

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



**PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET DIAGNOSTIQUE DES
HEMOPATHIES MALIGNES : EXPERIENCE DU LABORATOIRE
D'HEMATOLOGIE DU CHU HASSAN II DE FES.**

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur HANANE KHALKI
Née le 02 Aout 1983 A RISSANI

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : BIOLOGIE MEDICALE

Sous la direction de
Professeur MONCEF AMRANI HASSANI

Session Mai 2017

SOMMAIRE

I. Introduction	5
II. Patient et méthodes	8
1. Patients	9
2. Méthodes	9
III. Résultats	11
1. Les hémopathies malignes chez les enfants	12
a. Répartition en fonction du sexe	12
b. Répartition en fonction de l'âge	13
c. Répartition en fonction de l'âge et du sexe	13
d. Circonstances de découverte des hémopathies malignes chez les enfants	14
e. Répartition des cas des hémopathies malignes chez les enfants	14
f. Les leucémies chez les enfants	15
2. Les hémopathies malignes chez les adultes	18
a. Répartition des patients en fonction du sexe	18
b. Répartition en fonction de l'âge et du sexe	18
c. Répartition des cas des hémopathies malignes chez les adultes	19
d. Les leucémies aiguës	21
e. Les leucémies myéloïdes chroniques	23
f. Les leucémies lymphoïdes chroniques	25
g. Les myélomes multiples	26

IV. Discussion	28
1. Rappels- Classification	29
a. Les hémopathies malignes du tissu myéloïde	29
➤ Les syndromes myélo-prolifératifs	30
➤ Les syndromes myélo-dysplasique	31
➤ Les syndromes myélo-prolifératifs/Myélo-dysplasique	32
➤ Les leucémies aiguës myéloïdes	32
b. Les hémopathies malignes du tissu lymphoïde	33
➤ Les leucémies aiguës lymphoïdes	34
➤ Les hémopathies lymphoïdes B matures	35
➤ Les hémopathies lymphoïdes à cellules T matures et NK ..	36
➤ Les lymphomes de Hodgkin	36
➤ Les maladies lympho-prilfératives post transplantation d'organes	36
➤ Les tumeurs à cellules histiocytaires et dendritiques	36
2. Les hémopathies malignes chez les enfants	37
a. Les leucémies aiguës	37
b. Les lymphomes malins non hodgkiniens	39
3. Les hémopathies malignes chez les adultes	40
a. Les leucémies aiguës	40
b. La leucémie myéloïde chronique	41
c. La leucémie lymphoïde chronique	42
d. Le myélome multiple	43
e. Les syndromes myélo-dysplasiques	44

f. Les lymphomes malins non hodgkiniens	44
V. Conclusion	46
VI. Résumé	48
VII. Références	51

INTRODUCTION

Les hémopathies malignes sont l'ensemble des cancers du sang et des organes lymphoïdes. Elles résultent d'une prolifération de cellules sanguines matures (responsables d'hémopathies d'évolution lente ou chronique) ou immatures (entraînant les hémopathies d'évolution rapide ou aigue) [1,2]. La plupart des hémopathies malignes n'ont pas d'étiologie identifiée. Elles résultent probablement de mutations qui se produisent dans un clone cellulaire, suite à des accidents survenus sur l'ADN lors de sa duplication au cours des mitoses. C'est en général, une série de mutations successives qui semblent conférer sa pleine malignité au clone concerné. Selon le site initial de leur développement, les hémopathies malignes sont classées en deux principaux groupes: les leucoses ou leucémie d'origine intramédullaire et les syndromes immunoprolifératifs développés initialement au niveau des organes lymphoïdes secondaires, mais aussi exceptionnellement au niveau de la moelle osseuse [1]. La meilleure connaissance de l'hématopoïèse normale et pathologique ainsi que le développement des techniques de biologie moléculaire font que les classifications internationales des hémopathies malignes sont de plus en plus complexes [1].

La biologie médicale présente un intérêt majeur dans la prise des décisions médicales. Elle peut intervenir à tous les stades des hémopathies malignes : lors du dépistage, du diagnostic, de l'évaluation du pronostic, de la prise en charge thérapeutique, et du suivi médical et thérapeutique. Ainsi, nous avons mené cette étude rétrospective au sein du laboratoire d'hématologie afin de dresser le profil épidémiologique et diagnostique des

différentes entités de ces affections, alimentant ainsi les données nationales sur ce sujet.

PATIENTS ET METHODES

1. Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 264 patients, d'une durée de deux ans s'étalant de janvier 2015 au décembre 2016. Les patients de notre série sont des enfants et des adultes des deux sexes dont le diagnostic d'une hémopathie maligne a été retenu au laboratoire d'hématologie du CHU HASSAN II des Fès, en se basant sur les résultats des hémogrammes, des frottis sanguins et médullaires et de l'immunophénotypage s'il est réalisé.

➤ Critères d'inclusion :

Tous les patients hospitalisés ou suivis à titre externe et dont les examens biologiques ont été traités au laboratoire d'hématologie.

➤ Critères d'exclusion :

Patients diagnostiqués en dehors de la période d'étude, et les patients dont le dossier est incomplet.

2. Méthodes :

L'hémogramme a été réalisé à l'aide de l'automate Sysmex XT-2000I à partir des échantillons de sang prélevés par ponction veineuse sur des tubes EDTA (acide éthylène diamine tétracétique). Les frottis de sang et de moelle ont été colorés au MGG (May-Grünwald-Giemsa). Le diagnostic des différentes hémopathies malignes a été porté selon les critères de classifications de l'organisation Mondiale de la santé (OMS) 2008-2016. L'immunophénotypage a été réalisé à l'aide d'un cymomètre en flux Cytomix FC 500 de Beckman Coulter qui possède un large panel d'anticorps monoclonaux appartenant

aux différentes lignées hématopoïétiques: lignée lymphoïde T (anti-CD2, CD3, CD3c, CD4, CD5, CD7, CD8, CD56), lignée lymphoïde B (anti-CD19, CD20, CD22, CD22c, CD79a) ,la lignée myéloïde (anti MPO, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33, CD36, CD65, CD117), et la lignée érythroïde (anti-glycophorine A) et les marqueurs des cellules souches(anti-HLA DR, CD10, CD34).Le seuil de positivité était fixé à 20% pour les marqueurs membranaires et pour les marqueurs cytoplasmiques il a été conclu positif lorsqu'il était présent sur au moins 10% des cellules étudiées.

Méthodes statistiques : La saisie et l'analyse des données ont été réalisées à l'aide du logiciel « Microsoft Office Excel 2013 » pour Windows version 10.0.

RESULTATS

Durant la période de notre étude nous avons colligé 264 patients, dont 74 enfants (âge inférieur à 15 ans) soit 28%, et 190 adultes et adultes jeunes soit 72%. L'âge moyen de tous les patients est de 40,08 +/- 25,31 années, et le sexe ratio H/F est de 1,3. Le niveau socio-économique de nos patients est bas dans 82 % de cas.

1. Hémopathies malignes chez l'enfant :

Chez les enfants, la moyenne d'âge est de 8 +/- 4,75 années avec un sexe ratio (G/F) de 1,5.

a. Répartition en fonction du sexe :

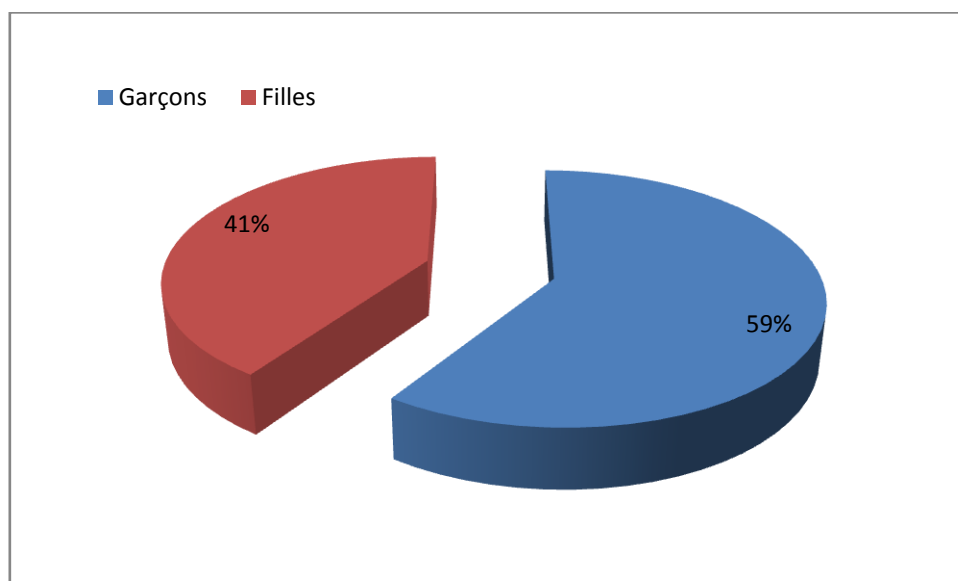


Figure 1 : Répartition des enfants en fonction du sexe.

Cette répartition montre que 59% de patients atteints d'hémopathies malignes sont de sexe masculin.

b. Répartition en fonction de l'âge :

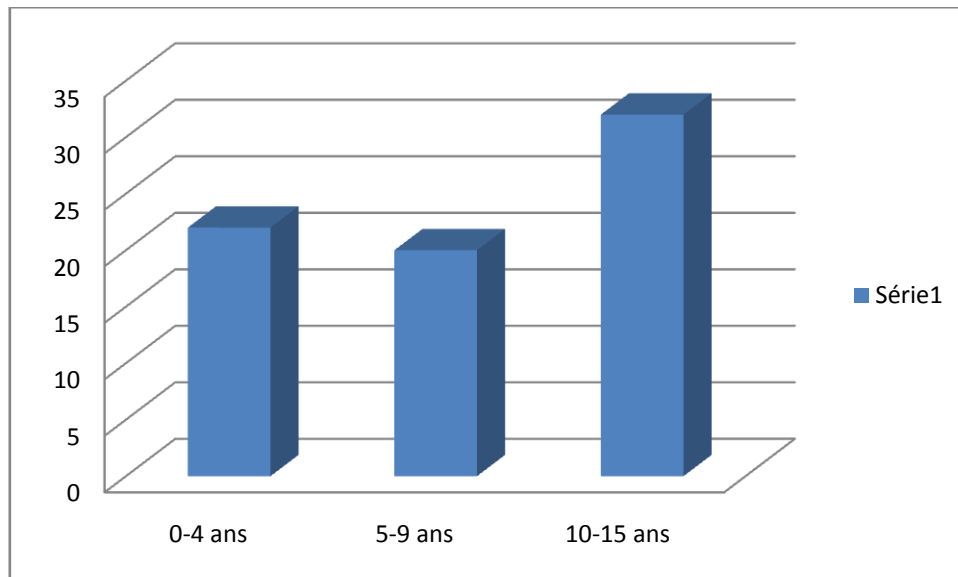


Figure 2 : Répartition des enfants en fonction de l'âge.

c. Répartition en fonction de l'âge et du sexe :

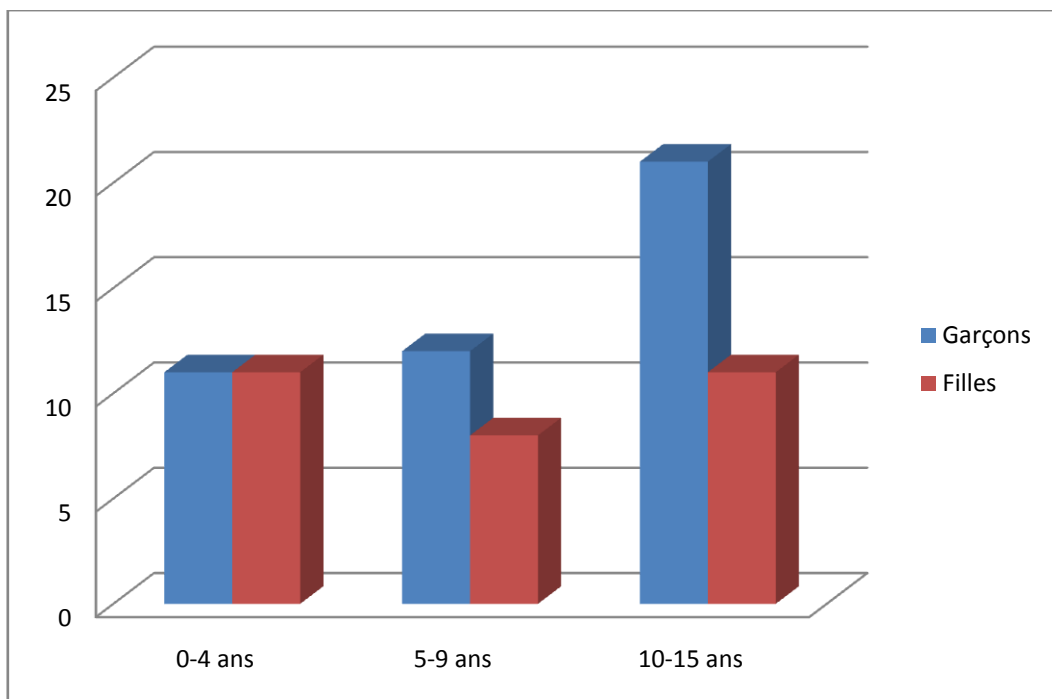


Figure 3 : Répartition des enfants en fonction de l'âge et du sexe.

d. Circonstances de découverte des hémopathies malignes chez les enfants :

Le mode de révélation des hémopathies malignes chez les patients jeunes est le syndrome anémique dans 89%, seul ou associé à d'autres symptômes tels que les adénopathies.

Tableau I : Circonstances de découverte des hémopathies malignes chez les enfants.

Circonstance de découverte	Nombre	%
Syndrome anémique	66	89
Syndrome hémorragique	31	42
Syndrome infectieux	36	49
Syndrome tumoral	33	45
Signes osseux	6	8
Autres	9	12

e. Répartition des cas d'hémopathies malignes chez les enfants :

Les hémopathies malignes chez les enfants dans notre échantillon sont réparties comme suit : 71,6% de leucémies aigues avec dont 79% de LAL, suivies du lymphome malins non hodgkiniens (principalement le lymphome de Burkitt) 23%, deux cas de lymphome de Hodgkin, un cas de LMC, et un cas de LMMC juvénile.

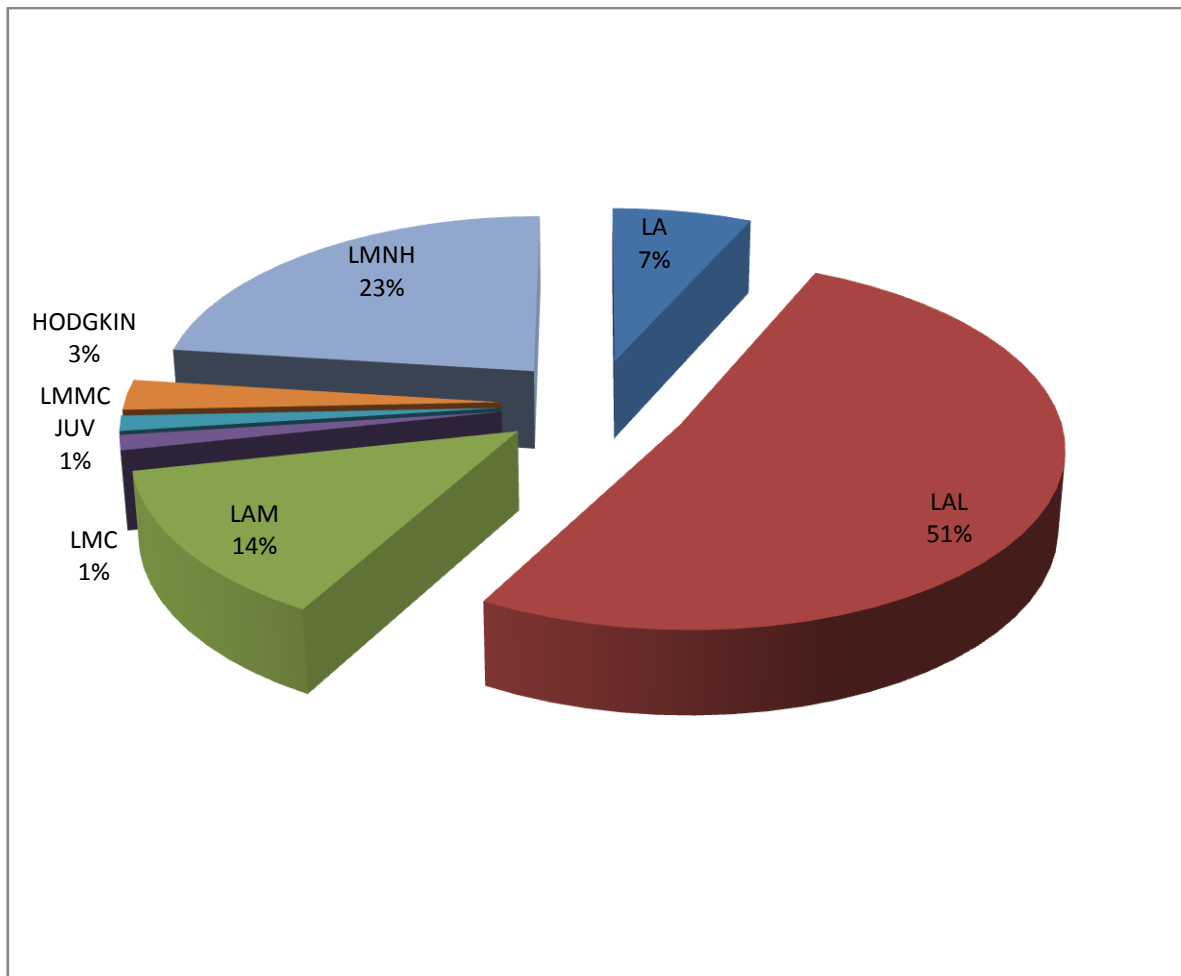


Figure 4 : Répartition des cas des hémopathies malignes chez les enfants

f. Les leucémies chez l'enfant :

Les Leucémies aigues lymphoïdes ont représenté 72% des leucémies aigues, suivies de leucémies aigues myéloïdes avec 19% et de leucémies aigues inclassables.

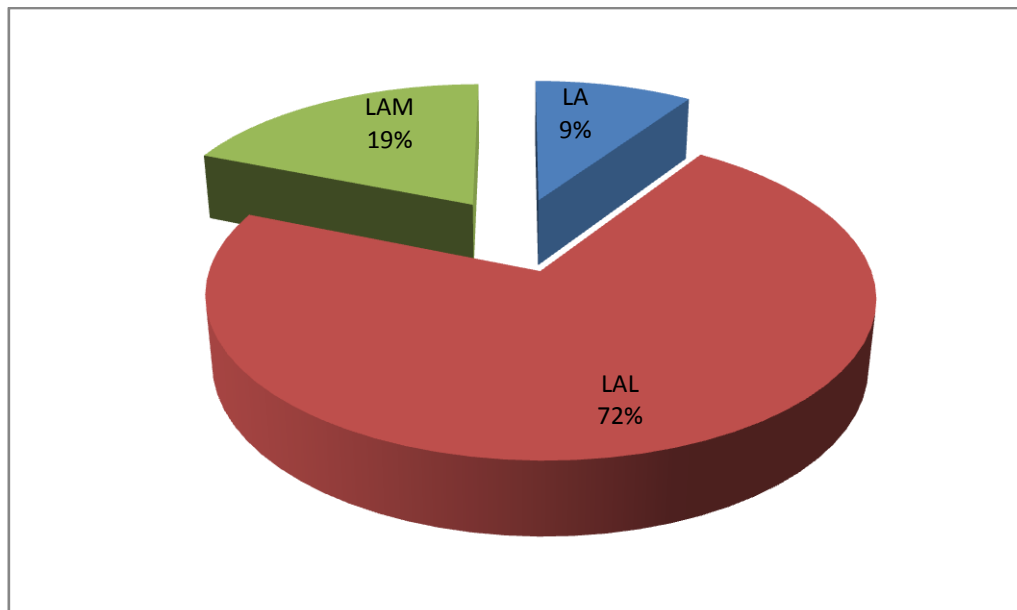


Figure5 : Répartition des cas des leucémies aiguës chez les enfants.

Les LAL B ont représenté 74% des LAL, tandis que les LAL T n'ont représenté que 26%.

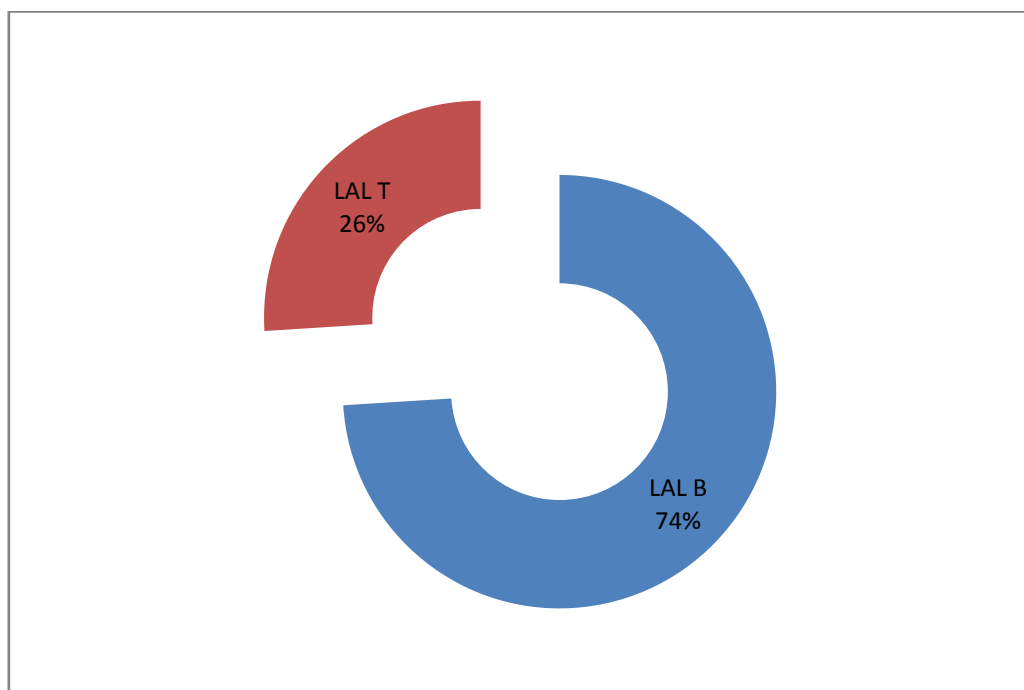


Figure 6 : Répartition des LAL chez les enfants en fonction de leur phénotype.

Les cas de LAM retrouvés dans notre série chez les enfants se répartissent selon le FAB comme suit : 2 cas de LAM0, 1 cas de LAM1, 2 cas de LAM2, 1 cas de LAM3, 2 cas de LAM4 et un cas de LAM5.

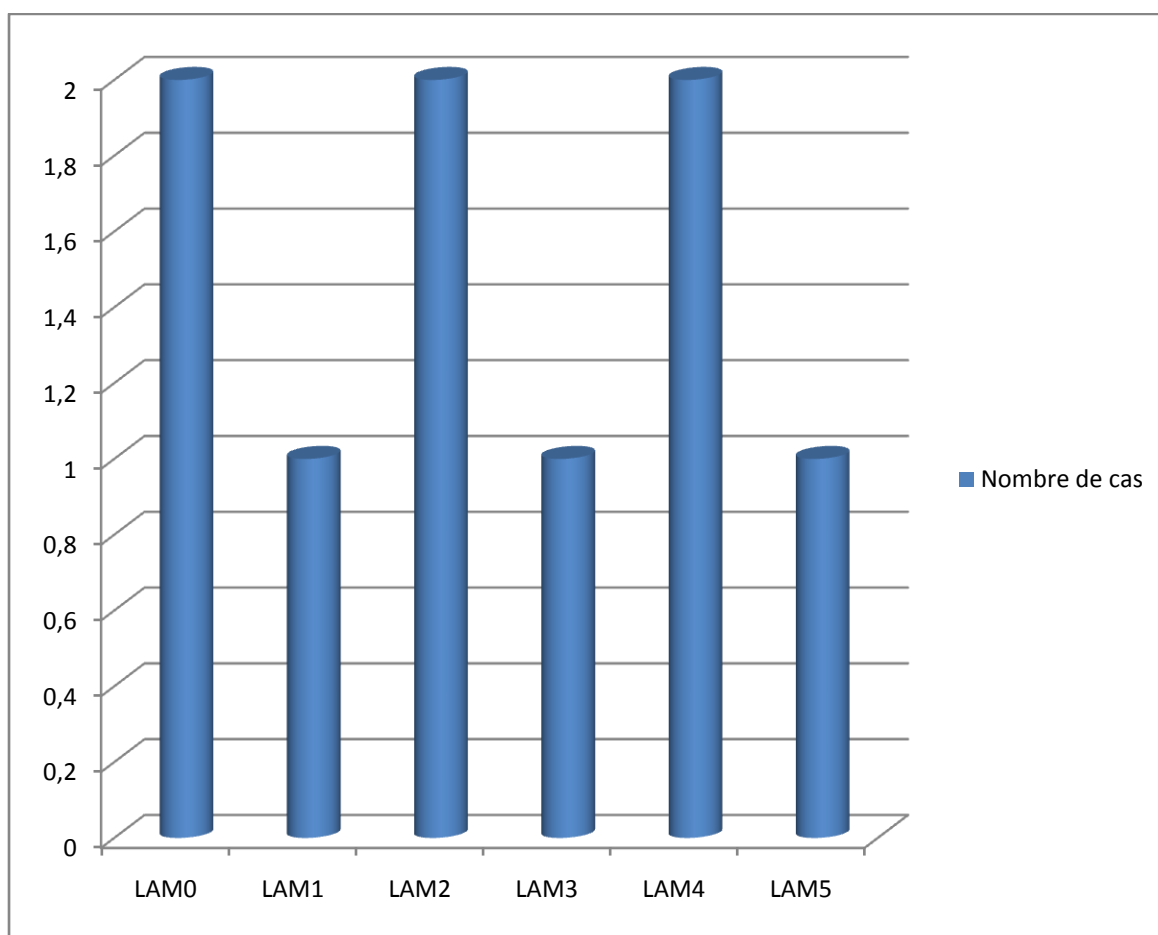


Figure 7 : Répartition des LAM chez les enfants selon le FAB.

2. Les hémopathies malignes chez l'adulte:

a. Répartition des patients adultes en fonction du sexe :

Chez les adultes de notre série le sexe ratio (H/F) est de 1,3.

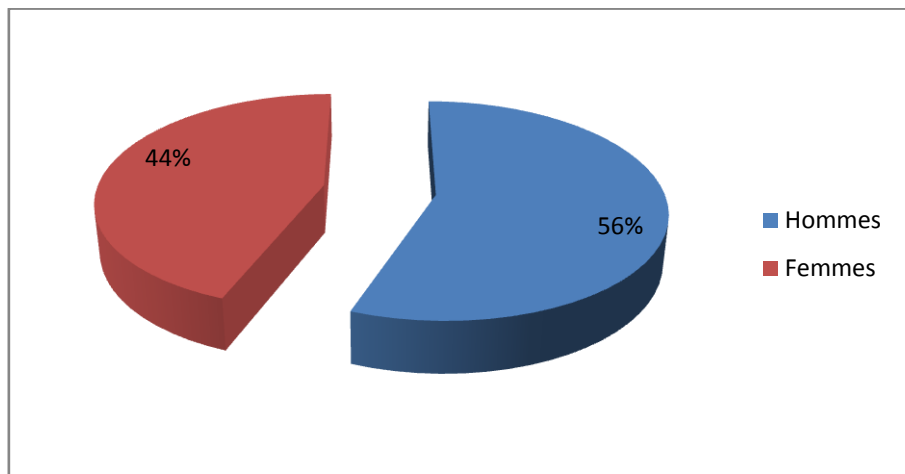


Figure 8 : Répartition des patients adultes en fonction du sexe.

b. Répartition en fonction de l'âge et du sexe :

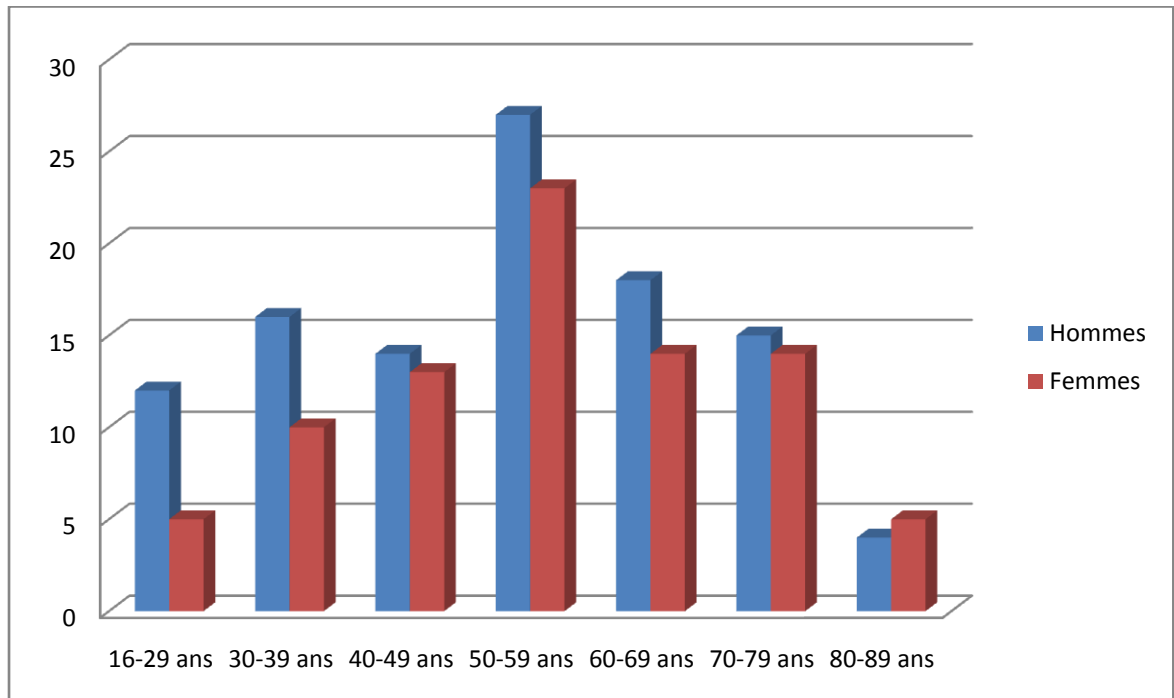


Figure 9 : Répartition des patients adultes en fonction de l'âge et du sexe.

La répartition des patients adultes atteints d'hémopathies malignes en fonction de l'âge et du sexe montre un pic de fréquence dans la tranche d'âge de 50 à 59 ans chez les deux sexes.

c. Répartition des patients adultes en fonction de l'hémopathie maligne :

Le tableau II détaille la répartition des patients adultes de notre série en fonction de l'hémopathie maligne. Les leucémies aiguës sont en premier rang avec un pourcentage de 25,4 % suivies des syndromes myéloprolifératifs (principalement la LMC) et du myélome multiple avec des pourcentages de 25,4%, 22,7% et 22,2% respectivement. Les LLC ont représenté 14,2%, les SMD 6,84%, les LMNH 4,6%. Nous avons aussi colligé 5 cas de macroglobulie de Waldenström et un cas de LMMC.

Tableau II: Répartition des hémopathies malignes chez les patients adultes

Type d'hémopathie maligne	Effectif	%
Lymphomes malins non hodgkiniens - Total :	9	4,6
Lymphome à cellules du manteau	4	2,1
Lymphome de la zone marginale	1	0,5
Lymphome de Burkitt	1	0,5
LMNH-T	1	0,5
Autres LMNH	2	1
Leucémie lymphoïde chronique	27	14,2
Myélome multiples :	42	22,2
Leucémie à plasmocytes :	1	0,5
Syndromes myélo-dysplasiques	13	6,8
Syndromes myéloprolifératifs - Total :	43	22,7
Leucémies myéloïdes chroniques	41	21,7
Polyglobulie de Vaquez	2	1
SMD/SMP :		
LMMC	1	0,5
Leucémies aiguës - Total :	48	25,4
LAL	11	5,8
LAM	28	14,8
LA non classées	9	4,8
Macroglobulinémie de Waldenstrom :	5	2,6
Leucémie à prolymphocytes B	1	0,5
Total	190	100

d. Les leucémies aiguës chez les patients adultes:

La répartition des patients adultes atteints de LA en fonction du sexe montre que 67% de patients sont de sexe masculin.

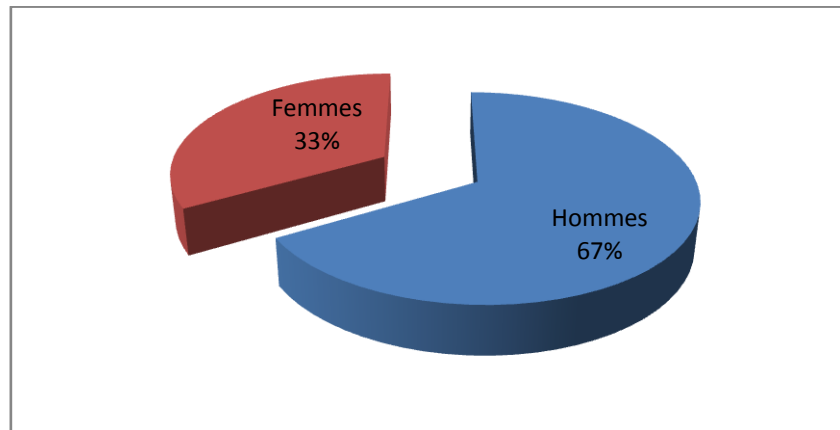


Figure 10 : Répartition des patients atteints de LA en fonction du sexe.

La répartition des patients adultes et adultes jeunes atteints de LA montre un pic au niveau de la tranche d'âge de 6 à 25 ans.

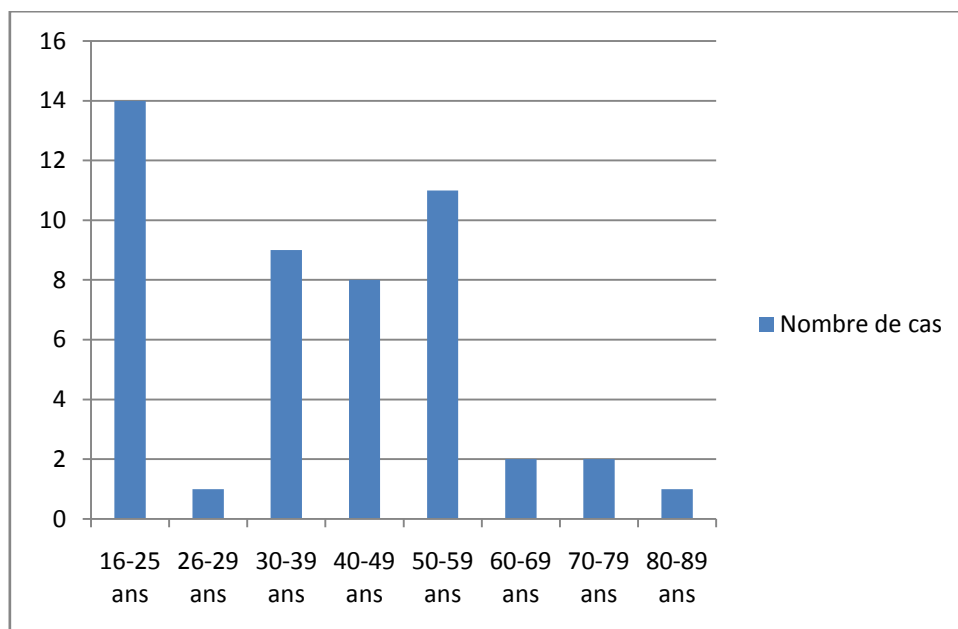


Figure 11 : Répartition des patients atteints de LA en fonction de la tranche d'âge.

La figure 12 montre la répartition des patients atteints de LA en fonction du type de cette dernière, les LAM représentent 58%, et les LAL 23%.

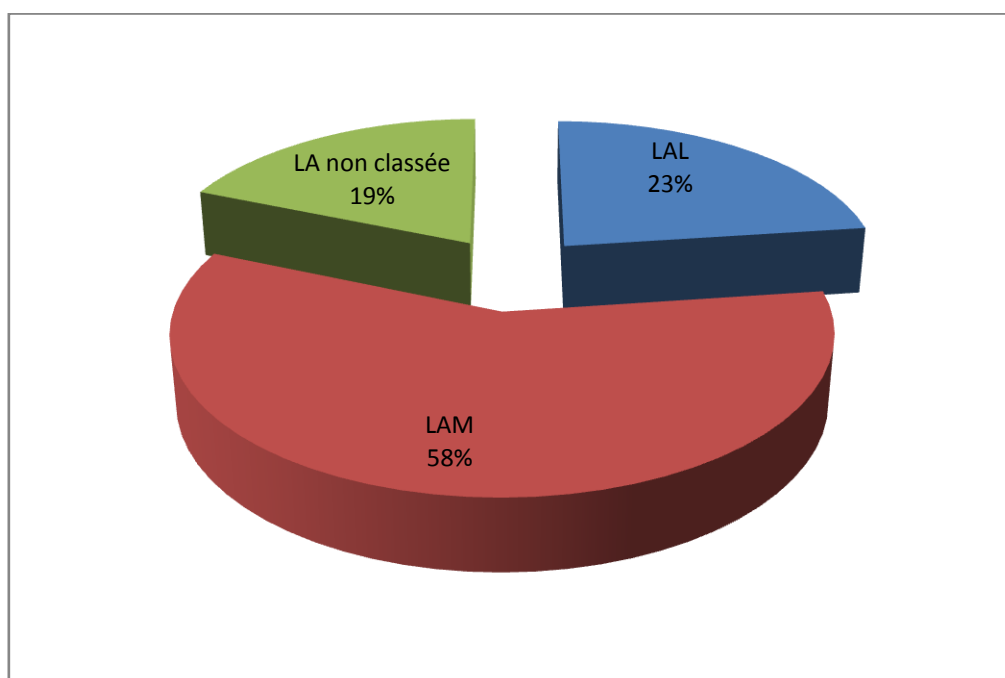


Figure 12 : Répartition des LA en fonction de leurs types

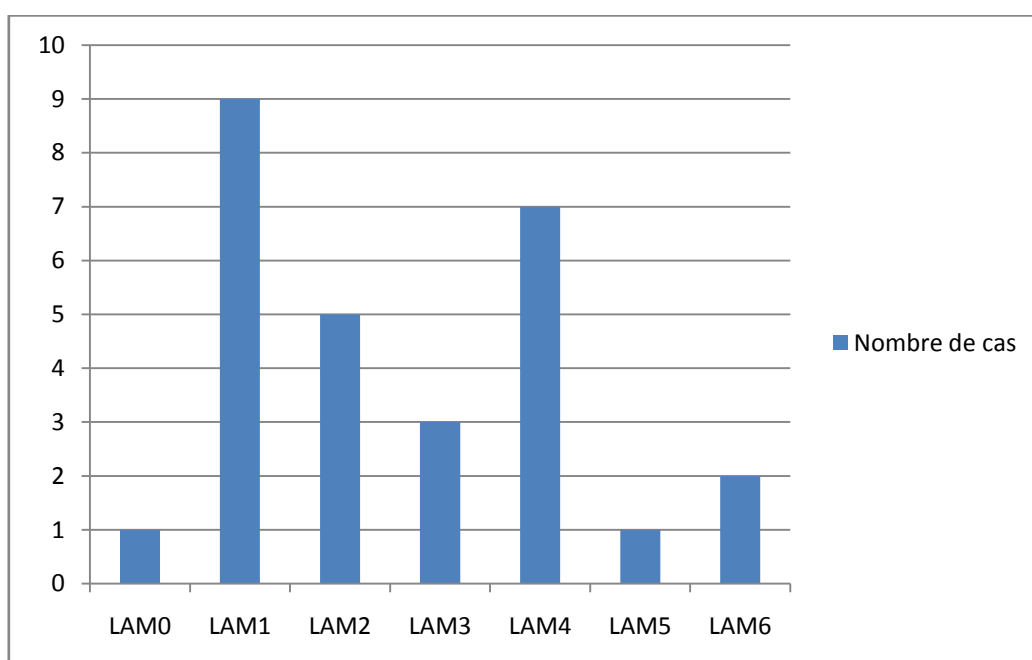


Figure 13 : Répartition des patients en fonction du type de LAM selon le FAB.

e. LMC chez les adultes :

La répartition en fonction du sexe des patients atteints de LMC montre que 52% de patients sont des hommes.

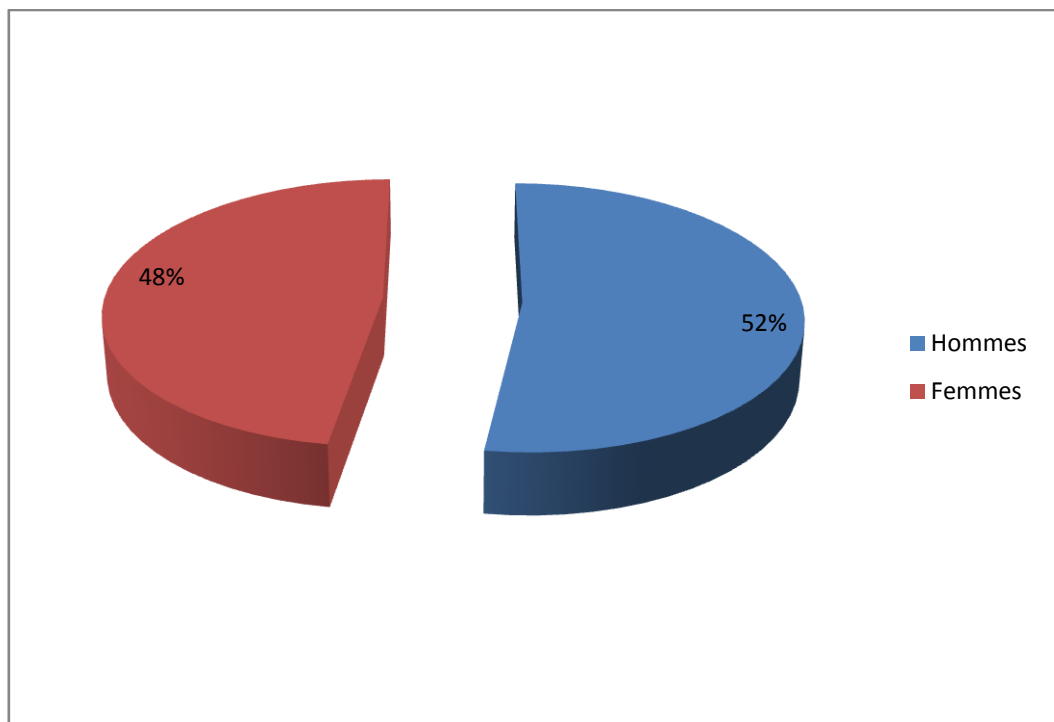


Figure 14 : Répartition en fonction du sexe chez les patients atteints de LMC.

La répartition des patients adultes atteints de LMC montre que cette pathologie a affecté des sujets d'âge supérieur à 30ans, avec un pic de fréquence dans la tranche d'âge de 30 à 49 ans.

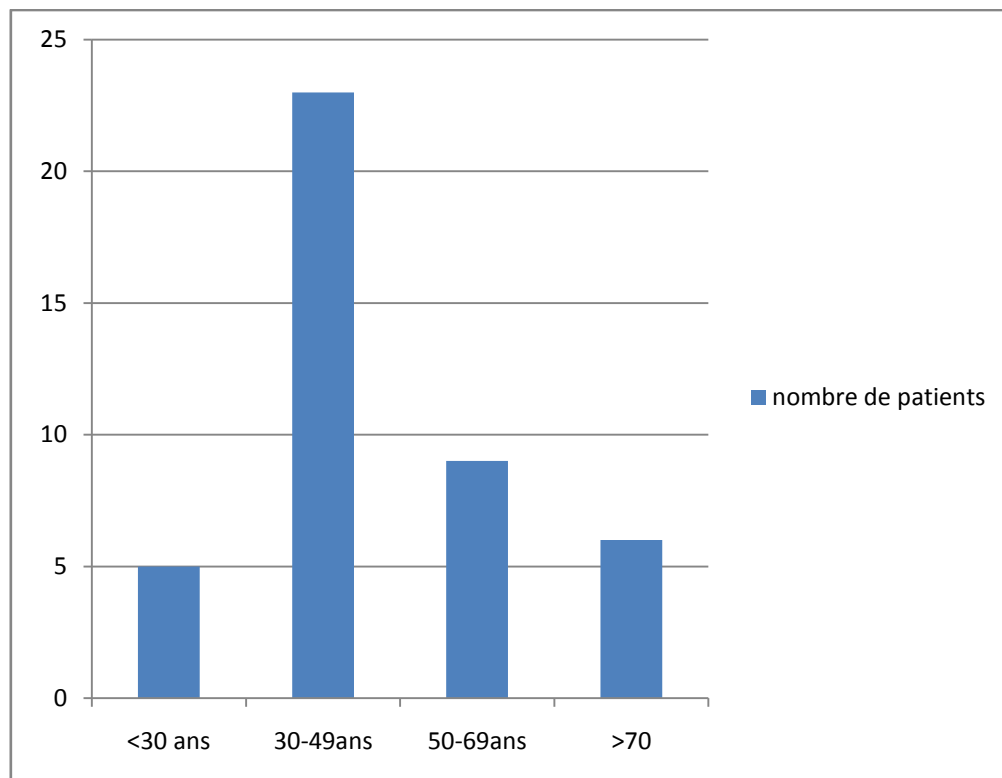


Figure 15 : Répartition des cas de LMC chez les adultes en fonction de la tranche d'âge.

Le tableau III montre que dans 70% de cas, le mode de révélation de LMC c'est la pesanteur de l'hypochondre gauche.

Tableau III : circonstances de découverte des LMC

Circonstances de découverte	Pesanteur de l'hypochondre gauche	Asthénie - Amaigrissement- AEG	Fortuite (NFS)
Nombre	29	14	5
%	70	34	13

f. Les leucémies lymphoïdes chroniques :

La répartition en fonction du sexe des patients atteints de LLC montre qu'il s'agit de patients de sexe masculin dans 52% de cas.

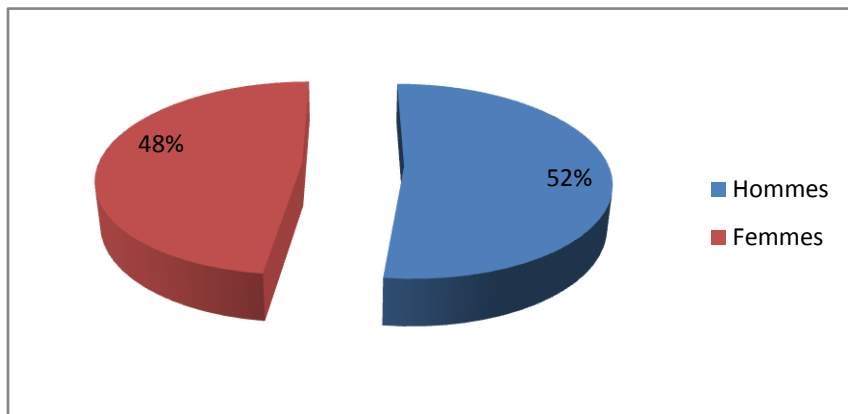


Figure 16 : Répartition des patients atteints de LLC en fonction du sexe.

La figure 17 montre que 59% de patients se situent dans les deux tranches d'âge de 60 à 69 ans et de 70 à 79 ans.

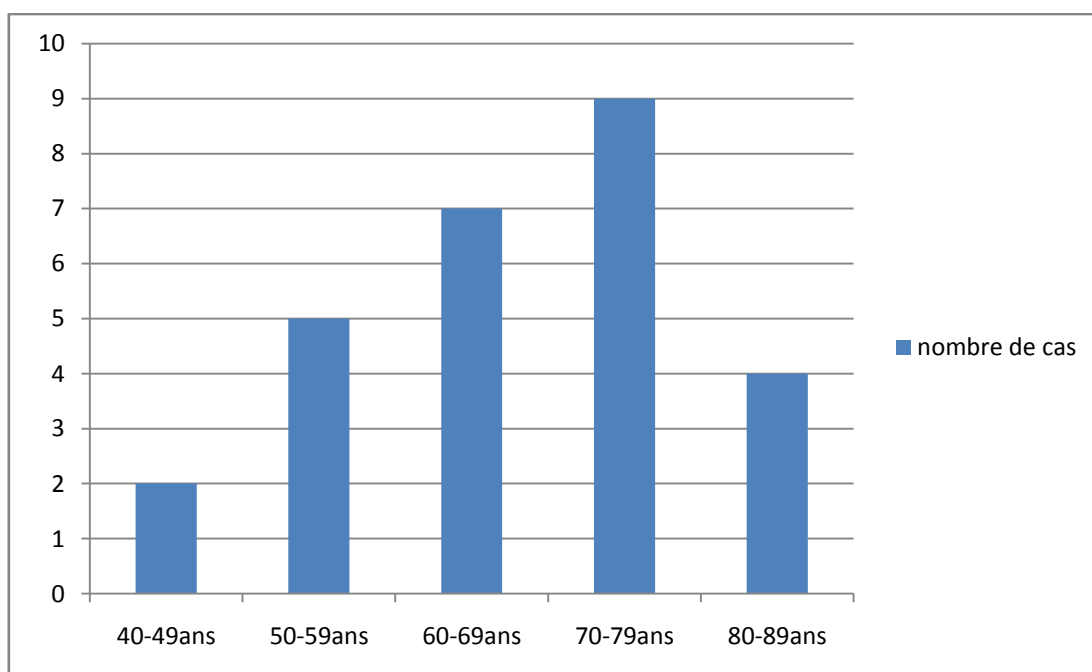


Figure 17 : Répartition des patients atteints de LLC en fonction de la tranche d'âge.

Chez les patients atteints de LLC, ce sont les adénopathies qui ont été le mode révélateur dans 52%.

Tableau IV : Circonstances de découverte des LLC.

Circonstances de découverte	Adénopathies	Asthénie- Amaigrissement- AEG	Fortuite (NFS)
Nombre	14	10	4
%	52	37	15

g. Les myélomes multiples :

Le myélome multiple a atteint dans notre série les hommes et les femmes à parts égales.

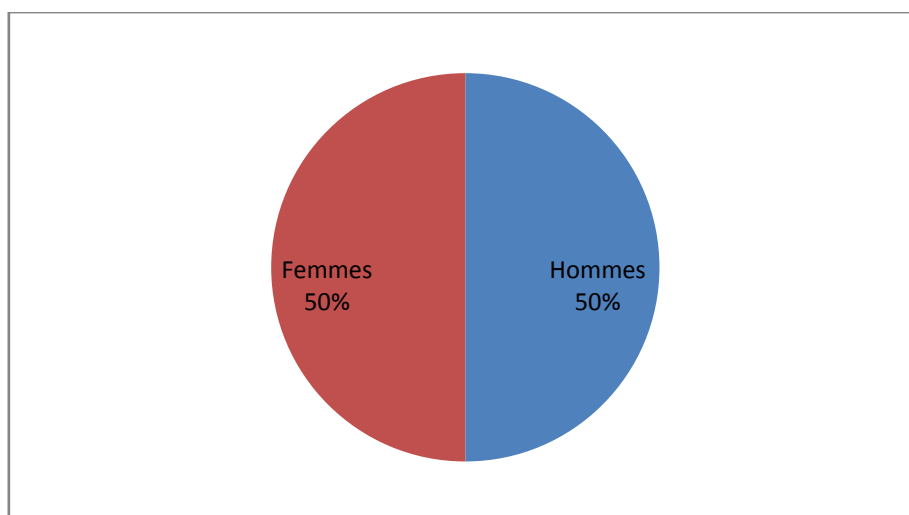


Figure 18 : Répartition des patients adultes atteints de MM en fonction du sexe.

La répartition en fonction de l'âge montre que le pic de fréquence se situe dans la tranche d'âge de 50 à 59 ans.

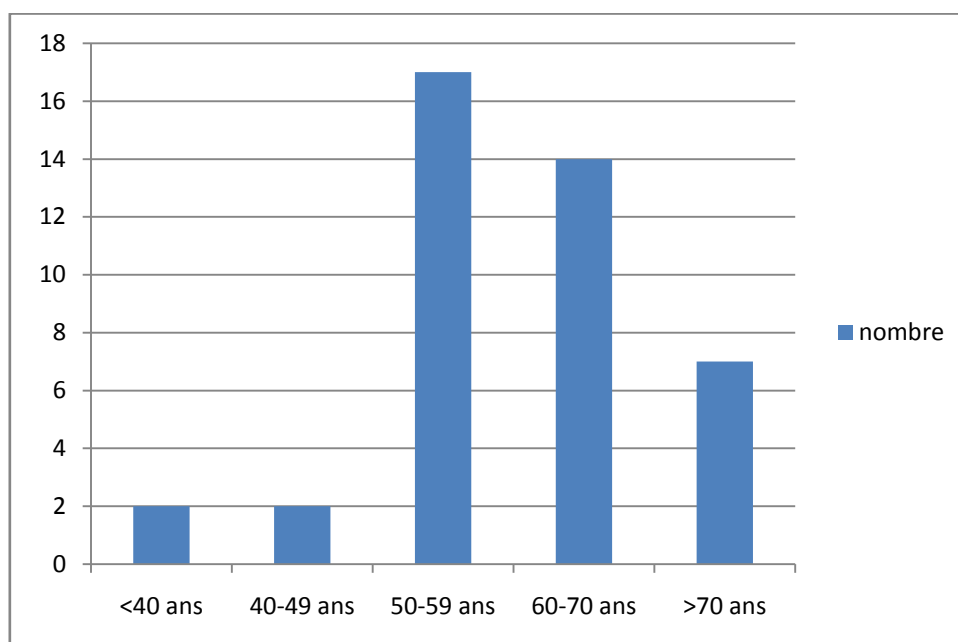


Figure 19 : Répartition des patients atteints de MM en fonction de la tranche d'âge.

Pour les circonstances de découverte des myélomes dans notre série, l'atteinte osseuse a été trouvée dans 55% de cas, l'altération d'état général dans 23% de cas, l'insuffisance rénale dans 21% de cas, et le plasmocytome dans 5% de cas. Chez 4 patients soit 9% de cas le myélome multiple a été découvert fortuitement.

DISCUSSION

1. Rappels-Classification:

Les hémopathies malignes sont des entités très hétérogènes parfois difficiles à classer. Les classifications se sont succédées depuis le début des années 1970 pour aboutir à une classification internationale consensuelle publiée en 2000 sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé [3]. Cette classification tient compte du tissu d'origine de la prolifération, lymphoïde ou myéloïde, puis des éléments cliniques, morphologiques ou histologiques, immunophénotypiques, génétiques et moléculaires pour définir chaque entité. Sa mise à jour a débuté en 2006 tenant compte des avis d'hématologues et d'oncologues afin qu'elle puisse garder un caractère pratique. En 2008, la classification OMS qui a paru avait pour objectif de définir, de manière exhaustive, les différentes entités pour permettre un diagnostic par le pathologiste à l'aide d'outils qui lui sont disponibles. L'édition 2016 de la classification des tumeurs hématologiques est une révision de la classification OMS 2008 plutôt qu'une nouvelle classification, et son but est d'intégrer les informations récentes concernant la clinique, le pronostic, la morphologie, l'immunophénotype et la génétique qui sont apparus depuis 2008.

a. Hémopathies malignes du tissu myéloïde

On distingue quatre grandes catégories: les syndromes myéloprolifératifs chroniques, les syndromes myélodysplasiques, une catégorie regroupant des entités intermédiaires « syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs » et les leucémies aiguës myéloïdes [4].

➤ Les syndromes myéloprolifératifs chroniques :

Ils regroupent selon la classification OMS 2016 [5]

- Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) BCR-ABL1 positive
- Polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) (PV)
- Myélofibrose primitive (ou splénomégalie myéloïde chronique SMC)
- Thrombocytémie essentielle (TE)
- Leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles
- Leucémie Chronique à Eosinophiles (sans autre spécification)
- Néoplasies myéloprolifératives inclassables
- Les mastocytoses.

La LMC est définie par la prolifération maligne et systématisée de la lignée granulocytaire sans blocage de maturation. Elle est caractérisée dans plus de 95% de cas par l'existence d'une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22, $t(9;22)(q34.1;q11.2)$. Cette translocation juxtapose les gènes Abl du chromosome 9 et Bcr du chromosome 22 [6]. Le gène hybride ainsi constitué produit une protéine anormale qui possède une forte activité tyrosine kinase responsable de modifications de la prolifération cellulaire. Dans les autres syndromes myéloprolifératifs chroniques, les critères diagnostiques ont toujours été plus délicats à établir avec certitude du fait de possibles évolutions de l'un vers l'autre et de nombreuses formes frontières.

La présentation clinique de la LMC comprend 3 phases évolutives : Une première phase dite «chronique », pauci symptomatique. Suivie d'une

deuxième phase, caractérisée par une accélération de la maladie (Figure 20), et enfin une troisième phase, appelée « transformation aiguë », prenant l'aspect d'une leucémie aiguë secondaire, résistante ou réfractaire au traitement. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ont permis aux patients suivis pour LMC d'avoir une espérance de vie comparable à celle de la population générale [7].

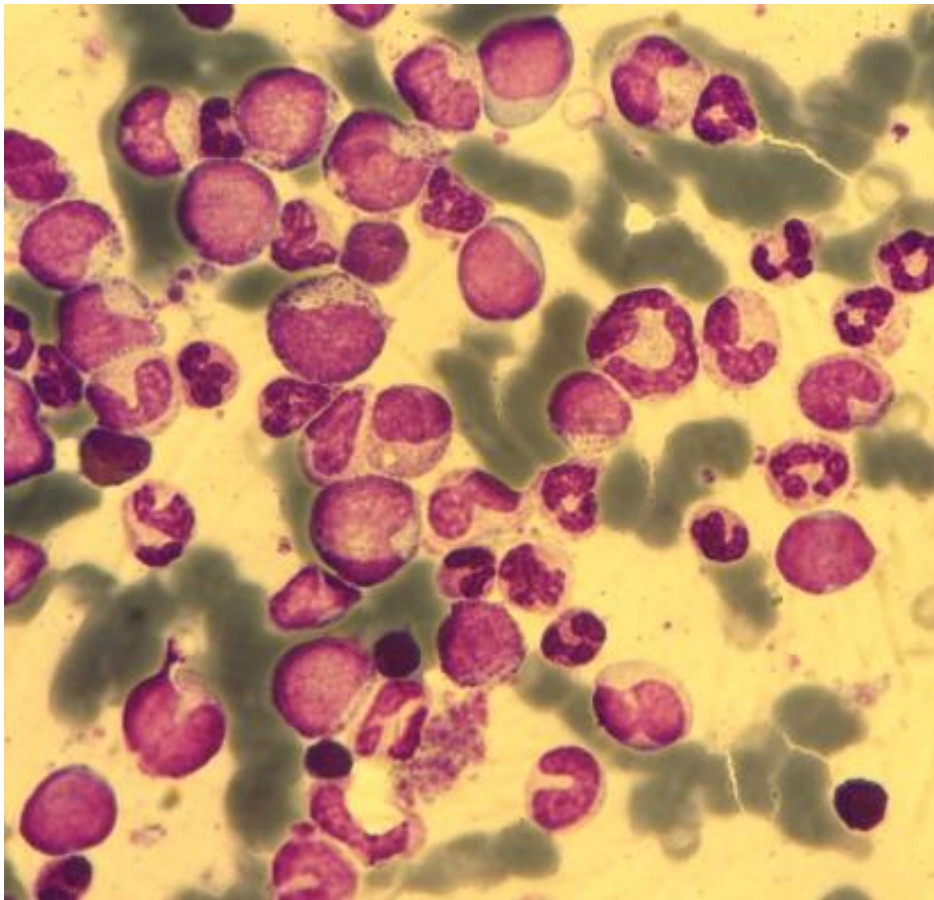


Figure 20 : Frottis médullaire montrant une myélémie associée à des blastes à 15% en faveur d'une LMC en phase accélérée chez un patient de notre série.

➤ Les syndromes myélodysplasiques [5]:

Ce sont des affections caractérisées par des anomalies cytologiques plus ou moins marquées dans une moelle hématopoïétique de richesse augmentée contrastant avec une ou plusieurs cytopénies sanguines. Selon le

stade, il existe une proportion plus ou moins élevée de blastes médullaires ou une anomalie cytogénétique. En fonction de ces critères, on distingue différentes entités qui peuvent toutes évoluer plus ou moins rapidement vers une leucémie aiguë myéloïde.

➤ Les syndromes myélo-dysplasique/ myéloprolifératifs : SMD/P [5]

On en distingue trois catégories

- Catégorie regroupe des entités qui ont en commun une monocytose sanguine > 1 G/L, une dysplasie sur 1 ou plusieurs lignées et moins de 20% de blastes dans la moelle osseuse:
 - Leucémie Myélo-Monocytaire Chronique
 - Leucémie Myéloïde Chronique atypique BCR-ABL1 négative
 - Leucémie Myélo-Monocytaire Chronique juvénile
- Syndrome Myélodysplasique/Myéloprolifératif avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (SMD/P - RS - T)
- Syndromes Myélodysplasiques / Myéloprolifératifs inclassables.

➤ Les leucémies aiguës myéloïdes [5]

C'est un ensemble de proliférations malignes aboutissant à l'accumulation dans la moelle, le sang et éventuellement d'autres organes, de progéniteurs des cellules sanguines de nature myéloïde « blastes » (Figure 21), qui ont perdu totalement ou partiellement leur capacité à se différencier. Leur diagnostic repose sur l'examen cyto-morphologique du sang et de la moelle et l'étude cytogénétique. L'immunophénotype des blastes et l'étude

moléculaire complètent le diagnostic et sont utiles au pronostic et aux nouveaux protocoles thérapeutiques.

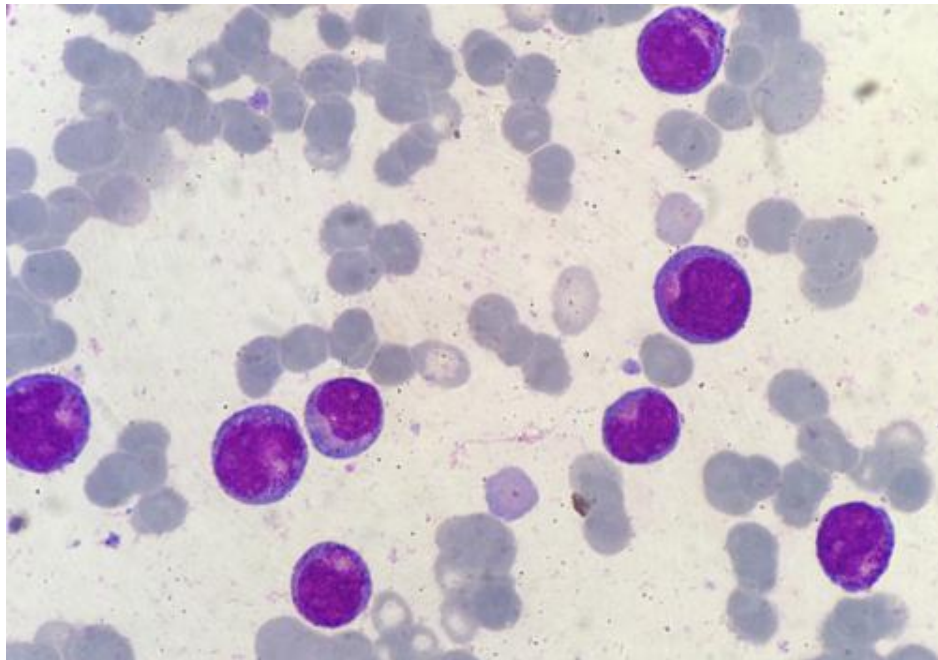


Figure 21 : Frottis médullaire montrant des blastes myéloïdes chez un patient de notre série (LAM3).

b. Hémopathies malignes du tissu lymphoïde

Dans le tissu lymphoïde, on distingue tout d'abord les proliférations développées à partir des cellules lymphoïdes B de celles développées à partir des cellules lymphoïdes T ou Natural-Killer (NK). Les différentes formes de lymphomes de Hodgkin restent classées à part, bien qu'ayant une origine lymphoïde B, en raison de leurs caractéristiques cliniques et histopathologiques très particulières. Au sein des proliférations B ou T, il faut distinguer les proliférations développées à partir de cellules immatures donnant des leucémies aiguës ou des lymphomes lymphoblastiques, des proliférations développées à partir des cellules matures qui sont de loin les plus nombreuses et les plus variées.

➤ Leucémies aiguës lymphoblastiques :

Les LAL sont des proliférations malignes aboutissant à l'accumulation clonale dans la moelle, le sang et éventuellement d'autres organes, de cellules immatures de la lignée lymphoïde, arrêtées au stade de lymphoblastes de la voie normale de différenciation (Figure 22).

Elles sont classées selon l'OMS 2016 en [8]:

- Leucémies aiguës/ Lymphomes lymphoblastiques B
 - Leucémie aiguës/ lymphomes lymphoblastiques B sans autre spécification
 - Leucémie aiguë/ lymphome lymphome lymphoblastique B avec anomalies cytogénétiques récurrentes
- Leucémies aiguës/ lymphomes lymphoblastiques T.

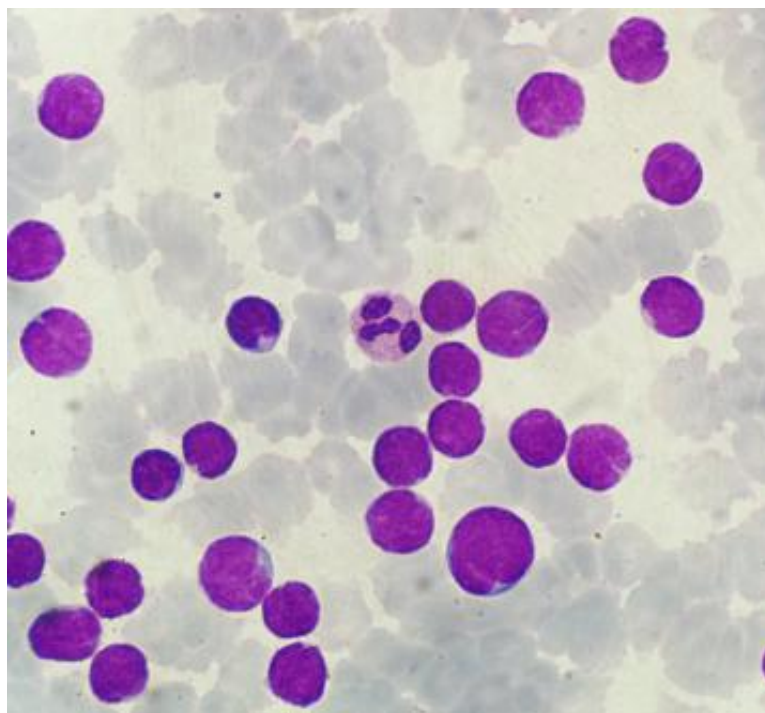


Figure 22 : Frottis médullaire montrant des blastes lymphoïdes en faveur d'une LAL chez un patient de notre série.

➤ Les hémopathies lymphoïdes B matures

La leucémie lymphoïde chronique B (LLC) est la plus fréquente de ces proliférations. C'est une maladie liée à l'accumulation monoclonale maligne de lymphocytes matures de phénotype B CD5+, avec envahissement sanguin et médullaire, secondaire à une prolifération excessive et à un défaut d'apoptose. Les critères du diagnostic de la LLC nécessitent la présence d'une lymphocytose sanguine B supérieure à $5 \times 10^9/L$ (5000/ L) persistante plus de trois mois et la présence de cellules lymphoïdes matures de petite taille avec une chromatine mottée à l'examen du frottis sanguin [9].

Le myélome multiple est ensuite l'entité la plus fréquente. Il est caractérisé par une prolifération monoclonale de plasmocytes envahissant la moelle osseuse et sécrétant une immunoglobuline monoclonale (Figure 23) [10].

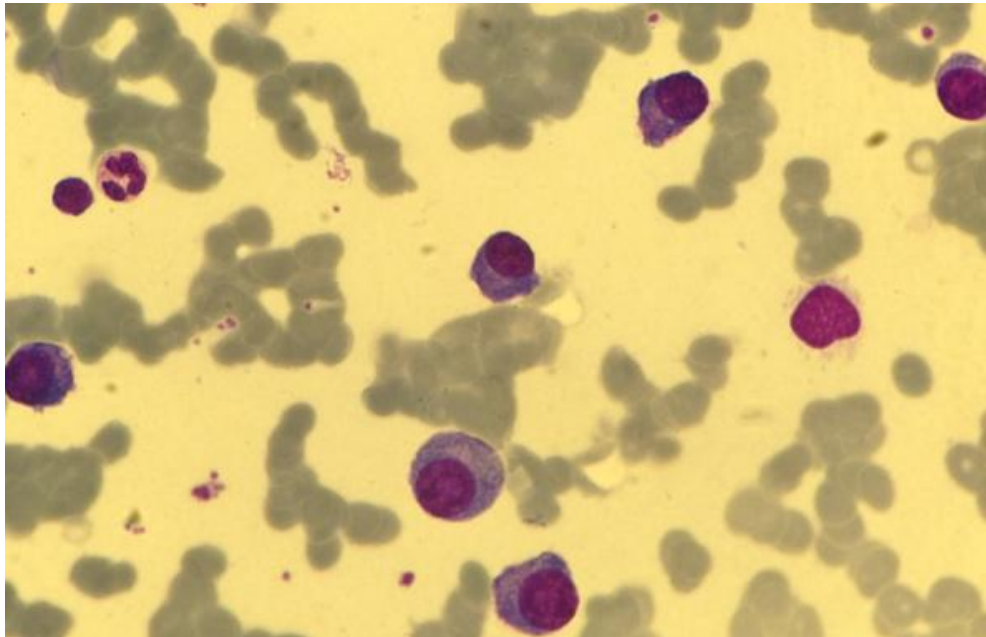


Figure 23 : Frottis médullaire montrant des plasmocytes médullaires chez un patient de notre série ayant un myélome multiple.

➤ Hémopathies lymphoïdes à cellules T matures et NK

Elles sont de deux types sur le plan de l'immunophénotype : de nature T (CD3+) ou de nature NK (CD56+). On retrouve une splénomégalie chez 50 % des patients, mais elle est de volume très variable. L'anémie et la thrombopénie ne sont retrouvées que dans les formes très agressives, ou quand une volumineuse splénomégalie est présente ; en revanche, une neutropénie parfois sévère ($< 0,5 \times 10^9/L$) est observable chez 50 % des patients. Seule une minorité des patients présente une maladie agressive, avec organomégalie et hyperlymphocytose franches : il s'agit alors le plus souvent d'une pathologie à cellules NK, et le pronostic est péjoratif à court terme. Chez la plupart des patients l'évolution reste chronique et un traitement ne sera envisagé que chez ceux qui présentent des complications neutropéniques [11].

➤ Lymphomes de Hodgkin

Les maladies de Hodgkin sont considérées comme des lymphomes depuis que l'on connaît l'origine lymphoïde B des cellules malignes dont la présence définit cette maladie. En effet, les lymphomes de Hodgkin sont définis par la présence de rares cellules de Reed-Sternberg ou de Hodgkin. Ces cellules anormales entraînent une réaction lymphocytaire non maligne dont la nature permet de classer les différentes formes (classification OMS 2016 [8]).

➤ Maladies lymphoprolifératives post transplantation d'organes

➤ Tumeurs à cellules histiocytaires et dendritiques

2. Les hémopathies malignes chez les enfants :

Les hémopathies malignes se présentent chez l'enfant, de façon très différente que celle chez l'adulte. Le plus souvent, elles se développent aux dépens des précurseurs des lignées lymphoïdes, avec une forte prépondérance de la lignée B. Elles sont caractérisées par la prolifération clonale et incontrôlée de précurseurs hématopoïétiques bloqués à un stade de leur différenciation [12]. Durant la période de notre étude nous avons colligé 264 patients, dont 74 enfants (âge inférieur ou égal à 15 ans) soit 28%. Chez les enfants, la moyenne d'âge est de 8 +/- 4,75 années avec une prédominance masculine ; le sexe ratio (H/F) est de 1,5. La tranche d'âge la plus touchée était celle de 10 à 15 ans. Les hémopathies malignes chez les enfants dans notre échantillon sont réparties comme suit : 71,6% de leucémies aiguës avec une prédominance des LAL (79%), suivies du lymphome de Burkitt 23%, deux cas de lymphome de Hodgkin, un cas de LMC, un cas de LMMC juvénile et un cas de LMNH type T.

a. Les leucémies aiguës :

Chez l'enfant, les cancers représentent en France et aux USA la seconde cause de décès après les accidents [13]. En France, les leucémies aiguës sont les cancers de l'enfant les plus fréquents (29%) devant les tumeurs du système nerveux central (23%) et les lymphomes malins non hodgkiniens (12%) [13]. Dans notre série, chez ces jeunes patients les leucémies ont été au premier rang des hémopathies malignes avec un pourcentage de 72%.

Les facteurs étiologiques connus des leucémies de l'enfant sont hétérogènes. Ils comprennent la prédisposition génétique, la susceptibilité génétique et l'exposition à certains facteurs environnementaux [14]. La prédisposition génétique explique moins de 5 % des cas de leucémies. De nombreuses maladies génétiques sont associées à une augmentation du risque de cancer chez l'enfant, en particulier le risque de LAL ou de LAM : la neurofibromatose type 1, l'ataxie télangiectasie, l'anémie de Fanconi, le syndrome de Down, les déficits immunitaires héréditaires. La susceptibilité génétique est en rapport avec des variations de polymorphisme mettant en jeu des gènes dont la pénétrance est peu élevée [15].

L'âge de survenue des leucémies aiguës varie selon le type de leucémie. L'âge moyen de nos patients atteints de LAL a été de 7,10 $\pm$ 4,46 années, et pour les LAM il a été de 9 $\pm$ 5,92 années. Une étude marocaine a été entretenue au laboratoire d'hématologie du CHU Ibn Sina de Rabat sur une population d'enfants a trouvé que l'âge médian de la survenue de LA était de 5,7 ans avec une différence statistiquement significative entre les patients atteints de LAM et ceux atteints de LAL (9ans vs 5ans) rapprochant ainsi nos résultats [16]. Ceci peut être expliqué par la prédominance de LAL chez les enfants contrairement à la LAM.

Le diagnostic des LA repose avant tout sur des critères cytologiques et immunophénotypiques des blastes de la moelle osseuse [12,17]. L'apport de l'immunophénotypage puis de la cytogénétique et enfin de la biologie moléculaire ont permis de décrire de plus en plus d'entités (sus citées dans la classification OMS 2016 des Leucémies aiguës).

Chez l'enfant, les leucémies aiguës myéloïdes sont rares et surviennent avant l'âge de 2 ans ou après 15 ans. À l'inverse, La leucémie aiguë lymphoblastique est le cancer le plus fréquent chez les enfants et représente environ un quart de tous les cancers chez les sujets de moins de 15 ans [18]. Nous avons colligé 72% de LAL par rapport à 19% de LAM, ce qui s'approche des résultats de la littérature qui précisent que les LAL sont environ 5 fois plus prédominants que les LAM [17]. L'étude de Rabat a trouvé des pourcentages de LAL et LAM respectivement : 74% et 20,2% [19]. On a remarqué dans notre série une prédominance des LAL-B (74%) par rapport aux LAL-T (26%). Selon différents auteurs (une étude marocaines et deux études anglaises) la LAL B représente plus de 70 % de l'ensemble de LAL [19-21].

b. Les lymphomes malins non Hodgkiniens chez les enfants :

Dans notre série, nous avons trouvé un taux de 23% de LMNH parmi les hémopathies malignes de l'enfant colligées dans notre laboratoire d'hématologie, principalement le lymphome de Burkitt. Dans une étude à l'ouest et au sud-ouest Algérien sur les LMNH chez les enfants, les lymphomes de Burkitt arrivent en 2ème lieu après le type histologique lymphoblastique [22]. Ceci est dû à la non inclusion dans notre série des autres LMNH et qui sont diagnostiqués principalement par le service d'anatomie pathologique. Les LMNH sont un groupe hétérogène de proliférations lymphoïdes malignes dites de « haut grade de malignité » avec des présentations cliniques habituellement extra-ganglionnaire et d'une agressivité tumorale très rapide, en particulier dans la moelle osseuse et le

système nerveux central. La chimiothérapie en est le seul traitement. Il représente 40 % des lymphomes de l'enfant et 5 % des lymphomes de l'adulte [23].

3. Les hémopathies malignes chez les adultes :

La distribution des malades selon le sexe montre globalement un sexe-ratio de 1,3 en faveur du sexe masculin. Cette prédominance masculine a été observée également par des séries nationales et internationales [2, 24-27].

Dans notre étude, la tranche d'âge la plus touchée est celle de 50 à 59ans. Dans une étude du CHU de Marrakech et une autre de Casablanca, la majorité des patients atteints d'hémopathies malignes sont âgés de moins de 65 ans. En Basse Normandie, cette distribution est inversée ; la majorité des cas sont âgés de plus de 65 ans [2,26,27]. Ceci peut s'expliquer par le fait que la population marocaine est plus jeune que la population française.

Durant la période de notre étude, les leucémies aiguës, les syndromes myélo-prolifératifs (principalement la LMC) et le myélome multiple ont été représentés avec des pourcentages de 25,78%, 22,63% et 22,1% respectivement. Les LLC ont représenté 14,2%, les SMD 6,84%, les LMNH 4,7%, avec 5 cas de macroglobulie de Waldenstrom et un cas de LMMC.

a. Les leucémies aiguës :

Les leucémies aiguës, lymphoïdes et myéloïdes ne représentent que 10 à 15% des hémopathies malignes dans les pays occidentaux et sont des affections rares qui en dehors de quelques formes sont souvent de pronostic

péjoratif [28]. Dans notre série de patients atteints d'hémopathies malignes, les leucémies aiguës sont au premier rang avec un pourcentage de 25,7% de cas ce qui concorde avec les résultats d'une étude faite au laboratoire du CHU du Treichville à Abidjan [29]. Contrairement aux séries de CHU de Marrakech et de Basse Normandie chez qui les lymphomes arrivent en premier [2, 26, 27]. Ceci est dû au fait que le lieu de notre étude est un service d'hématologie biologique, dont les outils du diagnostic n'incluent pas l'étude histologique. Dans la littérature, les leucémies aiguës d'origine myéloïde prédominent chez l'adulte : elles représentent 75-80 % des cas de LA contre 20 à 25 % d'origine lymphoïde. Dans notre série 58% des leucémies aiguës sont des LAM, et 23% sont des LAL. L'incidence des LAM augmente avec l'âge, surtout après 50 ans pour les deux sexes, avec cependant une prédominance masculine. Le rapport homme/femme varie de 1 à 1,5. Le taux d'incidence moyen standardisé sur la population mondiale est d'environ 2,2 cas pour 100 000 personnes / années [30]. L'âge médian au diagnostic est de 65 ans [31].

b. La leucémie myéloïde chronique :

La LMC représente 7 à 15 % des leucémies de l'adulte, avec environ dix nouveaux cas par an pour un million d'habitants, soit 600 nouveaux cas par an en France [32].

Dans notre série la LMC représente 21% des hémopathies malignes. Nos résultats diffèrent de ceux constatés au niveau du registre de la Basse Normandie et se rapproche de ceux du CHU de Marrakech où elle représente respectivement 2% et 5% des hémopathies malignes, ceci est du au fait que

notre série se limite aux patients diagnostiqués au laboratoire d'hématologie uniquement. Dans notre série on a constaté qu'il n'y a pas de différence significative du sexe (52% d'hommes contre 48% de femmes), contrairement à la littérature qui rapporte une prédominance masculine de cette pathologie. En ce qui concerne l'âge, on a trouvé un pic de fréquence dans la tranche d'âge de 30 à 49 ans ce qui rejoint l'étude de Leguay [32].

c. La leucémie lymphoïde chronique

La LLC représente 14,2% des hémopathies malignes chez les adultes de notre série, c'est la leucémie la plus fréquente en France et en USA [33]. En France, le nombre de cas annuels est estimé en 2011 à un peu moins de 3800 cas incidents (1 % des cancers) [34]. Dans deux études Marocaines menées toutes les deux à Marrakech, au CHU et à l'hôpital militaire Avicenne, les auteurs ont rapporté que la LLC a représenté respectivement 16% et 26% des leucémies [26,35]. La LLC atteint le plus souvent l'homme (56,5 %), 45 % des cas incidents sont observés chez les patients de plus de 75 ans [9]. En 2005, le taux standardisé d'incidence ajusté à la population mondiale est de 3,6/100 000 habitants pour les hommes et de 2,0/100 000 pour les femmes. Ce taux augmente avec l'âge, avec des variations chez l'homme entre 0,1/100 000 chez les 30—34 ans et 39/100 000 chez les 85—89 ans et entre 0,1/100 000 et 20,9/100 000 chez la femme [9]. Les variations d'incidence entre les Asiatiques et les Caucasiens ou les Afro-américains laissent suggérer la possibilité de variations ethniques, géographiques et raciales. Parmi les facteurs environnementaux, peu d'agents ont été

réellement mis en cause : tabac, alcool, radiations ionisantes ou pesticides [9].

d. Le myélome multiple :

Le myélome multiple est une maladie rare qui représente environ 80 % des gammopathies monoclonales malignes et 15 % des hémopathies malignes [36]. Dans notre série, il occupe la 3^{ème} place derrière les leucémies aiguës et la LMC avec un pourcentage de 22% de l'ensemble des hémopathies malignes chez les adultes. Ce qui rejoint les études réalisées au niveau national à Casablanca et à Marrakech et au niveau international à la Basse Normandie et à Bamako [2, 26, 27, 37]. Et ceci contrairement à la série de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, pour laquelle il s'agit plutôt de l'hémopathie maligne la plus fréquente occupant ainsi le premier rang (37% des HM) [35].

Le myélome multiple touche préférentiellement les sujets de plus de 40 ans avec un pic de fréquence entre 67 et 70 ans [38], dans notre étude on a remarqué que nos patients sont plus jeunes avec un pic de fréquence entre 50 et 59 ans. L'âge plus jeune de survenue est rapporté dans les études nationales [26, 27]. Pour les circonstances de diagnostic dans notre série, ce sont les manifestations osseuses qui ont dominé le tableau clinique ce qui concorde avec la littérature [36].

Bien qu'il reste à ce jour incurable, le MM a connu, des progrès en terme de prise en charge des patients : nouveaux critères diagnostiques et une meilleure compréhension de l'hétérogénéité du profil évolutif grâce à

l'identification de nouveaux facteurs pronostiques et au développement de nouveaux traitements [10,39].

e. Les syndromes myélo-dysplasiques :

Les SMD désignent un groupe hétérogène de maladies clonales touchant les cellules souches hématopoïétiques, aboutissant à des anomalies qualitatives et quantitatives d'une, des deux ou des trois lignées myéloïdes. Ils se traduisent par une hématopoïèse inefficace, classiquement révélée par une ou des cytopénies et un risque augmenté de transformation en leucémie aiguë. Cette entité n'a représenté que 6,84% des cas de notre série tandis que dans celle de Basse Normandie ils ont représenté 12%.

L'incidence des SMD varie selon les zones géographiques entre un taux brut d'incidence pour les deux sexes de 1,0/100 000 au Japon et 9,3/100 000 au Royaume-Uni [40,41], 8,1 en Espagne [42], 4,9 en Allemagne [43], 3,5 en Suède [44], et 3,2 aux États-Unis [45, 46]. Cette variabilité d'insidence est due au fait que le diagnostic de SMD est difficile et repose sur la recherche d'anomalies quantitatives et qualitatives de l'examen microscopique des frottis sanguins et médullaires. Ainsi, les critères du diagnostic en partie subjectifs peuvent varier d'un centre à un autre et expliquer les variabilités d'enregistrement dans les différents registres.

f. Les Lymphomes malins non hodgkiniens :

Le lymphome non hodgkinien est le cinquième cancer mondial. C'est l'hémopathie maligne la plus fréquente. Son incidence est en constante

augmentation dans tous les pays développés où il existe des registres du cancer. Leur incidence augmente significativement depuis les années 70, et ce d'environ 5% par année [47].

Au Maroc, on ne dispose pas d'études à l'échelle nationale. Néanmoins, selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca en 2004, les LNH ont représenté le troisième cancer chez l'homme avec une incidence de 6,1 pour 100000 habitants. Ces résultats restent comparables avec ceux observées dans les différents pays du Maghreb [27].

Dans notre série, les LNH n'ont représenté que 4,7 % ce qui est très bas par rapport aux autres séries émanant de services médicaux dont le recrutement des patients se base aussi bien sur les résultats d'hématologie biologique et d'anatomie pathologique [2,26].

CONCLUSION

Ce travail rétrospectif portant sur 2 années de recrutement, permet de conclure que les hémopathies malignes recrutées dans le laboratoire d'hématologie du CHU HASSAN II de Fès se caractérisent par leur survenue à un âge jeune, ce qui a été aussi rapporté par d'autres études nationales. Ceci incite à développer des stratégies de prise en charges adaptées à notre contexte Marocain et adoptées par tous les professionnels de santé traitant ces maladies au pronostic souvent péjoratif. Pour dresser l'épidémiologie globale de ces affections, des études multicentriques se basant sur la collaboration aussi bien du laboratoire et des services médicaux : hématologie clinique, médecine interne, oncologie pédiatrique, doivent être menées. L'élaboration de registres nationaux peut donner des idées plus claires sur les données épidémiologiques des différentes hémopathies (incidence et prévalence), et aider à l'élaboration des protocoles de prévention et de dépistage.

RESUME

Introduction :

Les hémopathies malignes sont l'ensemble des cancers du sang et des organes lymphoïdes. Elles résultent d'une prolifération de cellules sanguines matures (responsables d'hémopathies d'évolution lente ou chronique) ou immatures (entraînant les hémopathies d'évolution rapide ou aigue). Notre étude a pour objectif de déterminer le profil épidémiologique et diagnostique des hémopathies malignes diagnostiquées au laboratoire d'hématologie du CHU HASSAN II de Fès.

Patients et méthodes :

Etude rétrospective portant sur 264 patients, s'étalant sur une durée de deux ans (de janvier 2015 au décembre 2016). Nous avons inclus dans notre série tous les patients hospitalisés ou suivis à titre externe et dont les examens biologiques (NFS, myélogramme, et immunophénotypage) ont été traités au laboratoire d'hématologie. Toutes les hémopathies malignes ont été codées selon les classifications OMS 2008-2016.

Résultats :

Durant la période de notre étude nous avons colligé 264 patients, dont 74 enfants (âge inférieur à 15 ans) soit 28%. Chez les enfants, la moyenne d'âge était de 8 ans avec une prédominance masculine ; le sexe ratio (H/F) était de 1,5. Les hémopathies malignes chez les enfants dans notre échantillon étaient réparties comme suit : 71,6% de leucémies aigues avec une prédominance des LAL (79%), suivies du lymphome de Burkitt 23%, deux cas de lymphome de Hodgkin, un cas de LMC, un cas de LMMC juvénile et un cas de LMNH type T. Chez les adultes de notre série la moyenne d'âge était

de 53,43 années avec une prédominance masculine soit un sexe ratio (H/F) de 1,3. Les leucémies aiguës, les syndromes myélo-prolifératifs (principalement la LMC) et le myélome multiple étaient représentés avec des taux moyens de 25,78%, 22,63% et 22,1% respectivement. Les LLC et autres lymphopathies lymphoïdes matures ont représenté 14,73%, les SMD 6,84%, les LMNH 4,7%, avec 5 cas de macroglobulie de Waldenstrom et un cas de LMMC.

Conclusion :

Les hémopathies malignes sont développées à partir des cellules des différentes lignées hématopoïétiques. Elles peuvent se présenter sur un mode leucémique (envahissement médullaire et sanguin) ou former une masse tumorale localisée (dénommée lymphome dans le cas d'une hémopathie lymphoïde). Ce sont des entités d'agressivité très variable, imposant un typage précis conditionnant aussi bien le choix thérapeutique que le pronostic. Ce travail rétrospectif portant sur 2 années de recrutement, permet de conclure que les hémopathies malignes diagnostiquées dans le laboratoire d'hématologie du CHU HASSAN II de Fès, se caractérisent par leur survenue à un âge jeune rejoignant ainsi les résultats des séries Marocaines menées à Marrakech et à Casablanca. Ce qui n'est pas le cas pour une étude Française qui montre que ce sont les sujets âgés qui sont les plus atteints.

REFERENCES

1. Bernard J, Lévy J P, Varet B, Claudel JP, Rain JD, Sultan Y. Hématologie. Abrégé. Masson, 9ème ed. Paris ; 1998:352
2. www.orsbn.org/publication/bulletin_11.pdf. Mortalité par hémopathies malignes en Basse Normandie. Le Bulletin de l'observatoire régional de la santé de Basse-Normandie numéro 11, Decembre 1997.
3. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2001
4. Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. Nature 2001, 411 : 342-348
5. Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, Jürgen Thiele, Michael J. Borowitz, Michelle M. Le Beau, Clara D. Bloomfield, Mario Cazzola and James W. Vardiman. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391-2405
6. Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. J Natl Cancer Inst 1960, 25: 85-109
7. Rea D, Cayuela JM. Leucémie myéloïde chronique. EMC - Hématologie 2014;9(4):1-12
8. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Stefano A. Pileri, Nancy Lee Harris, Harald Stein, Reiner Siebert, Ranjana Advani, Michele Ghielmini, Gilles A. Salles, Andrew D. Zelenetz and Elaine S. Jaffe. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016 ; 127: 2375-2390

9. Troussard X. Nouveautés sur les hémopathies lymphoïdes chroniques B matures. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2013) 28, 174—182
10. Manier S, Leleu X. Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). *Immunoanal Biol Spec* 2011; 26: 125—136.
11. Geneviève F, Delisle F, Gardembas M, Foussard C, Gardais J, Zandecki M. Les hémopathies lymphoïdes chroniques de l'adulte : la leucémie lymphoïde chronique et la phase de dissémination des lymphomes à petites cellules. *Ann Biol Clin*. 2001 ; 59 : 403-415
12. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114(5):937-945.
13. Lacour B. Incidence globale. In: Sommelet D, Clavel J, Lacour B, editors. *Epidémiologie des cancers de l'enfant*. France: Springer-Verlag; 2009 : 31-47.
14. Eden T. Aetiology of childhood leukaemia. *Cancer Treat Rev* 2010;36(4):286-297.
15. Collignon A, Duchenet V, Mouchel D, Malet M, Cornet E, Troussard X. *Epidémiologie des hémopathies malignes en Basse-Normandie : incidence et caractéristiques cliniques et biologiques chez l'enfant et l'adulte jeune de*

moins de 25 ans (1997–2005). Revue d'épidémiologie et de Santé Publique 60 (2012) 343–353.

16. Doumbia M, Uwingabiye J, Bissan A, Rachid R, Benkirane S, Azelarab M. Aspects épidémiologiques, cliniques, cytologiques et immunophénotypiques des leucémies aiguës chez les enfants: expérience du laboratoire d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire IBN Sina. Pan African Medical Journal. 2016; 23:258

17. Michèle Imbert, Orianne Wagner-Ballon. Place de la biologie moléculaire pour le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës. Rev Fr Lab. 2015 ; 471 :29-33.

18. Janet M Torpy, CassioLynm, MA, Richard M. Acute Lymphoblastic Leukemia. JAMA. 2009;301(4):452.

19. Greaves MF, Colman SM, Beard ME, Bradstock K, Cabrera ME, Chen PM, Jacobs P, Lam-Po-Tang PR, MacDougall LG, Williams CK, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: second report of the collaborative group study. Leukemia. 1993; 7(1):27-34.

20. Hmimech A, Bachir F, Cherkaoui S, Madani A, Benchekroun S. Leucémies aiguës : aspects biologiques. hma.2011.0582

21. Stiller C, ed. Childhood cancer in Britain: incidence, survival, mortality. Oxford, Oxford University Press. 2007

22. Mecifi R, Khelil L.A, Brahimi M, Touhami H, Touhami M, Bendimerad N, Larbi D Les lymphomes malins non hodgkiniens chez l'enfant dans l'ouest et le sud-ouest algérien : étude descriptive de janvier 2000 à décembre 2009 journal d'épidémiologie & de santé publique.

<http://www.jesp-dz.com/2016/08/27>

23. Rapp C, Simon F, Nicolas X, et al. Les atteintes osseuses au cours des tumeurs endémiques viro-induites : exemples de la maladie de Kaposi et du lymphome de Burkitt. *Rev Rhum* 2003;70: 171–177.
24. Dicko AA. Les hémopathies malignes dans le service de médecine interne à l'hôpital national du Point G. Thèse, Méd. Bamako, 1996 ; N° 47
25. Thiam D, Diop TM, Tallarmin F, Toure AO, Diakhaté L, Diakhate L. Epidemiology and therapy of malignant hemopathies in Senegal. *Hematol Cell ther* 1996; 38:187-191.
26. Abdelmajid RHAFEL. Bilan d'activité du service d'hématologie du CHU Mohammed VI (2009-2013) Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech
27. M. Harif, A. Benider, M. Bennani Othmani et al. Registre des cancers de la région du Grand Casablanca. Année 2005, 2006,2007, édition 2012.
28. Maynadié M, Troussard X. Epidémiologie des leucémies aiguës. *Revue francophone des laboratoires*. 2015. 471 : 29-33
29. Diagnekpo T, Toutoukpo Y, Abissey A, Anouh J, Rain JD. Panorama des hémopathies diagnostiquées au laboratoire central du chu de treichville, bilan de 10 années d'activités. *Médecine d'Afrique Noire* : 1992, 39 (4)
30. Dick J.E. Stem cell concepts renew cancer research. *Blood*, 2008. 112(13): 4793-4807.
31. Deschler B., Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*,2006. 107(9): 2099-2107.

32. Leguay T, Mahon FX. Leucémie myéloïde chronique. EMC-Hématologie 2 (2005) 187–205
33. Dighiero G, Binet JL. Chronic lymphocytic leukemia. Hematology and Cell Therapy 1996; 38:S41-61.
34. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Projections-Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011>
35. Kharbouch Jinane. Les hémopathies malignes : Expérience de laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech. Thèse de Médecine 98/2016, Faculté de médecine et de pharmacie - Marrakech
36. Bouatay A, et al. Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. Immunol Biol Spec (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.immbio.2012.09.001>
37. CISSOKO Lala N'Drainy SIDIBÉ: Caractéristiques épidémiologiques des hémopathies malignes dans les services d'hématologie-oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point G, Thèse de médecine 2006, faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie de Bamako.
38. GLOBOCAN 2012 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, <http://globocan.iarc.fr>
39. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia 2009;23:3—9.
40. Shimizu H, Matsushita Y, Aoki K et al. Prevalence of the myelodysplastic

syndromes in Japan. *Int J Hematol*. 1995;61(1):17-22.

41. Phillips MJ, Cull GM, Ewings M. Establishing the incidence of myelodysplasia syndrome. *Br J Haematol*. 1994;88(4):896-897.

42. Giralt M, Franco-Garcia E, Giraldo P et al. Incidence rates of MDS in a Northern-Spanish area. *Leuk Res* 1999;23:S61,158.

43. Germing U, Strupp C, Kündgen A et al. No increase in agespecific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004;89(8):905-910.

44. Radlund A, Thiede T, Hansen S et al. Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *Eur J Haematol* 1995; 54:153-156.

45. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007;109(8):1536-1542.

46. Rollison DE, Howlader N, Smith MT et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112(1):45-52.

47. Drouet F, Cahu X, Pointreau Y, Denis F, Mahé MA. Lymphomes malins non hodgkiniens, *Cancer/Radiothérapie* 2010;14 : S210-S229.