Feb; 94(2):249-57.
83. **Hsu JL, et Maynadi M.**
Epstein-Barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications Crit.
Rev Oncol Hematol 2000; 34:27.
84. **Hardell K, Carlberg M, Hardell L, et al.**
Concentrations of organohalogen compounds and titres of antibodies to Epstein-Barr virus antigens and the risk for non-Hodgkin lymphoma.
Oncol Rep. 2009 Jun; 21(6):1567-76.

- 85. Stebbing J, Bower M.**
Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma: the missing link.
Lancet Oncol. 2009 Apr; 10(4):430.
- 86. Jacomet C, Lesens O, Villemagne B, et al.**
Lymphomes non hodgkiniens et hodgkiniens et infection VIH : fréquence, pronostic et reconstitution immune sous trithérapie antirétrovirale.
CHU de Clermont-Ferrand, 1992-2003. Médecine et Maladies Infectieuses 2006 ; Volume 36, Issue 3.
- 87. Sánchez-Peña P, Romero-Guadarrama MB, Aguirre-García J.**
Diseases associated with HIV infection. Study of biopsies and surgical resection specimens at a large.
General hospital in Mexico City. Ann Diagn Pathol. 2009 Jun; 13(3):162-7.
- 88. Biggar RJ, Chaturvedi AK, Bhatia K, Mbulaiteye SM.**
Cancer risk in persons with HIV/AIDS in India.
A review and future directions for research. Infect Agent Cancer 2009 Mar 28;4:4.
- 89. Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Avilés-Salas A, et al.**
AIDS and non-Hodgkin's lymphoma.
Experience at an oncological center in Mexico. Rev Invest Clin 2008 Sep-Oct; 60(5):375-81.
- 90. Schneider M.**
Cancer après transplantation d'organes solides.
Oncologie 2008; 10(10).
- 91. Van Leeuwen MT, Grulich AE, Webster AC, et al.**
Immunosuppression and other risk factors for early and late non-Hodgkin lymphoma after kidney transplantation.
Blood 2009 May 14.

92. **Henry–Amar M.**
Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease.
A report from the International Database on Hodgkin's disease. Ann oncol 1992; 3:117–28
93. **Jean–Charles Delchier.**
Manifestations digestives de l'infection à Helicobacter pylori chez l'adulte : de la gastrite au cancer gastrique.
Presse Med 2008; 37;519–524.
94. **Mbulaiteye SM, Hisada M, El–Omar EM.**
Helicobacter Pylori associated global gastric cancer – burden.
Front Biosci 2009 Jan 1; 14:1490–504.
95. **Santacroce L, Cagiano R, Del Prete R, et al.**
Helicobacter pylori infection and gastric MALTomas: An up-to-date and therapy highlight.
Clin Ter. 2008 Nov–Dec; 159(6):457–62.
96. **Lechiche C, Corne P, Severac A.**
Découverte concomitante d'un lymphome non hodgkinien et d'une tuberculose osseuse.
Revue de médecine interne 26(2005) 756–763.
97. **Devesa SS, Fears T.**
Non_Hodgkin's lymphoma time trends.
United States and international data Cancer Res 1992; 54:32–40 44.
98. **Pr Antoine Thyss.**
Diagnostiquer un lymphome malin.
Mars 2006 polycopié national de cancérologie.
99. **Carli PM, Boutron MC, Maynadie M, Bailly F, Caillot D, Petralla T.**
Increase in the incidence of non-Hodgkin's lymphomas: Evidence for a recent sharp increase in France independent of Aids.
Br J cancer 1994; 70/713–5.

100. Mazzaro C, Efremov DG, Burrone O, Pozzato G.

Hepatitis C virus, mixed cryoglobulinemia and Non-Hodgkin's lymphoma.

Ital J Gastroenterol Hepatol 1998; 30:428-34.

101. Lee SC, Wong JE, Kueh YK.

Clinical Characteristics and treatment outcome of 218 patients with NHL in a Singaporean.

Institute. Singapore Med J 2000, 41:118-21.

102. Gurney KA, Cartwright RA, Gilman EA.

Descriptive epidemiology of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a population-Based registry.

Cancer 1999; 79:1929-34.

103. Zahran Soumia.

Caractéristiques cliniques et épidémiologiques des lymphomes malins non hodgkiniens (à propos de 110).

Thèses, Faculté de médecine et de pharmacie de rabat, 2003.

104. Coiffier B et Lepage E.

Prognosis of aggressive lymphoma.

A study of five prognostic models with patients included in the LNH-84 regimen Blood 1989; 74:558-64.

105. Daniel Jean Bourquin, Alexandre Bankier.

Lymphomes non hodgkiniens : Imagerie thoracique de l'adulte sous l'égide du club thorax.

France 2004, page 674.

106. Thibault, Schneider Maurice.

Anémie et lymphome.

Bulletin du cancer 2005; Vol 92, N° 5, page : 429-431.

107. Casassus PH.

Manifestations hématologiques révélatrices des cancers : évaluation, traitement et surveillance.

JM Andrieu & P Colonna Ed. ESTEM, Paris 1997.

108. Wintrobe M.

Hématologie clinique (traduction française sous la direction d'A. Herrera et Ph. Solal-Celigny). Piccin,
Ed. Padoue: 1990; 2 volumes.

109. Devesa SS, Fears T.

Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data *Cancer Res* 1992; 54:32-40.

110. Mlle. Selma Daoudi.

Le rôle du Rituximab dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens de type B.
Thèse, Université Mohammed V, Faculté de médecine et de pharmacie ; Rabat 2006.

111. Bernard J, Lévy JP, Varet B, et al.

Les hémopathies malignes du tissu lymphoïde : Lymphomes non hodgkiniens.
Abrégé Hématologie, p.288-292, 9ème édition Masson.

112. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al.

Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification.
Cancer Res 1971; 31:1860-1861.

113. Gvili A, Leibovici L, Vidal L, Gafter Dreyling M, et al.

Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials.
J Natl Cancer Inst. 2009 Feb 18; 101(4):248-55.

114. Tilly H.

Facteurs pronostiques des lymphomes malins non hodgkiniens.
Département d'hématologie, centre Henri-Becquerel, rue d'Amiens, 76038 Rouen cedex France. Bull Cancer/Radiother 1996, 83,254-257. Elsevier, Paris.

115. Daly Schweitzer N.

Lymphomes non hodgkiniens.
Abrégés cancérologie clinique, chap.28, p427-430. © Masson, Paris, 1998.

116. Khoury MB, Godwin JD, Halworsen R et Coll.
Role of chest city CT in Non-Hodgkin's lymphoma.
Radiology 158: 659-662, 1986.
117. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM et al.
Comparaison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens
for advanced non-Hodgkin's lymphoma.
N Engl J Med 1993.
118. Le Bourgeois JP, Reyes F.
Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. Stratégie thérapeutique.
*Service d'oncologie radiothérapie, 2 service d'hématologie, hôpital Henri-Mondor, 94000
CrPteil, France. Bull Cancer/Radiother 1996; 83:258-264. Elsevier, Paris.*
119. Michallet AS.
Actualités thérapeutiques de la leucémie lymphoïde chronique.
Bull Cancer 2005; 92(3):249-56.
120. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. *Disponible sur
(<http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/default.htm>).*
121. Anne-Sophie Michallet, Pr. Salles G.
Leucémie lymphoïde chronique
Service d'hématologie clinique centre hospitalier LYON SUD.
122. Rawstron AC, Yuille MR, Fuller J, Cullen M, Kennedy B, Richards SJ, et al.
Inherited predisposition to CLL is detectable as subclinical monoclonal B-lymphocyte
expansion.
Blood 2002; 100(7):2289-90.
123. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al.
National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic
leukemia: Revised guidelines for diagnosis and treatment.
Blood 1996; 87:4990-7.

124. Evrard S, Gaussem P, Helley D, Darnige L.

Facteurs pronostiques de la leucémie lymphoïde chronique : apport des marqueurs biologiques récents.

Ann Biol Clin. 2005; 63,6:589-97.

125. Berda-Haddad Y.

Rôle du biologiste cytologiste dans les syndromes lymphoprolifératifs chroniques.

CHU Conception, Marseille. 7èmes journées de Biologie Hospitalière. Les Menuires, 17 Mars 2010.

126. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garc Ankomah K, Morilla R, et al.

The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL.

Leukemia. 1994; 8,10:1640-5.

127. Aurran-Schleinitz T, Arnoulet C, Ivanov V, Coso D, Schleinitz T, Arnoulet C, et al.

Prise en charge actuelle de la leucémie lymphoïde chronique.

La Revue de médecine interne. 2008,29:424-35.

128. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, Morilla AM, Morilla RM, et al.

Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b).

Am J Clin Pathol. 1997; 108,4:378-82.

129. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Hallek M, et al.

International workshop on chronic lymphocytic leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia.

A report from the International Workshop on chronic lymphocytic leukemia updating the National cancer institute-working group 1996 guidelines. Blood. 2008; 111,12:5446-56.

130. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al.

A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis.

Cancer 1981; 48:198-206.

131. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al.

Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia.

Blood 1975; 46:219– 34.

132. Eichhorst B et al.

Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.

Ann Oncol. 2008 May; 19:ii60–ii62.

133. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, et al.

Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia.

Blood 2006; 107:885–91.

134. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, Dewals GW, et al.

Phase iii trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Us intergroup trial e2997.

J Clin Oncol 2007, 25:793–8.

135. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezares RF, et al.

Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukemia (the irf cl14 trial): A randomized controlled trial.

*lancet*2007; 370:230–9

136. Aurran-Schleinitz T, Arnoulet C, Ivanov V, Coso D, Rey J, et al.

Prise en charge actuelle de la leucémie lymphoïde chronique Chronic lymphocytic leukaemia . Current management.

La Revue de médecine interne 29 (2008) 424–435.

137. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al.

Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia.

J Clin Oncol 2005; 23:4079–88.

- 138. Michael Gregora, Mario Bargetzib, Michel A, Duchosalc, Jeroen S, et al.**
Recommandations pour le diagnostic et le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en Suisse 2 e partie : Indications et stratégies thérapeutiques1.
Forum Med Suisse 2011; 11(7):118-124.
- 139. Leblonda V.**
Actualités sur la maladie de Waldenström.
La Revue de médecine interne 345 (2013) A6-A10.
- 140. Florence Nguyen-Khac.**
Leucémie Prolymphocytaire B.
Revue Francophone des Laboratoires, février 2006, N °379.
- 141. Dr Franck Trimoreau.**
Aspect cytologiques des syndromes lymphoprolifératifs B, CHU de Limoges.
Slide Player.
- 142. TroussarX, Cornet E.**
Leucémie à tricholeucocytes (Hairy cells leukemia).
Immuno-analyse et biologie spécialisée (2009) 24, 254—260.
- 143. Jonh Libbey .**
Splenic red pulp lymphoma with villous lymphocytes .
Jonh Libbey eurotext, volume17, issue 3, Mai-Juin 2011.
- 144. Dr Véronique DEMAS.**
Hémogramme : Indications et Interprétation.
- 145. Prof Quessar A .**
L'hémogramme.
Cours d'Hématologie 2014-2015, 3ème Année. Faculté de Médecine et de Pharmacie Casablanca.
- 146. Svt.leverrier.free.fr/IMG/pdf/Protocole_seance_1.pdf**

147. Lauren Rigollet.

Immunophénotypage : technique et applications en biologie, département cytologie et immunophénotypage.

Biomnis. Focus 43.

148. Delahaye A.

Le myélogramme.

<http://www.arnobio2.com>

149. Bataille P.

Interprétation de l'électrophorèse des protéines sériques Boulogne sur Mer.

Hôpital Docteur Duchenne. Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008 Jun 15; 111:5446-56.

150. Université Médicale Virtuelle Francophone.

Lymphomes malins. Item : 164. Société Française d'Hématologie (SFH).

Campus Hématologie. Mise à jour : 01/04/2010. 2010-2011 UMVF.

قَسَمُ الطَّبِيبِ

اقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ،

بِإِذْنِ وَسْعِي فِي إِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، مَسْخَرَةً كُلِّ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،
لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَتَأْبِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ الْمَسْخَرِ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوقِرَ مِنْ عِلْمِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ

فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ،

نَقِيَّةً مِمَّا يَشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ.

أطروحة رقم 040

سنة 2017

**المتلازمات اللمفية التكاثرية نوع "ب" بالمستشفى العسكري
"ابن سينا" بمراكش بصدد 40 حالة ومرجعية أدبية**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2017/04/13

من طرف

الآنسة زهيرة بنزنزوم

المزداة في 09 أبريل 1990 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

المتلازمات اللمفية التكاثرية نوع ب - النقيوم

سرطان الغدد اللمفاوية غير هودجكيني - سرطان ابيضاض الدم اللمفي المزمن

اللجنة

الرئيس	م. شكور	السيد
	أستاذ في طب أمراض الدم	
المشرف	م. أيت عامر	السيد
	أستاذ مبرز في طب أمراض الدم	
	م. الزياني	السيد
	أستاذ مبرز في الطب الباطني	
الحكام	م. إ. التازي	السيد
	أستاذ مبرز في طب أمراض الدم	