

**UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

**ANNEE: 2012**

**THESE N°: 251**

**LYMPHOMES NON HODGKINIENS ET INFECTION  
PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C  
A PROPOS DE 3 CAS**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mr. Abdellah EL MARBOUH**

*Né le 21 Novembre 1986 à Rabat*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES** : Lymphome non Hodgkinien – Hépatite viral C – Cryoglobulinémie.

**JURY**

**Mr. J. CHAARI**

Professeur de Médecine Interne

**Mr. Kh. ENNIBI**

Professeur de Médecine Interne

**Mr. T. AMEZIANE**

Professeur de Médecine Interne

**Mr. K. DOGHMI**

Professeur de l'Hématologie Clinique

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك

أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية 32



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

***DOYENS HONORAIRES :***

***1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ***

- 1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

**Mars, Avril et Septembre 1980**

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

**Mai et Octobre 1981**

2. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
4. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

5. Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie  
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
7. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie  
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique  
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

**Novembre 1983**

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\* Pneumo-physiologie  
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie

12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Rhumatologie

Décembre 1984

13. Pr. BOUCETTA Mohamed\*

Neurochirurgie

14. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil

Radiothérapie

15. Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne

16. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

17. Pr. NAJI M'Barek \*

Immuno-Hématologie

18. Pr. SETTAF Abdellatif

Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

19. Pr. BENJELLOUN Halima

Cardiologie

20. Pr. BENSALID Younes

Pathologie Chirurgicale

21. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Neurologie

22. Pr. IHRAI Hssain \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

23. Pr. IRAQI Ghali

Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

24. Pr. AJANA Ali

Radiologie

25. Pr. AMMAR Fanid

Pathologie Chirurgicale

26. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép. TAOBANE

Gastro-Entérologie

27. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq

Pneumo-phtisiologie

28. Pr. EL HAITEM Naïma

Cardiologie

29. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*

Chimie-Toxicologie Expertise

30. Pr. EL YAACOUBI Moradh

Traumatologie Orthopédie

31. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Gastro-Entérologie

32. Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

34. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

35. Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

36. Pr. FAIK Mohamed

Urologie

37. Pr. HERMAS Mohamed

Traumatologie Orthopédie

38. Pr. TOLOUNE Farida\*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

39. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

40. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

41. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

42. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

43. Pr. CHKOFF Rachid

Pathologie Chirurgicale

44. Pr. HACHIM Mohammed\*

Médecine-Interne

45. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

46. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

47. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

48. Pr. SEDRATI Omar\*

Dermatologie

49. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50.	Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
51.	Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
52.	Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
53.	Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
54.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
55.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
56.	Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
57.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
58.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
59.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
60.	Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
61.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
62.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
63.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
64.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
65.	Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et
	Hygiène	
66.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
67.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
69.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
70.	Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
71.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
72.	Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
73.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
74.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
75.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
76.	Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
77.	Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
78.	Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
79.	Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
80.	Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
81.	Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
82.	Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
83.	Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

84. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
85. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
86. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
87. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
88. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
89. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
90. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
93. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
95. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
98. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
99. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
100. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
101. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
102. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
103. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
104. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
105. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
106. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
107. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie – Obstétrique
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
109. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
111. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
112. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
114. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
117. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
118. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
119. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
120. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
121. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
122. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
123. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

124. <u>Mars 1995</u>	
125. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
126. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
127. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
129. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
130. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
131. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
132. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
133. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
134. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
135. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
136. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
137. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et
Hygiène	
138. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
139. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
140. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
141. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
142. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
143. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
144. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale
<u>Décembre 1996</u>	
145. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
146. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
147. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
148. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
149. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
150. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
151. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
152. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
153. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
154. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
155. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
156. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
157. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

### Novembre 1997

158. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
159. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
160. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
161. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
162. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
163. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
164. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
165. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
166. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
167. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
168. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
169. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
170. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
171. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
172. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
173. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
174. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
175. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

177. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
178. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
179. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
180. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
181. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
182. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
183. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
184. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
185. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

### Novembre 1998

186. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
187. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
188. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

### Janvier 2000

189. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
190. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
191. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
192. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
193. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
194. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
195. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
196. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
197. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie

- |                                 |                          |
|---------------------------------|--------------------------|
| 198. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*  | Neurochirurgie           |
| 199. Pr. EL OTMANY Azzedine     | Chirurgie Générale       |
| 200. Pr. GHANNAM Rachid         | Cardiologie              |
| 201. Pr. HAMMANI Lahcen         | Radiologie               |
| 202. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  | Anesthésie-Réanimation   |
| 203. Pr. ISMAILI Hassane*       | Traumatologie Orthopédie |
| 204. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss | Gastro-Entérologie       |
| 205. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*    | Anesthésie-Réanimation   |
| 206. Pr. TACHINANTE Rajae       | Anesthésie-Réanimation   |
| 207. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida   | Médecine Interne         |

#### Novembre 2000

- |                                      |                                           |
|--------------------------------------|-------------------------------------------|
| 208. Pr. AIDI Saadia                 | Neurologie                                |
| 209. Pr. AIT OURHROUI Mohamed        | Dermatologie                              |
| 210. Pr. AJANA Fatima Zohra          | Gastro-Entérologie                        |
| 211. Pr. BENAMR Said                 | Chirurgie Générale                        |
| 212. Pr. BENCHEKROUN Nabiha          | Ophtalmologie                             |
| 213. Pr. CHERTI Mohammed             | Cardiologie                               |
| 214. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma | Anesthésie-Réanimation                    |
| 215. Pr. EL HASSANI Amine            | Pédiatrie                                 |
| 216. Pr. EL IDGHIRI Hassan           | Oto-Rhino-Laryngologie                    |
| 217. Pr. EL KHADER Khalid            | Urologie                                  |
| 218. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*      | Rhumatologie                              |
| 219. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan    | Endocrinologie et Maladies Métaboliques   |
| 220. Pr. HSSAIDA Rachid*             | Anesthésie-Réanimation                    |
| 221. Pr. LACHKAR Azzouz              | Urologie                                  |
| 222. Pr. LAHLOU Abdou                | Traumatologie Orthopédie                  |
| 223. Pr. MAFTAH Mohamed*             | Neurochirurgie                            |
| 224. Pr. MAHASSINI Najat             | Anatomie Pathologique                     |
| 225. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae        | Pédiatrie                                 |
| 226. Pr. NASSIH Mohamed*             | Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 227. Pr. ROUIMI Abdelhadi            | Neurologie                                |

#### Décembre 2001

- |                              |                        |
|------------------------------|------------------------|
| 228. Pr. ABABOU Adil         | Anesthésie-Réanimation |
| 229. Pr. BALKHI Hicham*      | Anesthésie-Réanimation |
| 230. Pr. BELMEKKI Mohammed   | Ophtalmologie          |
| 231. Pr. BENABDELJLIL Maria  | Neurologie             |
| 232. Pr. BENAMAR Loubna      | Néphrologie            |
| 233. Pr. BENAMOR Jouda       | Pneumo-phtisiologie    |
| 234. Pr. BENELBARHDADI Imane | Gastro-Entérologie     |
| 235. Pr. BENNANI Rajae       | Cardiologie            |
| 236. Pr. BENOUACHANE Thami   | Pédiatrie              |
| 237. Pr. BENYOUSSEF Khalil   | Dermatologie           |

238. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
239. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
240. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
241. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
242. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
243. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
244. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
245. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
246. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
247. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
249. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrie
250. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
251. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
252. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
253. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
254. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
255. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrie
256. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
257. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
258. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
259. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
260. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
261. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
262. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
263. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
264. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
265. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
266. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
267. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
268. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

#### Décembre 2002

269. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
270. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
271. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
272. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
273. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
274. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
275. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
276. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
277. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
278. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
279. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale

280. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
281. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
282. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
283. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
284. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
285. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
286. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
288. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
289. Pr. IKEN Ali	Urologie
290. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
291. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
292. Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
293. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
294. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
295. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
296. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
297. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
298. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
299. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
300. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
301. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
302. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
303. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
304. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
305. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

### **PROFESSEURS AGREGES :**

Janvier 2004

306. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
307. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
308. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
309. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
310. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
311. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
312. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
313. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
314. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
315. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
316. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
317. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
318. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
319. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
320. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
321. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
322. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie

- |                           |                             |
|---------------------------|-----------------------------|
| 323. Pr. KHABOUZE Samira  | Gynécologie Obstétrique     |
| 324. Pr. KHARMAZ Mohamed  | Traumatologie Orthopédie    |
| 325. Pr. LEZREK Mohammed* | Urologie                    |
| 326. Pr. MOUGHIL Said     | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 327. Pr. NAOUMI Asmae*    | Ophtalmologie               |
| 328. Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie          |
| 329. Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique          |
| 330. Pr. TIJAMI Fouad     | Chirurgie Générale          |
| 331. Pr. ZARZUR Jamila    | Cardiologie                 |

### **Janvier 2005**

- |                                     |                                           |
|-------------------------------------|-------------------------------------------|
| 332. Pr. ABBASSI Abdellah           | Chirurgie Réparatrice et Plastique        |
| 333. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*      | Chirurgie Générale                        |
| 334. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid        | Microbiologie                             |
| 335. Pr. ALLALI Fadoua              | Rhumatologie                              |
| 336. Pr. AMAZOUZI Abdellah          | Ophtalmologie                             |
| 337. Pr. AZIZ Noureddine*           | Radiologie                                |
| 338. Pr. BAHIRI Rachid              | Rhumatologie                              |
| 339. Pr. BARKAT Amina               | Pédiatrie                                 |
| 340. Pr. BENHALIMA Hanane           | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 341. Pr. BENHARBIT Mohamed          | Ophtalmologie                             |
| 342. Pr. BENYASS Aatif              | Cardiologie                               |
| 343. Pr. BERNOUSSI Abdelghani       | Ophtalmologie                             |
| 344. Pr. BOUKLATA Salwa             | Radiologie                                |
| 345. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie                             |
| 346. Pr. DOUDOUH Abderrahim*        | Biophysique                               |
| 347. Pr. EL HAMZAOUI Sakina         | Microbiologie                             |
| 348. Pr. HAJJI Leila                | Cardiologie                               |
| 349. Pr. HESSISSEN Leila            | Pédiatrie                                 |
| 350. Pr. JIDAL Mohamed*             | Radiologie                                |
| 351. Pr. KARIM Abdelouahed          | Ophtalmologie                             |
| 352. Pr. KENDOUSI Mohamed*          | Cardiologie                               |
| 353. Pr. LAAROUSI Mohamed           | Chirurgie Cardio-vasculaire               |
| 354. Pr. LYAGOUBI Mohammed          | Parasitologie                             |
| 355. Pr. NIAMANE Radouane*          | Rhumatologie                              |
| 356. Pr. RAGALA Abdelhak            | Gynécologie Obstétrique                   |
| 357. Pr. SBIHI Souad                | Histo-Embryologie Cytogénétique           |
| 358. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  | Ophtalmologie                             |
| 359. Pr. ZERAIDI Najia              | Gynécologie Obstétrique                   |

## AVRIL 2006

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
401. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
404. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
405 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
431. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
432. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
434. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
435. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

## Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
439. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
440. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

441. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
442. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
443. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
450. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
451. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
452. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhousain *	Microbiologie
459. Pr. MRANI Saad *	Virologie
460. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
461. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
470. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
471. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
478. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
479. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
480. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
481. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
482. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
483. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

## Décembre 2008

484. Pr TAHIRI My El Hassan\*  
485. Pr ZOUBIR Mohamed\*

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation

## Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes  
487. Pr. AZENDOUR Hicham \*  
488. Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
489. Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
490. Pr. OUKERRAJ Latifa  
491. Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
492. Pr. MARMADE Lahcen  
493. Pr. AMAHZOUNE Brahim \*  
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
495. Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar  
497. Pr. MSSROURI Rahal  
498. Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
499. Pr. BOUI Mohammed \*  
500. Pr. KABBAJ Nawal  
501. Pr. FATHI Khalid  
502. Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
503. Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
504. Pr. DOGHMI Kamal \*  
505. Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
506. Pr. ENNIBI Khalid \*  
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha  
508. Pr. ZOUHAIR Said\*  
509. Pr. L'kassimi Hachemi\*  
510. Pr. AKHADDAR Ali \*  
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
512. Pr. AGADR Aomar \*  
513. Pr. KARBOUBI Lamyia  
514. Pr. MESKINI Toufik  
515. Pr. KABIRI Meryem  
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
517. Pr. BASSOU Driss \*  
518. Pr. ALLALI Nazik  
519. Pr. NASSAR Ittimade  
520. Pr. HASSIKOU Hasna \*  
521. Pr. AMINE Bouchra  
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
523. Pr. KADI Said \*

Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie  
Cardiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Dermatologie  
Gastro-entérologie  
Gynécologie obstétrique  
Hématologie biologique  
Hématologie biologique  
Hématologie clinique  
Médecine interne  
Médecine interne  
Microbiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Neuro-chirurgie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Rhumatologie  
Traumatologie orthopédique  
Traumatologie orthopédique

## **Octobre 2010**

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527 Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamyia	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
533. Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologie
534. Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
536. Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
538. Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
539. Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
540. Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
541. Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
542 .Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
543. Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
544 .Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
545. Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

**\* Enseignants Militaires**

## **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

### *PROFESSEURS*

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M <sup>ed</sup>	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



*Dédicaces*

*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

*A*

*FEU SA MAJESTE LE ROI*

*HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis*

*A*

*SA MAJESTE LE ROI*

*MOHAMED VI*



*Chef Suprême et Chef d'Etat Major Général*

*des Forces Armées Royales.*

*Que Dieu le glorifie et préserve son Royaume.*

*A*

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIER*

*MOULAY EL HASSAN*



*Que Dieu le garde.*

*A TOUTE LA FAMILLE ROYALE*



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*ALI ABROUQ:*

*Professeur d'oto-rhino-laryngologie.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*MOHAMMED HACHIM:*

*Professeur de médecine interne.*

*Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*KHALID LAZRAK:*

*Professeur de Traumatologie Orthopédie.*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*MOHAMMED JANATI IDRISSI:*

*Professeur de Chirurgie viscérale.*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*HDA ABDELHAMID:*

*Professeur de Cardiologie.*

*Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération*

*A ceux qui me sont les plus chers*

*A ceux qui ont toujours cru en moi*

*A ceux qui m'ont toujours encouragée*

*Je dédie cette thèse*

## *A Mon Père*

### *EL MARBOUH Ali*

*Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmis cette rage de vaincre et la faim de savoir.*

*Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.*

*Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.*

*J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.*

*A ma très chère mère*  
*EL MOUSTAFI Malika*

*Votre patience, votre bienveillance, votre dévouement et votre courage sont admirables.*

*Vous étiez toujours présente pour nous écouter, nous reconforter et nous montrer le droit chemin.*

*Vous avez déployé énormément d'efforts pour que nous ne manquions de rien.*

*Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance.*

*Que ce modeste travail soit un début de mes récompenses envers toi.*

*Vous êtes une mère formidable.*

*Je t'aime et je te souhaite longue vie dans la bonne santé et le bonheur.*

*A mes frères Mohamed,  
El Kacem et ma sœur Amina*

*L'amour que je vous porte est sans égal, votre soutien et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de mon profond amour et de mon dévouement les plus sincères.*

*Puisse la fraternité et l'amour nous unissent à jamais*

*Que Dieu vous assiste et vous réserve une vie pleine de succès et de bonheur.*

*A ma grande mère paternel*

*MI LALA*

*A travers mon travail, je vous transmets mes meilleurs sentiments d'amour.*

*Que Dieu vous donne longue vie pour le maintien de l'union de notre grande famille*

*A mes oncles paternels*

*Mustapha, Nourreddine, Rachid, et leurs épouses.*

*A mes tantes paternels*

*Fatima, Samira, habiba, Latifa, Rabiaa et leurs époux.*

*A mes oncles maternels*

*Mohamed, M'hamed, Abdelkader, Smail, Abdelhak,  
Hamid et leurs épouses.*

*A mes tantes maternelles*

*Zoulikha, hora, fatima-azzahra, najma.*

*A mon très cher oncle wadie*

*A tous mes cousins et cousines*

*Veillez tous, chacun avec son nom, trouver dans  
ce travail l'expression de ma reconnaissance, ma gratitude et mon  
respect le plus profond, en réponse de votre sympathie, gentillesse,  
votre aide et l'aimabilité avec laquelle vous m'avez entourés.*

*Puisse Dieu vous garder en bonne santé,  
et vous prêter longue vie pleine de bonheur et de succès.*

*A mes très chers amis*

*et mes collègues Médecins lieutenants*

*Sidi Ilyass Ighzal, Mehdi, Youness, Aïman*

*Nous avons partagé des souvenirs agréables.*

*Que dieu préserve notre amitié pour qu'elle ne se dénoue jamais.*

*En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, où vous avez toujours fait preuve d'une vraie amitié et d'un amour propre, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A mes amis Médecins lieutenants*

*Promotion 2004 et 2005*

*Nous voilà arrivés à la fin d'un long et difficile parcours.*

*Que vous trouvez ici, l'expression de mon grand respect et vif attachement.*

*Avec tous mes souhaits pour une vie prospère.*

*A mes très chers amis :*

*Nassim, Hicham, Raboune, Adil...*

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude  
pour votre encouragement et affection.*

*J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail,  
le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux  
de santé et de bonheur.*

*A tous mes maitres de l'enseignement primaire,  
de l'enseignement secondaire,  
et de l'enseignement supérieur,*

*En témoignage de mon affection et respect*

*À*

*Tous ceux ou celles qui me sont chers  
et que j'ai omis involontairement de citer.*

*À*

*Tous ceux qui ont participé de près  
ou de loin à la réalisation de ce travail,  
surtout mon cher cousin Amine CHLAGHMI*



*Remerciements*

*A notre maître et Président de Jury :*

*Monsieur le Professeur J. CHAARI*

*Professeur de Médecine interne*

*Chef de service de Médecine interne A*

*A l'HMIMV - RABAT*

*Je suis très touchée par l'extrême courtoisie  
de votre accueil et par l'honneur que vous me faites  
en acceptant de présider le jury de ma thèse.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage  
de mon respect et de ma profonde gratitude.*

*A notre maitre et Rapporteur de thèse :*

*Monsieur le Professeur K, ENNIBI*

*Professeur de Médecine interne*

*A l'HMIMV-RABAT.*

*Prof: Merci Vous m'avez fait l'honneur  
de me confier ce travail; Vous avez toujours  
su me guider avec clarté, simplicité et gentillesse.*

*Merci pour votre compétence qui n'a d'égale  
que votre gentillesse.*

*Merci pour profond humanisme.*

*Merci pour votre disponibilité.*

*Merci simplement pour être le professeur ENNIBI.*

*Que ce travail soit l'expression de mon profond respect  
et ma parfaite reconnaissance.*

*A notre maitre et Jury de thèse :*

*Monsieur le Professeur T. AMEZIANE*

*Professeur de Médecine interne*

*A l'HMIMV-RABAT.*

*Je suis très touchée par la spontanéité  
avec laquelle vous avez accepté de juger mon travail.*

*C'est un grand honneur pour moi de vous voir parmi mon jury de thèse.*

*Veillez trouver ici, cher Maître le témoignage de ma sincère  
reconnaissance.*

*A notre maitre et Jury de thèse :*  
*Monsieur le Professeur K, DOGHMI*  
*Professeur en Hématologie clinique*  
*A l'HMIMV-RABAT.*

*Vous me faites un grand bonheur en acceptant  
de juger mon travail.*

*Vous m'avez reçue avec beaucoup d'amabilité,  
J'en ai été très touchée...*

*Veillez trouver ici, cher Maître l'expression  
de mes remerciements les plus sincères.*



# *Sommaire*

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	1
<b>II. PATIENTS ET METHODES</b> .....	3
1. CRITERES D'INCLUSION : .....	4
2. CRITERES D'EXCLUSION : .....	4
3. METHODOLOGIE DE TRAVAIL.....	4
<b>III. RESULTATS</b> .....	5
OBSERVATION N°1 .....	6
OBSERVATION N°2 .....	8
OBSERVATION N°3 .....	10
<b>III. DISCUSSION</b> .....	13
1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES : .....	14
2. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES : .....	18
2-1) Rappel sur la structure du virus C .....	18
2-2) Physiopathologie de la cryoglobulinémie associée au virus C.....	21
2-3) Physiopathologie du lymphome non hodgkinien associé au virus C.....	27
a) Le rôle de la stimulation antigénique chronique.....	29
b) Le rôle du lymphotropisme virale et des protéines virales .....	30
c) Les aberrations chromosomiques .....	32

d) Les cytokines, Chémokines, et les troubles lymphoprolifératifs liés au VHC .....	33
e) Micro ARN et les troubles lymphoprolifératifs liés au VHC .....	34
<b>IV. ASPECTS PRATIQUES</b> .....	<b>36</b>
1. DIAGNOSTICS .....	37
2. THERAPEUTIQUES.....	37
<b>V. CONCLUSION</b> .....	<b>38</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>38</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>38</b>



*Liste des abréviations*

**AAN** : Anticorps antinucléaire.

**ABVD** : Adriamycine, Bleomycine, Vinblastine, Decarbazine.

**AID** : Activating-induced cytidine deaminase.

**ALAT** : Alanine AminoTransférase.

**Anti LKM1**: Liver kidney microsomal type 1 antibody.

**ARN** : Acide ribonucléique.

**ASAT** : Aspartate Amino Transférase.

**ATB** : Antibiotique.

**ATCD** : Antécédent.

**BAFF** : B cell activating factor .

**BLyS** : B lymphocyte stimulator .

**BOM** : Biopsie ostéomédullaire.

**CG** : Cryoglobulinémie.

**CHOP** : Cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone.

**CM** : Cryoglobulinémie mixte.

**CMH** : Le complexe majeur d'histocompatibilité.

**ESHAP** : Etoposide, Methylprednisolone, Cytarabine, Cisplatine.

**FR** : Facteur rhumatoïde.

**HIV** : Virus de l'immunodéficience humaine.

**HVB** : virus de l'hépatite B.

**HVC** : virus de l'hépatite c.

**IRA** : Insuffisance rénale aigue.

**IRES** : Internal ribosome entry site.

**IRM** : Image par résonance magnétique.

**LDH** : Lactate déshydrogénase.

**LDL** : Low-density lipoprotein.

**LNH** : Lymphome non hodgkinien.

**MEH** : Manifestation extrahépatique.

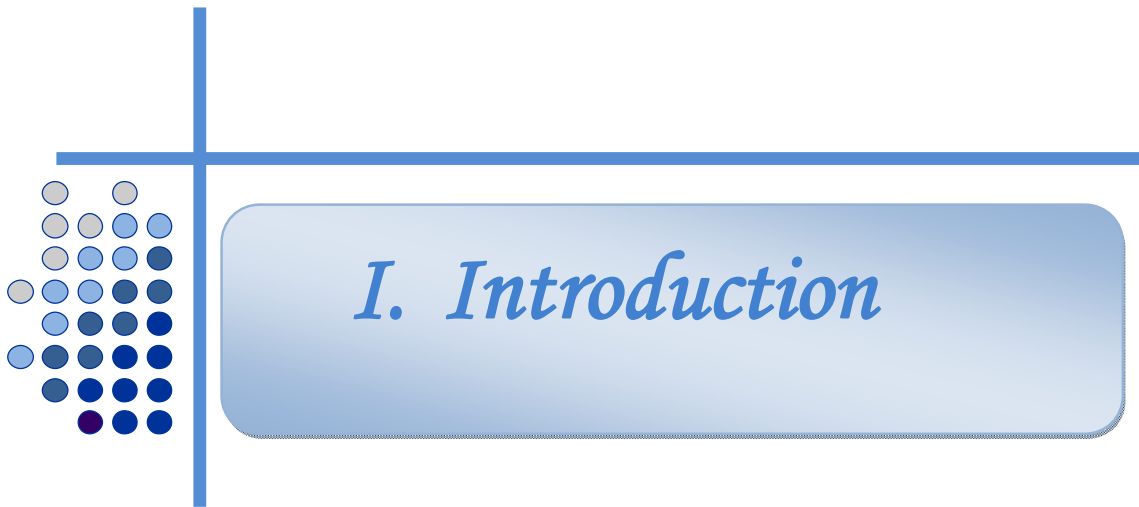
**ORF** : Open reading frame.

**PBH** : Ponction biopsie hépatique.

**PBMC** : Peripheral blood derived mononuclear cell.

**PCR** : Polymerase chain reaction.

**SMZL** : Splenic marginal zone lymphoma.



*I. Introduction*

Depuis la découverte du virus de l'hépatite C (VHC) en 1989 et la mise au point des techniques de dépistage de l'infection en 1990, l'implication de l'infection par le VHC a été suspectée puis démontrée dans de nombreuses pathologies, secondairement dénommées manifestations extrahépatiques (MEH) liées au VHC. Parmi ces dernières, beaucoup ne sont que des cas rapportés ou ne sont pas étayées par des preuves suffisantes. D'autres, en revanche, parmi lesquelles les cryoglobulinémies mixtes et leurs manifestations cliniques, certains types de lymphomes, en particulier le lymphome splénique à cellules villeuses, ou le syndrome sec, semblent clairement associées au VHC même si les mécanismes physiopathologiques ne sont pas tous élucidés.

L'association entre lymphomes et virus est connue tout particulièrement pour le virus d'Epstein-Barr et le rétrovirus humain HTLV-V1 respectivement associés au lymphome de Burkitt et au lymphome leucémique à cellules T de l'adulte. Ces virus partagent deux caractéristiques, le lymphotropisme et leur intégration dans le génome cellulaire aboutissant à la latence virale, essentielles à la lymphomogenèse. Le virus C même s'il ne peut pas intégrer son génome, virus à ARN, peut également être impliqué dans la survenue de syndromes lymphoprolifératifs. En effet, des données épidémiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques sont en faveur de la responsabilité au moins partielle, du VHC dans la survenue de lymphomes non-hodgkiniens (LNH) de phénotype B. Nous rapportons trois observations de LNH survenus chez des patients présentant une infection par le VHC. Elles illustrent d'une part la fréquence des lymphomes extra-nodaux et, d'autre part, la prise en charge des LNH chez ces patients. Nous avons étudié à travers ces observations quelques données épidémiologiques et physiopathologiques actuelles. De même nous avons analysé les principaux aspects pratiques diagnostiques et thérapeutiques.



*II. Patients et méthodes*

Il s'agit d'une étude rétrospective rapportant 3 cas d'association syndromes lymphoprolifératifs et hépatite C colligés à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V sur une période de 10 ans entre 2002 et 2011.

### **1. CRITERES D'INCLUSION :**

Nous avons inclus dans cette étude :

- les patients atteints d'une hépatite C qui se sont compliqués de syndromes lymphoprolifératifs.
- les patients atteints de syndrome lymphoprolifératif chez qui on découvre une hépatite C.

### **2. CRITERES D'EXCLUSION :**

Tous les patients atteints de lymphome non hodgkinien avec Ac anti VHC positif et ARN virale négatif ont été exclus de l'étude.

Les patients avec co-infection VIH et VHC et/ou VHB et VHC.

### **3. METHODOLOGIE DE TRAVAIL**

L'étude s'est basée sur une analyse de dossiers de patients. Nous avons retenu l'âge des patients, le sexe, la profession, le motif d'hospitalisation, les antécédents, l'histoire clinique, le bilan biologique et morphologique paraclinique, l'histologie des biopsies réalisées, le traitement prescrit et l'évolution clinique. Nous avons par la suite discuté nos observations avec les données de la littérature.



*III. Résultats*

## **OBSERVATION N°1**

Un homme de 67 ans, était hospitalisé en mai 2010 pour des adénopathies cervicales. Dans ses antécédents nous retenons une hypertension artérielle sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion depuis 1990 et une cholécystectomie en 1992 pour une lithiase vésiculaire. Son examen clinique montrait des adénopathies cervicales bilatérales mesurant entre 2 et 3 cm de diamètre. Il n'existait pas notamment de splénomégalie. L'examen histologique d'une biopsie ganglionnaire montrait une maladie de Hodgkin de type scléronodulaire.

Le bilan d'extension moyennant un scanner cervico-thoraco-abdominale affirmait la présence d'adénomégalies latéro-cervicales bilatérales, avec de multiples adénomégalies axillaires bilatérales et coelio-mésentériques lomboaortiques. La biopsie ostéo-médullaire était normale.

Le diagnostic retenu était celui d'une maladie de Hodgkin scléronodulaire stade IIIa.

Le patient était mis sous protocole ABVD (Adriamycine ; Bléomycine ; Vinblastine et Dacarbazine). L'évolution était marquée par la survenue après la première cure d'un syndrome infectieux associé à une thrombose de la veine jugulaire interne gauche. Sous traitement anticoagulant et antibiotique, l'évolution était favorable. L'aggravation après la première cure de chimiothérapie avait incité à une relecture des lames montrant cette fois-ci un lymphome non hodgkinien à petites cellules B correspondant à un lymphome de la zone marginale marqué par l'anti-CD5.

Parallèlement, le bilan biologique découvrait une cytolysé hépatique à deux fois la limite supérieure de la normale avec des anticorps anti-HCV positifs et une charge virale à 684 860 ui/l avec un génotype de type 1b. Le bilan immunologique hépatique, les sérologies virales B et HIV étaient négatives; la recherche d'une cryoglobulinémie était négative.

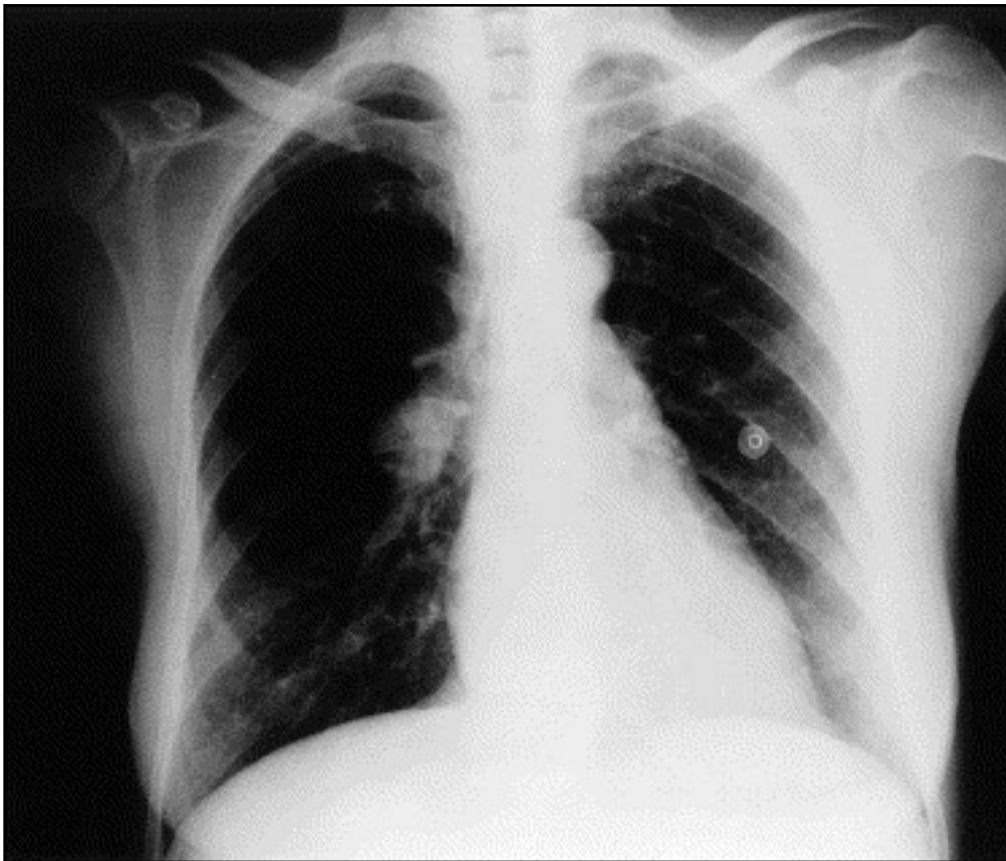
Le patient était mis sous interféron pégylé à 180µg/semaine associé à la ribavirine à raison de 1000mg/jour. Après 9 mois de traitement, la charge virale s'était négativée et le traitement était alors maintenu pour une durée totale de 12 mois.

A la fin du suivi, une réévaluation morphologique montrait la disparition des adénopathies superficielles et profondes.

Une année plus tard, le patient présentait une altération de l'état général. Ayant refusé de se présenter à l'hôpital, il décédait chez lui dans un tableau de défaillance multi viscérale.

## **OBSERVATION N°2**

Une patiente de 55 ans, femme au foyer, sans antécédents notables. Elle présentait depuis 1998 une cytolyse hépatique importante rapportée à une infection chronique par le VHC. Elle avait un génotype 1b. La sérologie VIH était négative et il n'existait pas d'infection associée par le VHB. La recherche d'une cryoglobulinémie était négative. La PBH montrait des signes d'hépatite chronique active avec un score Métavir A2F3. Un traitement par interféron  $\alpha 2a$  était instauré (3 MU trois fois par semaine), mais interrompu en raison d'une importante leuco-neutropénie et l'absence de réponse biochimique après 3 mois de traitement. En avril 1999, la patiente présentait des polyadénopathies axillaires et inguinales bilatérales. L'examen histologique et l'analyse immunohistochimique montrait l'existence d'un LNH de phénotype B à moyennes et grandes cellules de haut grade de malignité. La radiographie thoracique retrouvait une opacité tumorale pulmonaire parahilaire droite (Figure N°1). L'examen tomodensitométrique thoraco-abdominal confirmait cette image et révélait la présence de multiples adénopathies sus et sous-diaphragmatiques. La biopsie ostéomédullaire n'affichait aucun envahissement lymphomateux. La patiente recevait six cures de chimiothérapie de type CHOP (Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisone) entraînant une rémission complète qui persistait 18 mois après la fin du traitement. Un retraitement (association ribavirine et interféron) de l'infection par le VHC était instauré à nouveau mais sans réponse.



**Figure N°1** : Radiographie pulmonaire de face  
Opacité tumorale para-hilaire droite

### **OBSERVATION N°3**

Un patient de 52 ans présentait depuis février 2000 des douleurs de l'hypochondre droit avec une altération de l'état général. Ses antécédents étaient marqués par un ulcère gastroduodéal opéré en 1968. L'examen clinique était sans particularités. L'échographie abdominale et l'examen tomodensitométrique thoraco-abdominal montraient des adénopathies sus et sous-diaphragmatiques. Il existait une élévation des ALAT à une fois et demi la normale, sans cholestase associée. La sérologie de l'hépatite C était positive de génotype 1b et la PCR du VHC était à 310 000 UI/l. La sérologie VIH était négative et il n'existait pas d'infection associée par le VHB ; la recherche d'une cryoglobulinémie était négative. La biopsie d'une adénopathie abdominale était réalisée et l'examen anatomopathologique révélait un aspect morphologique et immunohistochimique de LNH anaplasique de phénotype B. La biopsie hépatique réalisée en per opératoire montrait une hépatite chronique active avec un score Métavir A2F3. La biopsie ostéomédulelle ne montrait pas d'envahissement lymphomateux. Dix jours après son hospitalisation, le patient présentait brutalement un tableau de compression médullaire avec paraparésie spastique et troubles sphinctériens ; il existait un niveau sensitif en D8. L'IRM dorsale objectivait une masse médiastinale postérieure, avec atteinte osseuse de contiguïté envahissant le canal rachidien (Figure N°2). Le patient bénéficiait d'une chirurgie de décompression ; l'examen anatomopathologique confirmait la localisation vertébrale du lymphome. Le patient était traité par 8 cures de chimiothérapie de type CHOP-bléomycine et par 4 cures de consolidation selon le protocole ESHAP (Etoposide, Methylprednisolone, Cytarabine, Cisplatine). L'IRM de contrôle montrait un hyposignal rachidien suspect, justifiant une radiothérapie complémentaire de 40 grays. Vingt mois plus tard, le patient était en rémission complète clinique et radiologique mais gardait une paraparésie séquellaire. Un traitement antiviral (association ribavirine interféron) a été instauré mais sans réponse virologique.



**Figure N°2 : IRM rachidienne en séquence pondérée T<sub>2</sub>.**

Masse tumorale médiastinale postérieure avec extension rachidienne

Tableau N°1 : Récapitulatif des observations

Observation	Age	Sexe	ATCD	Ac anti-VHC	PCR VHC En UI/L	Génotype	Cryoglobulinémie	Histologie foie Métavir	Type histologique lymphome	Traitement	Evolution du lymphome	Evolution du VHC
N°1	67 ans	M	-HTA depuis 1990 sous traitement -cholécystite opérée en 1992	positif	684860	1b	Négative		LNH de la zone marginale CD5+	<b>pegasys</b> 180µg/se m et <b>copegus</b> 1g/j. pas de traitement spécifique du lymphome	Rémission complète	RVS
N°2	55 ans	F	sans	positif	-	1b	Négative	A2F3	LNH de phénotype B à moyennes et grandes cellules de haut grade de malignité	six cures de chimiothérapie de type CHOP puis traitement anti VHC Interféron et ribavirine	Rémission complète	Non répondeur
N°3	52 ans	M	Ulcère gastroduodénal opéré en 1968	positif	310 0000	1b	Négative	A2F3	LNH anaplasique de phénotype B.	CHOP-bléo puis ESHAP puis traitement anti VHC interféron et ribavirine	Rémission complète	Non répondeur



*III. Discussion*

## **1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :**

C'est devant l'association entre l'infection par le virus de l'hépatite C et cryoglobulinémie mixte se compliquant de cas de lymphomes, que le virus C a été recherché comme agent pathogène responsable de lymphome non hodgkinien. La première description d'association entre lymphome et infection virale C revient à Ferri en 1994 [1]. D'après une revue récente des données épidémiologiques de la littérature, 10 à 20 % des lymphomes non hodgkiniens seraient associés à l'infection par le virus de l'hépatite C en Italie [2], mais seulement comprise entre 1 et 2 % aux États-Unis, les pays d'Europe du Nord, l'Écosse et la France [3, 4,5].

En effet, la plupart des études qui retrouvent une association entre lymphome non hodgkinien et virus de l'hépatite C ont été menées en Italie où la prévalence du virus C dans la population générale est de 2 à 4 %. Parmi les patients atteints de lymphome non hodgkinien, les prévalences du virus de l'hépatite C varient entre 9 et 42 %, selon ces études [6,7]. Le lien entre virus de l'hépatite C et lymphome non hodgkinien n'est cependant pas retrouvé de façon constante. En effet plusieurs études n'ont pas montré d'association entre lymphome non hodgkinien et virus de l'hépatite C [8,9]. Le tableau N°1 récapitule une partie des résultats de ces études [10]. L'analyse de l'ensemble de ces études montre que la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C est de 14 % parmi les patients atteints de lymphome par rapport à une prévalence de 1,4 % chez les témoins. Il est intéressant de souligner une fois encore que la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C est élevée (2 à 3 %) dans les études qui ont trouvé une association entre lymphome non hodgkinien et virus de l'hépatite C.

Cette augmentation de la fréquence des LNH au cours de l'infection par le VHC n'intéresse que les LNH de type B et dans certaines études, la maladie de Waldenström; en revanche, elle n'est pas retrouvée pour les lymphomes T et la maladie de Hodgkin. [11]

Les lymphomes de bas grade sont les plus fréquents [11]: lymphomes folliculaires, immunocytomes et lymphomes de la zone marginale (lymphomes du Malt, lymphomes spléniques avec lymphocytes villeux). Des lymphomes de haut grade sont cependant possibles (lymphomes diffus à grandes cellules ou lymphome de Burckitt [12] plus rarement) : ils sont retrouvés dans 2 de nos 3 observations. Dans la plupart des études [13], on observe une fréquence particulièrement élevée des lymphomes extra-nodaux en particulier hépatiques, spléniques ou développés à partir des glandes salivaires : nos 3 observations rapportées sont tous des lymphomes ganglionnaires. Certaines données ont suggéré une association plus forte avec les génotypes 2a et 2b qu'avec le génotype 1 [13] ; ceci pourrait expliquer la fréquence de l'association VHC et LNH en Italie, pays où la proportion de patients infectés par un génotype 2 est de 35 %, alors qu'elle n'est que de 5 à 15 % dans les autres pays [10]. Cette fréquence de génotype 2 n'est pas retrouvée dans nos 3 observations, certainement en raison de la fréquence élevée du génotype 1b dans notre pays. Par ailleurs, l'importance de la charge virale et la sévérité de l'hépatopathie n'augmentent pas le risque de survenue d'un LNH au cours de l'infection par le VHC [14].

Les cryoglobulinémies peuvent être considérées comme un véritable syndrome lymphoprolifératif bénin ; cependant, la présence ou l'absence de cryoglobulinémie mixte ne semble pas être un élément déterminant dans la survenue d'un LNH. Si le risque de LNH peut aller jusqu'à 35 % chez des patients porteurs d'une CG suivis pendant 10 ans dans l'étude de Pozzato et al. [15], Luppi et al. [16] ne retrouvent aucun cas de CG dans une série de 13 LNH de bas grade chez des malades infectés par le VHC. Dans notre série, on ne retrouve aucun cas de cryoglobulinémie. Il faut cependant noter que la recherche d'une cryoglobulinémie est parfois difficile et nécessite des laboratoires spécialisés et qu'une CG mixte à faible taux et asymptomatique est retrouvée chez la grande majorité des patients présentant un LNH infecté par le VHC [13].

La prévalence du virus de l'hépatite C a aussi été étudiée au cours d'autres lymphoproliférations de phénotype B. En dehors du lymphome non hodgkinien, elle semble aussi que l'association avec le virus C est augmentée parmi les patients atteints de gammopathies monoclonales et de maladie de Waldenström, mais ces études reposent sur des effectifs faibles [13,17]

**Tableau N°1 :** Tableau récapitulatif des études publiées sur l'association entre le virus de l'hépatite C et le lymphome non hodgkinien [10]

<b>Tableau I</b> <i>Récapitulatif des études publiées sur l'association entre le virus de l'hépatite C et le lymphome non hodgkinien</i>					
<b>Références</b>	<b>Cas* (%)</b>	<b>Témoins* (%)</b>	<b>Pays</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Témoins</b>
<b>Italie</b>					
Catassi [35], 1998	11	1-3	Italie	143	Population générale
De Rosa [14], 1997	22	2	Italie	91/52	Hémopathies
Ferri [36], 1994	34	3	Italie	50/30	Hodgkin
Luppi [37], 1997	25	1	Italie	100/500	Population générale
Luppi [23], 1996	42	1	Italie	69	Population générale
Mazzaro [20], 1996	29	3	Italie	199/153	Hémopathies
Piolelli [38], 1996	21	3	Italie	106/78	Hodgkin
Silvestri [39], 1996	9	0	Italie	311/68	Hodgkin
Zignego [18], 1997	32	7	Italie	25/80	Hodgkin
<b>États-Unis et Japon</b>					
Zuckerman [7], 1997	22	5	États-Unis	120/154	Hémopathies
King [11], 1998	1,4	0	États-Unis	73/20	Hodgkin
Izumi [8], 1997	22	0	Japon	53/29	Hémopathies
<b>Europe du Nord</b>					
Brind [9], 1996	0	0	Grande-Bretagne	63	Donneurs de sang
McCull [10], 1997	0		Grande-Bretagne	110	Pas de témoin
Ellenrieder [12], 1998	4,3		Allemagne	69	Pas de témoin
Germanidis [13], 1998	2	1	France	201/94	Hodgkin
<b>Total**</b>	<b>14</b>	<b>1,4</b>		<b>1783/1 468</b>	

\*: Prévalence du virus de l'hépatite C.

\*\* : Estimations des prévalences à partir du total des cas et témoins recensés.

## **2. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES :**

### **2-1) Rappel sur la structure du virus C**

Le virus de l'hépatite C est un petit virus enveloppé, d'environ 60 nm de diamètre, du genre *Hepacivirus*, appartenant à la famille des *Flaviviridae*. Le génome du virus de l'hépatite C est composé d'un ARN simple brin de 9 600 nucléotides, qui code pour une polyprotéine unique d'environ 3 000 acides aminés (Figure N° 3).

Le génome du VHC se compose de trois parties. La région 5' non codante, qui est constituée de 341 à 344 nucléotides. Cette région permet la fixation de la sous-unité 40S du ribosome au niveau de l'IRES (Internal Ribosome Entry Site) (Figure N°4).

La région 3' non codante présente une longueur variable de 200 à 235 nucléotides, elle est constituée (de 5' en 3') d'une région non traduite directement en aval de la protéine NS5B d'une longueur comprise entre 20 et 70 nucléotides d'une région polyuridylée de longueur variable (30 à 150 pb) puis de la région X comprenant 98 nucléotides et qui est hautement conservée.

Enfin l'ORF (Open Reading Frame) ou phase de lecture ouverte. Elle code pour une polyprotéine qui est clivée co- et post-traductionnellement en dix protéines, en suivant la séquence suivante NH<sub>2</sub>-Capside-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH.

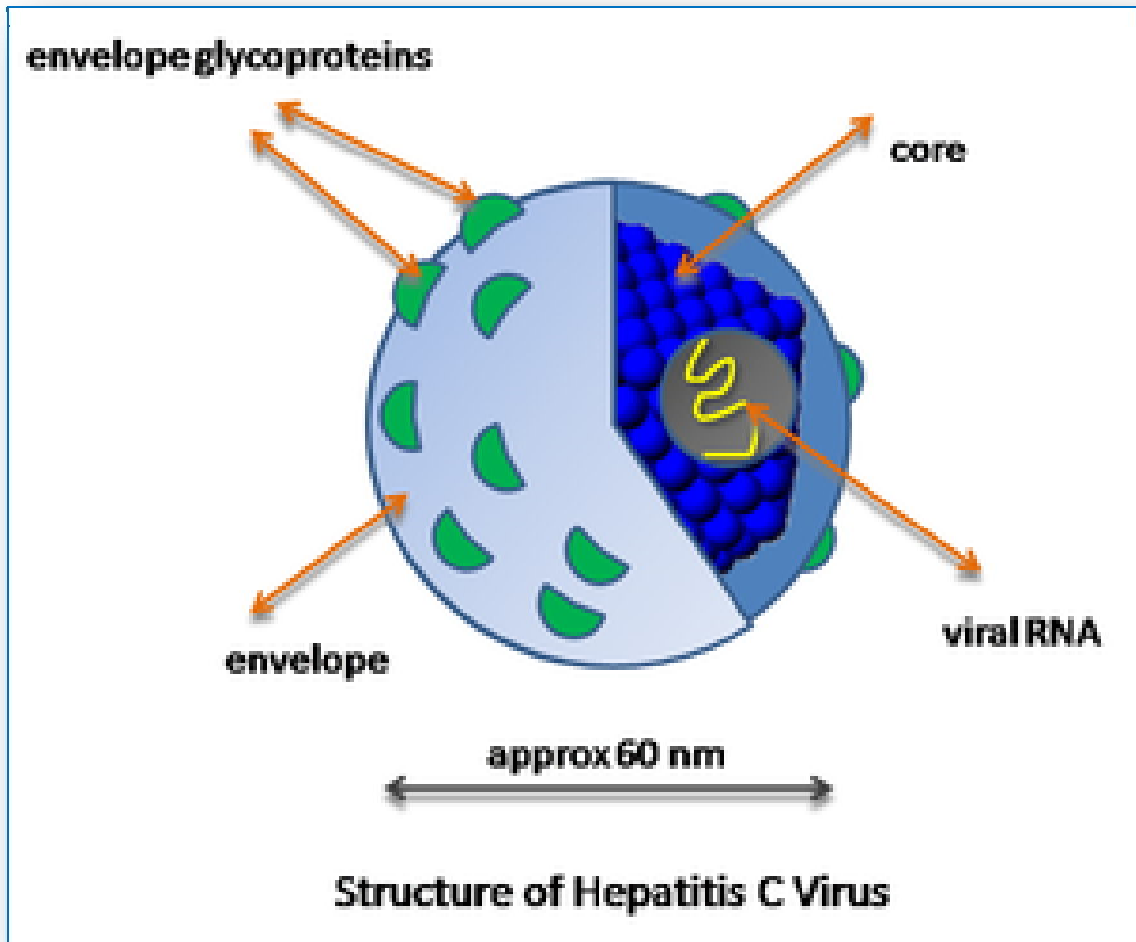


Figure N°3 : structure du virus C

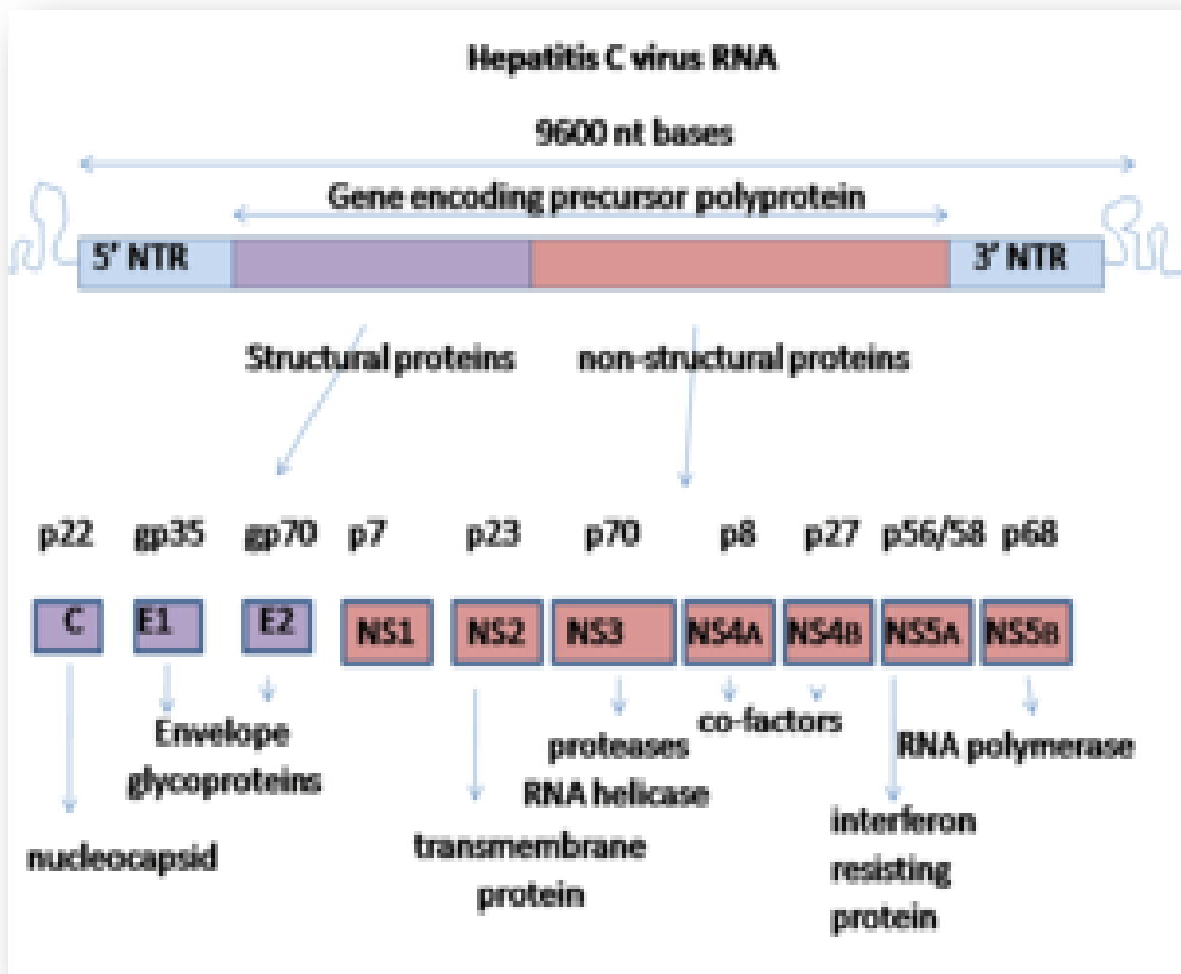


Figure N°4: organisation du génome du virus C

## 2-2) Physiopathologie de la cryoglobulinémie associée au virus C

Une cryoglobulinémie est définie par la présence persistante dans le sang d'immunoglobulines anormales, précipitant à basse température et se dissolvant lors du réchauffement [18].

La recherche d'une cryoglobulinémie nécessite des techniques sensibles et spécifiques qui doivent également permettre de préciser son taux et de la typer.

La cryoglobulinémie peut rester une anomalie biologique isolée ou être responsable d'une vascularite des vaisseaux de petit calibre avec une atteinte préférentielle de la peau, des articulations, du système nerveux périphérique et du rein.

Les avancées majeures physiopathologiques et thérapeutiques feront suite à la découverte du virus de l'hépatite C (VHC) en 1989, rapidement reconnu comme la cause majeure des cryoglobulinémies.

Depuis 1974, la classification de Brouet est la plus utilisée ; elle repose sur l'analyse immunochimique permettant de définir les cryoglobulinémies monoclonales (type I) et les cryoglobulinémies mixtes (types II et III) [19]. Les cryoglobulinémies de type I (6 à 25 %) sont constituées d'une immunoglobuline monoclonale unique, le plus souvent IgM, parfois IgG, rarement IgA, exceptionnellement de chaînes légères libres monoclonales. Les cryoglobulinémies mixtes (CM) se définissent par la présence de plusieurs immunoglobulines. Les CM de type II (25 à 62 %) sont composées de deux types d'immunoglobulines, l'une monoclonale et les autres polyclonales et, le

plus souvent, il s'agit d'une IgM monoclonale associée à des IgG et IgA polyclonales (IgM à activité facteur rhumatoïde anti-IgG). Les cryoglobulinémies mixtes de type III (32 à 50 %) sont caractérisées par des complexes d'IgG polyclonales et d'IgM polyclonales, plus rarement des IgA polyclonales, de taux souvent faible et dont la cryoprécipitation est plus lente [19].

C'est dans le cadre des cryoglobulinémies dues au VHC que les mécanismes physiopathologiques ont été les mieux étudiés. Plusieurs facteurs épidémiologiques, cliniques et biologiques sont fortement associés à la production d'une CM : le sexe féminin, une consommation d'alcool supérieure à 50 g/j, un génotype 2 ou 3, une fibrose hépatique extensive, la présence d'une stéatose [20]. Le caractère symptomatique de la CM (vascularite) est significativement associé à un âge avancé, une plus longue durée d'infection et surtout aux caractéristiques de la CM (type II, isotype IgM kappa, taux sériques élevés) [20].

Tous les acteurs du système immunitaire semblent impliqués dans la physiopathologie complexe des vascularites cryoglobulinémiques liées au VHC : immunité humorale et immunité cellulaire B et T [20]

L'immunité humorale est à l'origine de la production d'anticorps anti-VHC et d'IgM à activité facteur rhumatoïde (IgM-FR), associés au sein du complexe immun que forme la cryoglobuline à des lipoprotéines de faible densité (LDL) et des virions encapsidés à haut titre.

Le système HLA, dont certains haplotypes semblent favoriser la présentation antigénique du VHC aux cellules immunocompétentes joue également un rôle, le DR11 expose au risque de développement d'une vascularite à CM alors que le DR7 est plutôt protecteur [21].

L'immunité cellulaire lymphocytaire B est impliquée dans la production des anticorps (anti-VHC, IgM-FR), la coopération lymphocyte B–lymphocyte T, et joue probablement un rôle direct dans les lésions de glomérulonéphrite. La CM de type II est caractérisée par une prolifération oligoclonale ou monoclonale de lymphocytes B dans le foie et la moelle osseuse, le plus souvent sécrétant une IgM-FR. Cette prolifération lymphocytaire B serait liée à une pression de sélection favorisée par la stimulation antigénique chronique, et notamment la glycoprotéine d'enveloppe E2 ou la protéine NS3 du VHC. Le virus hépatotrope et lymphotrope (VHC) peut se répliquer au sein des lymphocytes B. Il interagit avec le lymphocyte B via l'engagement de la glycoprotéine E2 avec le récepteur CD81 exprimé par les lymphocytes B et considéré comme un des récepteurs du VHC [15]. Cette interaction aurait comme conséquence l'abaissement du seuil d'activation antigénique et une augmentation de la prolifération lymphocytaire B. Certaines populations lymphocytaires B oligo ou monoclonales disparaissent chez les patients ayant guéri sous traitement antiviral, alors que d'autres clones B peuvent apparaître à distance de la clairance virale suggérant une autonomisation secondaire qui pourra faire le lit d'une lymphoprolifération maligne. Certains mécanismes font intervenir des mutations chromosomiques, en particulier, la translocation t(14,18) qui favorise la surexpression du facteur anti-apoptique et pro-prolifératif Bcl-2, retrouvée chez 71 à 86 % des patients

infectés par le VHC et cryoglobulinémiques contre 16 à 37 % des patients infectés par le VHC et non cryoglobulinémiques et 0 à 3% des patients ayant une hépatopathie chronique non liée au virus C. Les taux sériques de BLYS/Baff (B Lymphocyte Stimulator), cytokine majeure de la prolifération, la différenciation et la production d'immunoglobulines des lymphocytes B dont les mécanismes d'action passent par l'expression de Bcl-2, sont augmentés chez les patients ayant une CM [22].

L'immunité cellulaire lymphocytaire T semble jouer un rôle particulièrement important dans les lésions tissulaires (nerveuses, cutanées) induites par la vascularite cryoglobulinémique liée au VHC : infiltrat lymphocytaire T dans les lésions ; déficit quantitatif en lymphocytes T régulateurs (CD4+, CD25+) ; augmentation de certaines molécules pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ ) dans le sang et dans les lésions tissulaires nerveuses ; augmentation de la production par les hépatocytes des cytokines TH1 (TNF- $\alpha$ , interféron- $\gamma$ , IL-2) et diminution de la production des cytokines TH2 (IL-4, IL-10); hyper-expression génique et protéique intra-tissulaire de métalloprotéases (MMP-1, MMP-7, MMP-9), de cytokines pro-inflammatoires (interleukin-1 $\beta$ ), et de protéines du stress oxydatif (MT1H, endothelial cell nitricoxide synthase 3, Hsp70, Hsp 90) [23].

Une fois la cryoglobuline produite, l'interaction entre le C1q (contenu dans le cryoprécipité) et son récepteur le C1q-R (exposé à la membrane des cellules endothéliales des vaisseaux de petit calibre) permet une fixation du complexe immun (la cryoglobuline composée d'immunoglobulines et de particules du VHC) à la surface des cellules endothéliales, puis une activation non spécifique

du complément et la mise en action du complexe d'attaque membranaire, suivi d'un afflux de cellules inflammatoires qui vont pénétrer la paroi du vaisseau aboutissant aux lésions de vascularite (Figure N°5).

Un rôle direct du VHC est plus douteux étant donné les arguments suivants : pas de lien démontré avec le génotype ou la charge virale ; présence d'ARN du VHC au sein de certaines lésions nerveuses mais sans brin négatif et donc sans réplication in situ démontrée [24].

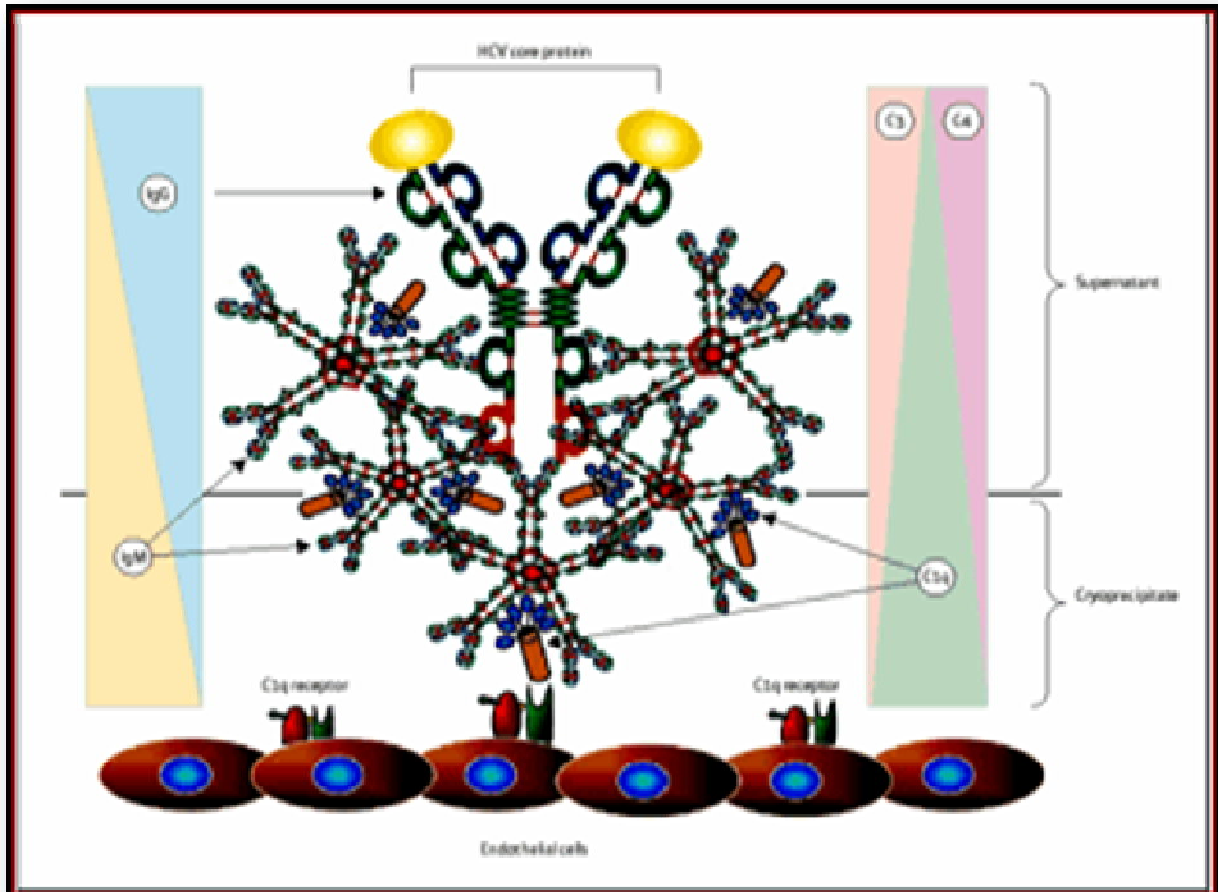
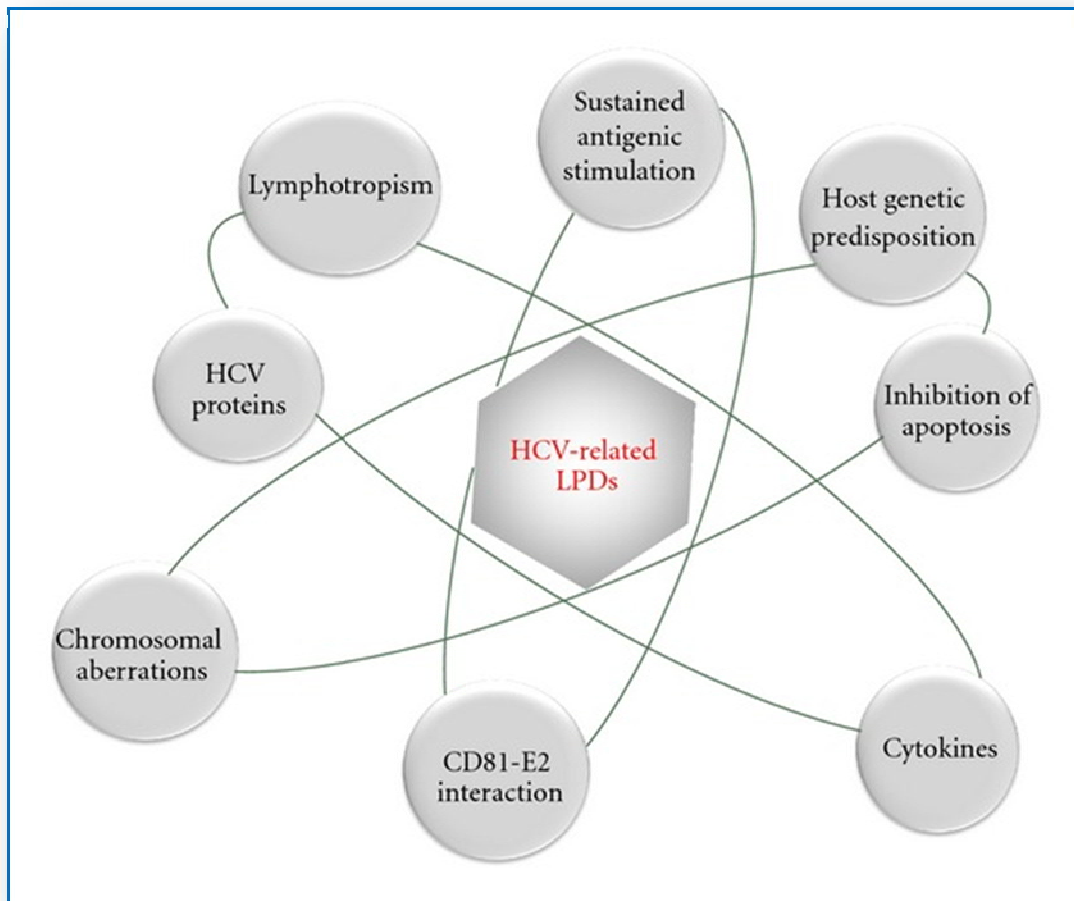


Figure N°5: schéma résumant la physiopathologie de la cryoprécipitation [24]

### **2-3) Physiopathologie du lymphome non hodgkinien associé au virus C**

Plusieurs hypothèses, souvent interconnectées les unes avec les autres, ont été proposées pour expliquer la lymphomagénèse liée au VHC (figure N°6). Il s'agit notamment d'un rôle clé joué par la stimulation antigénique chronique des lymphocytes B, et aussi par le lymphotropisme virale, les protéines virales, les aberrations chromosomiques, les cytokines et les microARN.



**Figure N°6:** Les principales hypothèses concernant la lymphomagenèse liée au VHC [25]

**a) Le rôle de la stimulation antigénique chronique**

La stimulation antigénique chronique du VHC joue certainement un rôle dans l'induction de l'expansion clonale des lymphocytes B (Figure N° 7). La présence dans le foie de structures lymphatiques ressemblant aux follicules lymphatiques est caractéristique de l'infection par le VHC. Il a été suggéré qu'elles représentent un site important de l'expansion clonale des cellules B, en particulier chez les patients avec une cryoglobulinémie mixte, où ils ont été retrouvés chez presque tous les patients [26]. En outre, les lymphocytes B isolés à partir des follicules hépatiques produisent le facteur rhumatoïde (FR), qui exprime le plus souvent une réaction croisée idiotypique, considéré comme caractéristique de la cryoglobulinémie mixte [26]. Il a été observé particulièrement que des clones de cellules B intra-hépatiques étaient invariablement associés à des manifestations extra-hépatiques de l'infection par le VHC, y compris les taux sériques élevés du facteur rhumatoïde, cryoglobulines, gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et LNH à cellules B [27].

D'autres études se sont concentrées sur le rôle possible des protéines de l'enveloppe du VHC et surtout sur la protéine E2 (Figure N°7). Il a été démontré que la protéine E2 interagit avec le récepteur CD81 présent sur la surface des cellules B. Ces fixations pourraient être responsables de l'activation polyclonale persistante des cellules B essentiellement par abaissement du seuil d'activation de ces cellules [28,29]. Cette protéine E2 du VHC semble mimer l'Ig humaine. En fait, il a été observé que la région N-terminale de E2 est antigéniquement et structurellement similaire aux domaines variables des Ig humains et pourrait représenter une cible pour les anticorps anti-IgG humaines [30].

## **b) Le rôle du lymphotropisme virale et des protéines virales**

Le rôle potentiel du lymphotropisme virale dans la pathogenèse du syndrome lymphoprolifératif lié au VHC a été évoqué devant la constatation d'une réplication virale dans les cellules lymphatiques [31] (figure N°7). L'association entre l'infection virale des cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) et la présence de syndrome lymphoprolifératif a d'abord été rapportée chez les patients avec cryoglobulinémie mixte, ayant plus d'infection des PBMC par rapport à des patients VHC-positifs sans cryoglobulinémie mixte [32].

Palet et collaborateurs ont montré une infection par le VHC dans 85% des échantillons de ganglions lymphatiques testés par hybridation in situ et la réplication du VHC dans 50% des cas [33].

Plus récemment, Ito et ses collaborateurs ont observé une surexpression de l'enzyme cytidine désaminase induite par activation, AID (activation-induced cytidine deaminase), dans les cellules B de patients atteints du VHC, suggérant son rôle dans le processus de médiation lymphomagénique par le VHC [34]. L'AID étant en effet, capable d'induire des mutations somatiques des gènes anticorps et autres gènes et induire des lymphomes témoignant de son potentiel oncogénique.

En ce qui concerne les protéines virales, une attention particulière a été portée sur la protéine core du VHC ou la protéine de capsid, en raison des effets pléiotropiques précédemment démontrés sur les différentes voies de signalisation cellulaire modulant la prolifération et la viabilité cellulaires [35]. En se concentrant sur des modèles animaux, des souris transgéniques ont

développé un lymphome avec une fréquence élevée (80%) à des âges de plus de 20 mois [36]. L'ARNm a été localisé dans les ganglions lymphatiques des souris transgéniques qui ont développé un lymphome. Dans un autre modèle de souris transgéniques, où la signalisation IFN a été modifiée, une surexpression des protéines structurales de la capsid du VHC a été associée à l'apparition de troubles lymphoïdes dont le lymphome, ce qui suggère une action synergique des protéines virales avec l'IFN promoteur de la lymphomagenèse [37].

Plus récemment, dans un modèle de souris transgéniques exprimant le génome complet du virus C, Kasama et al ont démontré une forte prévalence du lymphome diffus à grandes cellules B (LMNH-B) (jusqu'à 29%) dans les 600 jours après la naissance [38]. L'incidence des lymphomes B était significativement corrélée avec le niveau de sous-unité  $\alpha$  soluble du récepteur de l'interleukine-2 (sIL-2R $\alpha$ ) [38].

La protéine core du VHC joue un rôle important dans l'immunité cellulaire, l'apoptose, la croissance cellulaire et éventuellement dans le développement tumoral. Chuan-ging et al ont étudié son rôle sur les lymphocytes B et ont démontré que l'expression de la protéine core du VHC dans les cellules B inhibe significativement l'apoptose des lymphocytes B et induit un défaut d'expression des molécules du CMH de classe II [39].

Enfin, dans une étude menée sur deux lignées de cellules B-exprimant la protéine core du VHC et dans les cellules B primaires de patients atteints de troubles lymphoprolifératifs, il a été démontré une altération de l'expression de certaines isoformes de gènes de la famille p53, le DNp63 et DNp73, surexprimé dans les cancers humains, y compris les lymphomes non hodgkiniens [40, 41].

### **c) Les aberrations chromosomiques**

De nombreuses publications ont rapporté le rôle joué par les aberrations chromosomiques dans les syndromes lymphoprolifératifs liés au VHC. l'aberration génétique la plus incriminée est la translocation t(14;18) retrouvée significativement associée à une cryoglobulinémie mixte de type II monoclonale. la présence de translocation t(14;18) dans la cryoglobulinémie mixte a été corrélée à la surexpression du gène anti-apoptotique bcl-2 dans les cellules B [38 ,42] (figure N°7). Par ailleurs, un suivi à long terme a montré la persistance du virus C dans le tissu lymphatique chez certains patients répondeur au traitement antiviral [43,44]. Plus intéressant, une telle infection lymphatique occulte persistante a été associée à la cryoglobulinémie mixte, la persistance de certains symptômes de cryoglobulinémie mixte après traitement et la persistance de translocation t(14;18) au niveau des cellules B [43, 44]. Donc la persistance, même si rare, d'une cryoglobulinémie mixte malgré l'éradication virale complète a suggéré l'existence de points de non retour dans l'évolution de la lymphoprolifération liée au VHC.

Récemment, Goldberg-Bittman et al. ont rapporté une augmentation du taux d'aneuploïdie chez des sujets infectés par hépatite C chronique par rapport à des sujets sains, avec des pourcentages similaires à un groupe de lymphome non hodgkinien [45].

**d) Les cytokines, Chémokines, et les troubles lymphoprolifératifs liés au VHC**

Les Cytokines et les chémokines sont des médiateurs essentiels de la réponse immunitaire. Un déséquilibre entre l'activation et la répression de ces molécules solubles peut être responsable de plusieurs troubles auto-immuns et lymphoprolifératifs. De nombreux travaux ont suggéré que les cytokines et les chémokines constituent des facteurs clés dans la pathogenèse de troubles lymphoprolifératifs liés au VHC.

Le modèle de la cryoglobulinémie mixte, considéré comme état prélymphomateux, a été largement utilisé pour étudier les cytokines impliqués dans les Troubles lymphoprolifératifs liés au VHC. Le rôle de la cytokine du Th1 (IFN  $\gamma$  et TNF  $\alpha$ ) et des chémokines (MIP-1  $\alpha$ , MIP-1  $\beta$ , CXCL10 et CXCR3) dans la pathogenèse du VHC-cryoglobulinémie mixte a été suggéré par l'élévation de ces médiateurs, observée surtout dans les lésions vasculaires des patients ayant une cryoglobulinémie mixte [37].

Un nombre important d'observations rapportent l'implication du facteur activateur de la cellule B (BAFF ou BLyS) dans la pathogenèse des troubles lymphoprolifératifs liés au VHC (Figure N°7). Cette cytokine typique à la cellule B, appartenant à la famille TNF- $\alpha$ , est indispensable pour le développement et la survie du lymphocyte B. Plusieurs études ont montré une concentration élevée du BAFF chez les patients atteints par le VHC et, de manière plus significative, chez les patients atteints du VHC avec des troubles lymphoprolifératifs [38].

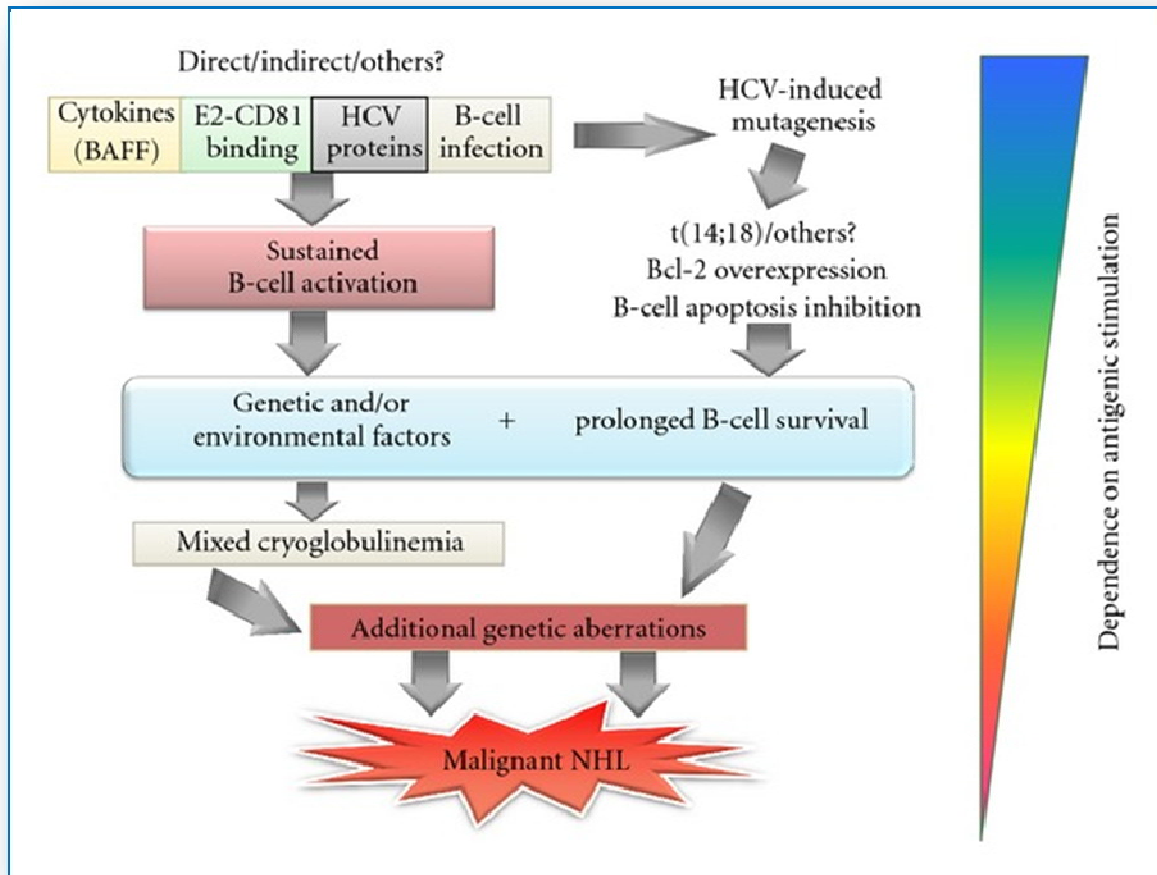
Les mécanismes de l'augmentation du BAFF chez les patients atteints du VHC avec les troubles lymphoprolifératifs n'ont pas été encore élucidés. Une explication possible a été récemment suggérée par l'analyse des variantes polymorphes du gène promoteur du BAFF. Une variante allélique particulière (871 T) du BAFF, était plus fréquente chez les patients ayant une cryoglobulinémie mixte liée au VHC que chez les patients avec un VHC sans cryoglobulinémie mixte [48, 49].

#### **e) Micro ARN et les troubles lymphoprolifératifs liés au VHC**

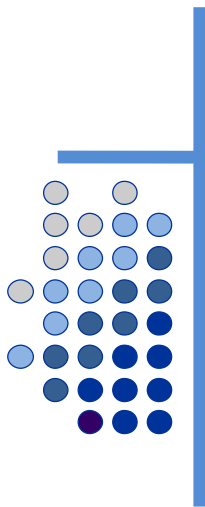
Les microARN (ou miARN) sont de courts acides ribonucléiques (ARN), simple brin, propres aux cellules eucaryotes. Ce sont des régulateurs post-transcriptionnels capables d'extinction de l'expression d'un gène.

De nombreux travaux ont montré le rôle de la dérégulation du microARN dans la pathogenèse de l'infection chronique par le VHC [50]. Un microARN typique au foie, miR-221, joue un rôle important dans la réplication du virus de l'hépatite C [51,52].

Peveling-Oberhag et al [53] ont évalué quantitativement l'expression de 381microARNs dans les lymphomes de la zone marginale splénique (SMZLs) (VHC positif et négatif) et dans des tissus spléniques normaux. L'analyse avait montré 12 microARNs différents entre les SMZLs et les rates normales. Seul un microARN, le miR-26b, était associé aux lymphomes avec VHC positif en comparaison avec les SMZLs ayant un VHC négatif, ce qui suggère un mécanisme spécifique possible par lequel le virus pourrait développer son potentiel oncogène dans les lymphomes malins.



**Figure N°7** : La pathogénèse du syndrome lymphoprolifératif liée au VHC est un processus multifactoriel et multi-étapes [53].



*IV. Aspects pratiques*

## **1. DIAGNOSTICS**

L'incidence des LNH est faible dans la population générale et particulièrement chez les patients infectés par le VHC.

Aucune mesure de dépistage des LNH n'apparaît donc nécessaire au cours de l'infection par le VHC en l'absence de signes fonctionnels ou généraux. Par contre, la survenue d'adénopathies, d'une tumeur hépatique ne présentant pas un aspect évocateur de carcinome hépatocellulaire, d'un syndrome tumoral pulmonaire ou des glandes salivaires, ou même d'une splénomégalie non expliquée par une hypertension portale doivent faire évoquer, parmi d'autres hypothèses, la possibilité d'un LNH [47].

## **2. THERAPEUTIQUES**

Un rôle direct antiprolifératif de l'interféron, indépendant de son action antivirale, a été rapporté [54] mais l'intérêt de ce traitement reste secondaire en pratique clinique : la place de l'interféron dans le traitement des LNH associés au VHC est donc la même que dans celui des LNH en général et donc à discuter en pratique dans le traitement de certains LNH folliculaires.

Les LNH de haut grade associés au VHC doivent être traités comme les lymphomes de même grade en général. En cas d'atteinte hépatique avec ictère important, les doses d'Anthracyclines doivent être adaptées et les substances hépatotoxiques comme le méthotrexate doivent être évitées ; la place de l'interféron comme traitement adjuvant ou dans la prévention de la rechute de ces lymphomes n'a pas été étudiée [55].

Le lymphome splénique à lymphocytes villeux représente un cas particulier : l'efficacité du traitement antiviral a été récemment rapportée chez 9 patients infectés par le VHC présentant ce lymphome de la zone marginale traité par interféron, dont 2 par l'association interféron et ribavirine [56]. Ce traitement était inefficace chez les patients non infectés par le VHC présentant le même lymphome ; il s'agit d'une efficacité originale, identique à celle du traitement des lymphomes du Malt gastrique par l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

Un autre problème est celui de la possibilité d'une aggravation de l'hépatopathie liée au VHC au cours ou au décours du traitement du LNH. En effet, l'hépatotoxicité du VHC met en jeu des mécanismes immunologiques reposant en particulier sur les lymphocytes T cytotoxiques. L'interruption d'un traitement immunosuppresseur ou d'une chimiothérapie peut donc en théorie entraîner une réactivation immunitaire responsable de la survenue d'une hépatite aiguë grave. Ceci est bien établi au cours de l'infection par le VHB et pouvait être a priori redouté chez les patients infectés par le VHC au cours du traitement des LNH.

L'étude de Zuckermann et al. [51] est donc particulièrement intéressante : ces auteurs n'ont observé aucune aggravation de l'atteinte hépatique chez 33 patients (dont 26 présentaient un LNH) traités par chimiothérapie. Le risque d'aggravation de l'hépatopathie liée au VHC apparaît ainsi très faible, comme ceci a été souligné dans une revue générale récente [57]. Chez nos patients, aucune aggravation de l'hépatopathie n'a été vue au cours ou au décours de la chimiothérapie.

En pratique, sauf en cas de cirrhose sévère, l'existence d'une infection par le VHC ne doit donc pas entraîner de modification des protocoles conventionnels utilisés dans le traitement des hémopathies malignes en général et des LNH en particulier.



*V. Conclusion*

L'infection par le VHC joue donc un rôle probable dans la survenue des LNH de type B, au moins dans certains pays. Les mécanismes physiopathologiques expliquant cette expansion clonale des lymphocytes B sont mieux appréhendés. De nouvelles études apparaissent cependant nécessaires pour mieux élucider les inconnues qui persistent encore dans la connaissance et la compréhension de cette association et pour mieux préciser l'éventuel intérêt thérapeutique du traitement de l'infection par le VHC dans certains de ces lymphomes.



## **Résumé**

**Titre : Lymphomes non hodgkiniens et infection par le virus de l'hépatite C**

**Auteur : ABDELLAH EL MARBOUH**

**Mots clés :** lymphomes non hodgkiniens, hépatite virale C, Cryoglobulinémie.

L'association entre lymphome non hodgkinien et hépatite virale C est de plus en plus décrite, mais reste diversement observée. Sa prévalence semble suivre l'épidémie du virus C. Les lymphomes associés au virus C sont toujours de phénotype B, le plus souvent de bas grade, où les atteintes extra ganglionnaires sont fréquemment observées. Ces lymphomes sont souvent précédés ou associés à une cryoglobulinémie mixte.

Le rôle du virus C dans la lymphomagénèse est mal connu, même si des progrès ont été réalisés dans ce sens.

Nous rapportons trois cas d'association entre lymphomes non hodgkiniens et infection par le virus C. Ces observations sont particulières par le caractère histologique de haut grade de malignité et par l'absence d'association à une cryoglobulinémie.

Les lymphomes non hodgkiniens associés au virus C doivent être traités comme tous les lymphomes en général, avec la possibilité d'une aggravation liée à l'hépatite virale C au cours ou au décours du traitement du lymphome.

En pratique, sauf en cas de cirrhose sévère liée à l'hépatite virale C, aucune modification du protocole thérapeutique des lymphomes non hodgkiniens ne doit avoir lieu.

### **Summary:**

**Title: Non Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection**

**Author: ABDELLAH EL MARBOUH**

**Keyword:** non-Hodgkin lymphoma, hepatitis C virus, cryoglobulinemia.

The association between non-Hodgkin lymphoma and viral hepatitis is increasingly described, but is variously observed. Its prevalence seems to follow the epidemic C virus. HCV-associated lymphomas are always B phenotype, usually low-grade, where achieving extra node is frequently observed. These lymphomas are often preceded by or associated with mixed cryoglobulinemia.

The role of hepatitis C virus in lymphomagenesis is unclear, although progress has been made in this direction.

We report three cases of association between non-Hodgkin lymphoma and infection with hepatitis C virus. These observations are unique by high histological grade of malignancy and the lack of association cryoglobulinemia.

NHL associated with hepatitis C virus should be treated as all lymphomas in general, it is possible that there is a worsening related to hepatitis C virus or waning of lymphoma treatment.

In practice, except in cases of severe cirrhosis-related hepatitis C virus, no change in the treatment protocol NHL should take place.

## ملخص

**العنوان :** سرطان الغدد الليمفاوية وفيروس التهاب الكبد

**من طرف :** المريوح عبد الله

**الكلمات الأساسية :** سرطان الغدد الليمفاوية- فيروس التهاب الكبد- C الكريوغلوبولينيميا.

توصف العلاقة بين سرطان الغدد الليمفاوية غير الهودجكينية وعدوى فيروس التهاب الكبد C بشكل متزايد ، ولكن تلاحظ بطرق مختلفة. فانتشاره يبدو مسائرا لوباء فيروس C.

تمثل غالبية سرطانات الغدد الليمفاوية المرتبطة بفيروس التهاب الكبد C النمط الظاهري B، وعادة ما تكون وضعية حيث لوحظ في كثير من الأحيان انها على شكل عقد إضافية، غالبا ما تسبق او تكون مرتبطة بالكريوغلوبولينيميا المختلطة.

فدور الفيروس C في تكون سرطان الغدد الليمفاوية غير واضح الى حد الان ، على الرغم من إحراز تقدم في هذا الاتجاه.

فقد قدمنا من خلال هذه الاطروحة ثلاث حالات تهم العلاقة بين سرطان الغدد الليمفاوية وعدوى فيروس التهاب الكبد C. هذه الملاحظات هي فريدة من نوعها حيث انها تهم سرطان الغدد الليمفاوية الخبيثة ، وايضا عدم وجود ارتباط بينها وبين الكريوغلوبولينيميا .

ينبغي أن تعالج سرطانات الغدد الليمفاوية المرتبطة بفيروس التهاب الكبد C كباقي سرطانات الغدد الليمفاوية بشكل عام، ولكن توجد إمكانية تضاقم التهاب الكبد الفيروسي C أثناء أو بعد العلاج من سرطان الغدد الليمفاوية.

وعمليا ، لا ينبغي ان يتم أي تغيير في نظام العلاج من الأورام الليمفاوية غير الهودجكينية، إلا في حالة التشمع الشديد للكبد المتعلق بفيروس التهاب الكبد C.



*Bibliographie*

- [1] **Silvestri F, Baccarani M.** Hepatitis C virus-related lymphomas.  
*Br J Haematol* 1997; 99: 475- 80
- [2] **Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, Douer D, Gutekunst K, Mizokami M, Qian DG, Velankar M, Nathwani BN, Fong TL.** Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma.  
*Ann Int Med* 1997; 127: 423- 8.
- [3] **Izumi T, Sasaki R, Tsunoda S, Akutsu M, Okamoto H, Miura Y.** B cell malignancy and hepatitis C virus infection.  
*Leukemia* 1997; 11. suppl. 3: 516- 8.
- [4] **Brind AM, Watson JP, Burt A, Kestevan P, Wallis J, Proctor SJ, Bassendine MF.** Non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection.  
*Leukemia And Lymphoma* 1996; 21: 127- 30.
- [5] **McColl MD, Singer IO, Tait RC, McNeil IR, Cumming RL, Hogg RB.** The role of hepatitis C virus in the etiology of non-Hodgkins lymphoma a regional association?  
*Leukemia And Lymphoma* 1997; 26: 127-30.

- [6] **Besson C, Pialoux G, Mariette X, Lefrère F, Brechot C, Hermine O.**  
Lymphomes non hodgkiniens et virus de l'hépatite C.  
*Hématologie* 2000; Vol 6. ( 2): 156-63.
- [7] **De Rosa G, Gobbo ML, De Renzo A, Notaro R, Garofalo S, Grimaldi M, Apuzzo A, Chiurazzi F, Picardi M, Matarazzo M, Rotoli B.** High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders in Italy.  
*Am J Hematol* 1997; 55: 77- 82.
- [8] **Luppi M, Ferrari MG, Torelli G.** Hepatitis C virus genotype distribution in B-cell non-Hodgkin lymphoma [letter].  
*Ann Intern Med* 1998; 128: 602.
- [9] **Pol S, Thiers V, Nousbaum JB, Legendre C, Berthelot P, Kreis H, Brechot C.** The changing relative prevalence of hepatitis C virus genotypes : evidence in hemodialyzed patients and kidney recipients.  
*Gastroenterology* 1995; 108: 581-3.
- [10] **Dammacco F, Gatti P, Sansonno D.** Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and non-Hodgkin's lymphoma : an emerging picture.  
*Leukemia And Lymphoma* 1998; 31: 463-76.

- [11] **Musset L, Diemert M.C, Taibi F, ThiHuong Du F, Cacoub P, Leger J.M. et al.** Characterization of cryoglobulins by immunoblotting.  
*Clin Chem* 1992; 38: 798– 802.
- [12] **Brouet J C, Clauvel J P, Danon F, Klein M, Seligmann M.** Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases.  
*Am J Med* 1974; (57): 775–788.
- [13] **Cacoub P, Sène D, Saadoun D.** Les cryoglobulinémies.  
*Rev Med Inter* 2008; 29: 200- 208.
- [14] **Cacoub P, Renou C, Kerr G, Hue H, Rosenthal E, Cohen P et al.** Influence of HLA-DR phenotype on the risk of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia.  
*Arthritis Rheum* 2001; 44: 2118– 2124.
- [15] **Pileri P., Uematsu Y., Campagnoli S., Galli G., Falugi F., Petracca R. et al.** Binding of hepatitis C virus to CD81.  
*Science* 1998; 282: 938– 941.
- [16] **Sène D, Limal N, Ghillani-Dalbin P, Saadoun D, Piette J.C, Cacoub P.** Hepatitis C virus-associated B-cell proliferation—the role of serum B lymphocyte stimulator (BLyS/BAFF).  
*Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 65– 69.

- [17] **Saadoun D, Bieche I, Authier F.J, Laurendeau I, Jambou F, Piette J.C. et al.** Role of matrix metallo-proteinases, pro-inflammatory cytokines, and oxidative stress-derived molecules in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis neuropathy.  
*Arthritis Rheum* 2007; 56: 1315– 1324.
- [18] **Authier F.J, Bassez G, Payan C, Guillevin L, Pawlotsky J.M, Degos J.D. et al.** Detection of genomic viral RNA in nerve and muscle of patients with VHC neuropathy.  
*Neurology* 2003; 60: 808– 812.
- [19] **Zignego AL, Giannini C, Gragnani L.** VHC and lymphoproliferation.  
*Clin Dev Immunol* 2012; 9: 2- 8.
- [20] **Sansonno D, De Vita S, Iacobelli A. R, Cornacchiulo V, Boiocchi M, and Dammacco F.** Clonal analysis of intrahepatic B cells from HCV-infected patients with and without mixed cryoglobulinemia.  
*Journal of Immunology* 1998; 160: 3594– 3601.
- [21] **Sansonno D, Lauletta G, De Re V et al.** Intrahepatic B cell-clonal expansions and extrahepatic manifestations of chronic HCV infection.  
*European Journal of Immunology* 2004; 34: 126– 136.

- [22] **Rosa D, Saletti G, De Gregorio E et al.** Activation of naïve B lymphocytes via CD81, a pathogenetic mechanism for hepatitis C virus-associated B lymphocyte disorders.  
*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005; 102 (51): 18544– 18549.
- [23] **Hu Y. W, Rocheleau L, Larke B et al,** Immunoglobulin mimicry by hepatitis C Virus envelope protein E2.  
*Virology* 2005; 332 ( 2): 538– 549.
- [24] **Zignego A. L, Macchia D, Monti M et al.** Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C viru.  
*Journal of Hepatology* 1992; 15 (3): 382– 386.
- [25] **Ferri C, Monti M, La Civita L et al.** Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia.  
*Blood* 1993; 82 (12): 3701– 3704.
- [26] **Pal S, Sullivan D. G, Kim S et al.** Productive replication of hepatitis C virus in peri-hepatic lymph nodes in vivo: implications of HCV lymphotropism.  
*Gastroenterology* 2006; 130 (4): 1107– 1116.

- [27] **Ito M, Murakami K, Suzuki T et al.** Enhanced expression of lymphomagenesis-related genes in peripheral blood B cells of chronic hepatitis C patients.  
*Clinical Immunology* 2010; 135 ( 3): 459– 465.
- [28] **Giannini C and Bréchet C.** Hepatitis C virus biology.  
*Cell Death and Differentiation* 2003; 10 (1): S27– S38.
- [29] **Ishikawa T, Shibuya K, Yasui K, Mitamura K, and Ueda S.** Expression of hepatitis C virus core protein associated with malignant lymphoma in transgenic mice.  
*Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 2003; (2): 115– 24.
- [30] **Machida M, Tsukiyama-Kohara K, Sekiguch S et al.** Hepatitis C virus and disrupted interferon signaling promote lymphoproliferation via type II CD95 and interleukins.  
*Gastroenterology* 2009; 137 (1): 285– 296.
- [31] **Kasama Y, Sekiguchi S, and Saito M.** Persistent expression of the full genome of hepatitis C virus in B cells induces spontaneous development of B-cell lymphomas in vivo.  
*Blood* 2010; 116: 4926– 4933.

- [32] **Wu C. G, Budhu A, Chen S et al.** Effect of hepatitis C virus core protein on the molecular profiling of human B lymphocytes.  
*Molecular Medicine* 2006; 12 (1–3): 47– 53.
- [33] **Alisi A, Giannini C, Spaziani A, Caini P, Zignego A. L, and Balsano C.** Involvement of PI3K in HCV-related lymphoproliferative disorders.  
*Journal of Cellular Physiology* 2008; 214 (2): 396– 404.
- [34] **Alisi A, Giannini C, Spaziani A et al.** Hepatitis C virus core protein enhances B lymphocyte proliferation.  
*Digestive and Liver Disease* 2007; 39(1): S72– S75.
- [35] **Zignego A. L, Ferri C, Giannelli F et al.** Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas.  
*Annals of Internal Medicine* 2002; 137 (7): 571– 580.
- [36] **Zignego A. L, Giannelli F, Marrocchi M. E et al. T (14;18)** translocation in chronic hepatitis C virus infection.  
*Hepatology* 2000; 31(2): 474– 479.
- [37] **Giannini C, Giannelli F, and Zignego A. L.** Association between mixed cryoglobulinemia, translocation (14;18), and persistence of occult HCV lymphoid infection after treatment.  
*Hepatology* 2006; 43 (5): 1166– 1167.

- [38] **Giannini C, Petrarca A, Monti M et al.** Association between persistent lymphatic infection by hepatitis C virus after antiviral treatment and mixed cryoglobulinemia.  
*Blood* 2008; 111 (5): 2943– 2945.
- [39] **Goldberg-Bittman L, Kitay-Cohen Y, Hadari R, Yukla M, Fejgin M. D, and Amiel A.** Random aneuploidy in chronic hepatitis C patients.  
*Cancer Genetics and Cytogenetics* 2008; 180 (1): 20– 23.
- [40] **Saadoun D, Bieche I, Maisonobe T et al.** Involvement of chemokines and type 1 cytokines in the pathogenesis of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis neuropathy.  
*Arthritis and Rheumatism* 2005; 52 (9): 2917– 2925.
- [41] **De Vita S, Quartuccio L, and Fabris M.** Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia and B<sub>L</sub>Y<sub>S</sub> upregulation: targeting the infectious trigger, the autoimmune response, or both?.  
*Autoimmunity Reviews* 2008; 8 (2): 95– 99.
- [42] **Gragnani L, Piluso A, Giannini C et al.** Genetic determinants in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: role of polymorphic variants of BAFF promoter and Fc $\gamma$  receptors.  
*Arthritis and Rheumatism* 2011; 63 (5): 1446– 1451.

- [43] **Kumar A.** MicroRNA in HCV infection and liver cancer.  
*Biochimica et Biophysica Acta* 2011; 1809 (11-12): 694– 699.
- [44] **Jopling C. L, Yi M, Lancaster A. M, Lemon S. M, and Sarnow P.**  
Molecular biology: modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific microRNA.  
*Science* 2005; 309 (5740): 1577– 1581.
- [45] **Pedersen I. M, Cheng G, Wieland S et al.** Interferon modulation of cellular microRNAs as an antiviral mechanism.  
*Nature* 2007; 449 (7164): 919– 922.
- [46] **Peveling-Oberhag J, Crisman G, Schmidt A et al.** Dysregulation of global microRNA expression in splenic marginal zone lymphoma and influence of chronic hepatitis C virus infection.  
*Leukemia* 2012; 26 (7): 1654– 1662.
- [47] **Ennibi k, Bechade D, Rabhi M, Coutant G, Toloune F, Desrame J, Archane MI, Algayres JP.** Lymphomes non hodgkinien et infection par le virus de l'hépatite C.  
*Rev Med Int* 2003; 24 (7): 452- 58.

- [48] **Mazzaro C, Franzin F, Tulissi P, Pussini E, Crovatto M, Carniello G. S et al.** Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to alpha-interferon therapy.

*Cancer* 1996; 77: 2604– 2613.

- [49] **Besson C, Pialoux G, Brechot L, Hermine O et al.** Lymphomes non hodgkiniens et virus de l'hépatite C.

*Hématologie* 2000; ( 2): 156– 163.

- [50] **Hermine O, Lefrère F, Bronowicki J, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau K et al.** Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection.

*N Engl J M* 2002; 347: 89– 94.

- [51] **Zuckerman E, Zuckerman T, Douer D, Qian D, Levine A M.** Liver dysfunction in patients infected with hepatitis C virus under going chemotherapy for hematologic malignancies.

*Cancer* 1998; 83: 1224– 1230.

- [52] **Sitruk V, Fain O, Gordien E, Ganne-Carrié N, Deny P, Beaugrand M et al.** Traitement chimiothérapique ou immunosuppresseur chez les malades infectés par les virus de l'hépatite B ou C.

*Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 1002– 1007.

- [53] **Peveling-Oberhag J, Crisman G, Schmidt A et al.** Dysregulation of global microRNA expression in splenic marginal zone lymphoma and influence of chronic hepatitis C virus infection.

*Leukemia* 2012; 26 ( 7): 1654– 1662.

- [54] **Mazzaro C, Franzin F, Tulissi P, Pussini E, Crovatto M, Carniello G. S et al.** Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to alpha-interferon therapy.

*Cancer* 1996; 77: 2604– 2613.

- [55] **Besson C, Pialoux G, Brechot L, Hermine O et al.** Lymphomes non hodgkiniens et virus de l'hépatite C.

*Hématologie* 2000; ( 2): 156– 163.

- [56] **Hermine O, Lefrère F, Bronowicki J, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau K et al.** Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection.

*N Engl J M* 2000; 34: 89– 94.

- [57] **Sitruk V, Fain O, Gordien E, Ganne-Carrié N, Deny P, Beaugrand M et al.** Traitement chimiothérapique ou immunosuppresseur chez les malades infectés par les virus de l'hépatite B ou C.

*Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 1002– 1007.

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - السويسي  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 251

سنة: 2012

**سرطان الغدد اللمفاوية  
وفيروس التهاب الكبد C  
بصدد 3 حالات**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرفه

**السيد: عبد الله المربوم**

المزاد في: 21 نونبر 1986 بالرباط

من المدرسة الملكية لصلحة الصحة العسكرية - الرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:** سرطان الغدد اللمفاوية - فيروس التهاب الكبد C - الكريوغلوبولينيميا.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: الجيلالي الشعري

أستاذ في الطب الباطني

مشرف

السيد: خالد النيبني

أستاذ في الطب الباطني

أعضاء

السيد: توفيق أمزيان

أستاذ في الطب الباطني

السيد: كمال الدغمي

أستاذ في علم الدم السريري