

Année: 2021

Thèse N°: 274

LEUCEMIE A PLASMOCYTES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Mosaab EL AZZOUZI

Né le 27 Décembre 1994 à Meknès

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Plasmocytes; Leucémie à plasmocyte; Myélome multiple;
Cytométrie en flux; autogreffe de cellules souches

Membres du Jury :

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie et Chimie

Monsieur Anas JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Présidente

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العزيز الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

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

2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –[Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie

Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale

Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. ALAyachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie

Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*

Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique

Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie

Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génécologie-Obstétrique

Pr. MAKRAM Sanaa*

Pharmacologie

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CCV

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENAZZOU Salma

Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Parasitologie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

O.R.L

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale

Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

***Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR***



Dédicaces



A Allah tout puissant

A Dieu

*Je Dédie ce travail de tout mon cœur,
à Mon Dieu en premier lieu, à qui je dois tout mon succès, mon
bonheur, ma santé et tout ce que je suis devenu.
Le Dieu tout puissant qui m'a inspiré et guidé sur le bon chemin,
et la bonne voie
Ainsi à son prophète Mohammed paix et salut sur lui
Et je le remercie de m'avoir donné le jour
et la chance de présenter ce travail*

Au MAROC

*Ce pays qui m'a tant donné et permis de devenir ce que je suis
aujourd'hui que Dieu le préserve et m'aide à le servir
comme il le faut.
Que la paix et la prospérité puissent te couvrir !*

A ma très chère mère : AYYATE FAIZA

Ces quelques mots, aussi expressifs qu'ils soient ne peuvent en aucun cas exprimer ce que je ressens d'amour et de gratitude envers l'être qui m'a donné cette vie et consacré sa tienne à m'épauler et me soutenir dès mes premiers pas ;

Si je me tiens ici aujourd'hui c'est grâce à Toi et à tes prières quotidiennes et perpétuelles.

Tu n'as jamais cessé à croire en moi et en mes capacités à surpasser les différents obstacles et à me soutenir tout au long de cette longue aventure.

Je te serais toujours reconnaissant.

Que dieu te protège, te garde et te procure santé et prospérité...

Je t'aime Maman

A mon très cher Père : EI AZZOUZI EL Hassan

*L'homme qui a tant sacrifié pour veiller à mon éducation,
mon bien-être et mon bonheur, Aucun mot ne saurait exprimer la
profonde gratitude et l'immense respect et amour que j'ai pour toi,
Mon exemple à suivre, et ma source de fierté, tu m'as tant appris :
sagesse, responsabilité, Respect et dévouement ...*

Et je compte toujours apprendre de tes qualités innombrables.

Je veux que tu saches à quel point je suis fier d'être ton fils.

*Ton soutien, tes mots et ta prière ont été pour moi un stimulant
tout au long de ma vie sociale aussi bien que estudiantine.*

*Qu'Allah te garde longtemps près de nous pour bénéficier
davantage de tes enseignements.*

A mes sœurs

*AFIFA ma grande sœur à qui je dois beaucoup,
je t'aime chère sœur, et Je ne peux guère exprimer
à travers ces quelques petites lignes tous mes sentiments d'amour
et de fierté envers toi.*

*tu m'as tant appris, et été toujours à mes côtés ton soutien était
inconditionnel et l'est toujours, tant d'amour.*

I'll be there for You !

*INASS ma douce petite sœur, source de joie et d'humour
dans notre petite famille (pas plus que moi tout de même)*

*Je t'adore nounous. Je te souhaite une vie pleine
de joie et de succès.*

*A travers ce travail je vous exprime tout mon amour
et mon affection. Je vous remercie pour tout ce que vous êtes,
et Je vous dédie cette thèse, en témoignage de ma profonde gratitude.*

A la famille :

*À Mes grands-parents, votre soutien, amour et prières étaient
perpétuels, qu'Allah vous procure santé et longue vie,*

À tous mes oncles et tantes, cousins et cousines,

Je vous remercie pour vos encouragements et votre soutien.

*Je profite de cette occasion pour vous exprimer Mes sentiments
d'amour et de respect et je vous souhaite une vie pleine
de bonheur et de succès.*

Que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mes très chers amis et frères :

Vous m'êtes trop chers et tellement nombreux, que je crains citer certains et oublier d'autres, je suis très chanceux de vous avoir comme amis. Merci pour tous les souvenirs et les moments qu'on a pu partager.

Soyez rassurés de ma très profonde reconnaissance.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A tous les patients, que dieu vous guérisse.



Remerciements



A notre maître et président de thèse
Madame le professeur Souad BENKIRANE
Professeur d'hématologie biologique

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège et nous avons reçu votre acceptation de la présidence de notre jury de thèse avec une immense joie et profonde gratitude.

Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Azlarab MASRAR Professeur d'Hématologie
Biologique Chef de service du laboratoire central
d'hématologie du CHU Ibn Sina Rabat.

Ce fut un privilège et un honneur de travailler avec vous, vos compétences, qualités humaines et votre simplicité ont été toujours une source d'une grande admiration et respect.

Nos sincères remerciements à vous pour votre confiance que vous m'avez accordé du début à la fin du travail, pour votre disponibilité, votre patience et surtout vos conseils judicieux.

C'est avec une joie et un plaisir immense que nous exprimons notre gratitude pour tous vos efforts déployés pour la réalisation de ce travail riche d'intérêt. Je vous prie de trouver ici, cher Professeur, le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon immense respect.

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur ABDELLAH DAMI
professeur de biochimie

*Nous tenons à vous remercier très vivement
pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très affectés par votre gentillesse, votre accueil
très aimable, votre volonté d'enseigner et par votre profonde humanité.*

*Veillez accepter cher professeur l'expression de notre admiration
ainsi que notre gratitude, et Veillez croire, cher maître,
en nos sentiments les plus respectueux.*

*A Notre Maitre et Juge de Thèse
Monsieur le professeur Anass JEAIDI
Professeur d'hématologie biologique*

*Merci de votre serviabilité dont vous nous avez témoigné
en nous honorant d'accepter avec grande sympathie
de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre grand respect,
gratitude et notre grande estime.*



Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS :

AC	: Anticorps
ADN	: Acide désoxuribonucléique
ALLO-SCT	: allo Stem Cell Transplantation
ASCT	: Auto Stem Cell Transplantation
Bcl2	: B-cell lymphoma 2
BJP	: Bence-Jones Protein
BOM	: Biopsie ostéo médullaire
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CLL	: chaines légères libres
CMF	: cytométrie en flux
CRAB	: Critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie,
CRP	: protéine réactive C
CSH	: cellules souches hématopoïétiques
EPS	: Electrophorèse des protéines sériques
G	: Giga
GB	: Globule blanc
GvHD	: greffe versus l'hôte.
GVL	: greffe versus leukemia
GVM	: greffe versus malignité
HDM	: high doses of melphalan
HMIMV	: Hopital Militaire d'instruction Mohammed V
Ig	: Immunoglobuline*
IGMW	: international myeloma working group
IMiDs	: Immunomodulatory Drugs

IP	: inhibiteurs de proteasome
ISS	: International Staging System
KMF	: Kansai Myeloma Forum registry
KRD	: KYPROLIS(Carfilzomib) Revlimid and Dexamethasone
LAL	: leucémie aigue lymphoblastique
LAM	: leucémie aigue myéloïde
LDH	: Lactate déshydrogénase
LLC	: leucémie lymphoïde chronique
LMC	: leucémie myéloïde chroniques
LP	: leucémie à plasmocytes.
LPp	: leucémie plasmocytaire primaire.
LPs	: leucémie plasmocytaire secondaire.
mAb	: anticorps monoclonal
MAC	: Myeloablative conditioning
MDM2	: Murine Double Minute 2
MGG	: May-Grünwald-Giemsa
MGUS	: Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
MIDD	: La maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales
MM	: myélome multiple
MO	: Moelle osseuse
MRD	: maladie résiduelle minimale
MUGA	: multigated acquisition scan
NCAM	: <i>neural cell adhesion molecule</i>
NFS	: Numération formule sanguine
NH-MM	: myélome multiple non hyper-diploïde
NMA	: Non myeloablative conditioning

OMS : organisation mondiale de la santé

PC : plasmocyte

PFS : Progression free survival

PS : Performance statut

RC : Réponse complete

RD : lénalidomide (Revlimid) Dexaméthasone

RIC : reduced intensity conditioning

RIC-ALLO : allogreffe de conditionnement à intensité réduite

RP : Réponse partielle

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

SNC : système nerveux central

SNP : système nerveux périphérique

VCD : Velcade(bortézomib) Cyclophosphamide Dexaméthasone

VD : Velcade(bortézomib) Dexaméthasone.

VDT-PACE : (bortézomib, dexaméthasone, thalidomide, cisplatine, doxorubicine, cyclophosphamide et étoposide

VRD : Velcade(bortézomib) Revlimid Dexaméthasone

VRS : Virus respiratoire syncytial

VTD : Velcade(bortézomib) thalidomide Dexaméthasone



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES : 111

Figure 1: incidence générale des leucémies à plasmocytes	8
Figure 2: Localisation cutanée au cours d'une LP sous forme d'un nodule ulcéré	23
Figure 3: Frottis sanguin avec présence de plasmocytes	28
Figure 4: <i>frottis sanguin coloré au MGG, observé à l'objectif 100</i>	29
Figure 5: frottis avec présence de plasmocyte dans le sang périphérique	30
Figure 6: Leucémie à plasmocytes avec des PC montrant diverses anomalies morphologiques.....	31
Figure 7: plasmocytes dystrophiques au Myélogramme.	32
Figure 8: plasmocytes immatures et plasmablastes chez un patient atteint d'une leucémie plasmocytaire à la Biopsie de la moelle osseuse.....	33
Figure 9: étude immunohistochimique des cellules après la biopsie de la moelle osseuse	34
Figure 10: Cytométrie en flux du sang périphérique révélant le phénotype de la leucémie plasmocytaire.	36
Figure 11: Profil mutationnel de la LPp comparé à la LPs et le MM.....	41
Figure 12: L'électrophorèse des protéines sériques montre un pic Monoclonal (à gauche)....	42
Figure 13: Immunofixation du sérum montrant une protéine monoclonale IgG lambda chez un patient atteint de leucémie plasmocytaire.	44
Figure 14: radiographie standard de l'humérus gauche montrant une image lacunaire chez un patient avec LP.....	52
Figure 15: radiographie du crâne de profil chez une femme atteinte de LP	53
Figure 16: atteinte de la colonne lombaire chez un patient avec LP.....	54
Figure 17: Images de PET scan en 3-D corrigées de l'atténuation par des projections d'intensité maximale (PIM) de la TEP-CT au fluor 18 FDG.....	55
Figure 18: Algorithme de traitement de la leucémie à plasmocyte primaire.....	88
Figure 19: CAT devant la LP en rechute.	95
Figure 20: Estimation de la survie globale chez 117 patients atteints de leucémie plasmocytaire primaire	106

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1: Principales caractéristiques cliniques des leucémies à plasmocytes primitives ...	21
Tableau 2: bilan diagnostique de la leucémie à plasmocytes basé sur le groupe international de travail sur le MM (IMWG).....	26
Tableau 3: Comparaison de l'expression des marqueurs en immunophénotypage de la MGUS, du MM, de la LPs et de la LPP.....	35
Tableau 4: Résultats cytogénétiques au moment du diagnostic de la LP et du MM.....	39
Tableau 5: électrophorèse des protéines sanguines et urinaires de 26 patients atteints de la LPP.	43
Tableau 6: Principales caractéristiques cliniques et de laboratoire de 46 patients atteints de leucémie primitive à plasmocytes.	46
Tableau 7: taux de β 2-microglobuline et LDH chez 4 patients atteints de LP à CHU Fès.	47
Tableau 8: classification anatomique et fonctionnelle de Durie/Salmon PLUS.....	50
Tableau 9: comparaison des différents systèmes internationaux de classification.	51
Tableau 10: classification OMS 2016 des néoplasmes plasmocytaires.	61
Tableau 11: Aperçu des études prospectives et rétrospectives sur le traitement de la leucémie plasmocytaire primaire.	80
Tableau 12: critères de réponse de la leucémie plasmocytaire par l'IMWG	100
Tableau 13: classification pronostique ISS (international staging system) 2005.	104
Tableau 14: Index pronostique international révisé 2018.....	104



Sommaire



SOMMAIRE :

INTRODUCTION	1
EPIDEMIOLOGIE	6
I. INCIDENCE	7
II. AGE :	9
III. SEXE :	9
IV. RACE :	9
V. FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC :	10
PHYSIOPATHOLOGIE	11
I. ANOMALIES MOLECULAIRES	13
II. ROLE DU STROMA MEDULLAIRE ET DU MICROENVIRONNEMENT	14
a. La lectine :	14
b. L'interleukine 6	14
c. Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)	15
d. L'IGF 1 (Insulin Growth factor-1)	15
e. L'IL3 et le GM-CSF	16
DIAGNOSTIC CLINIQUE	17
I. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :	18
A. Signes d'appels :	19
B. Manifestations cliniques:	20
a- Signes d'insuffisance médullaire :	20
b- Syndrome tumoral :	20
c- L'atteinte osseuse :	22
d- Autres atteintes :	22
DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	24
I. DÉSORDRES HÉMATOLOGIQUES :	27
A. Hémogramme:	27
B. Frottis sanguin :	28
C. Myélogramme :	32

D. Immunophenotypage :	34
E. Caractéristiques cytogénétiques :	37
1. La délétion du chromosome 13 et la monosomie 13 :	37
2. Délétions de 17p et inactivation de TP53 :	38
F. Désordres biochimiques :	42
1. Electrophorèse et immunofixation des protéines :	42
2. La calcémie :	44
3. La fonction rénale	45
4. La β 2-microglobuline et la lactate Déshydrogénase (LDH)	45
ROLE DE L'IMAGERIE DANS LE DIAGNOSTIC ET LE DEPISTAGE DES	
DYSCRASIES PLASMOCYTAIRES	48
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	56
APPORT DE LA CLASSIFICATION OMS 2016 :	58
COMPLICATIONS.....	62
I. ENVAHISSEMENT VISCERAL RAPIDE	63
A. L'envahissement pulmonaire et pleural.....	63
B. Infiltration méningée diffuse.....	63
C. Plasmocytome intracérébral.....	64
D. Infiltration testiculaire	64
E. Infiltration rénale.....	64
F. Infiltration du tractus gastroduodéal :	64
II. AUTRES COMPLICATIONS.....	65
A. Rupture spontanée de la rate.....	65
B. Le syndrome d'hyperviscosité	65
C. L'amylose AL	65
DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES :	66
ATTITUDE THERAPEUTIQUE:	69
I. BUT THERAPEUTIQUE :	70
II. EVALUATION PRETHERAPEUTIQUE	71
III. MOYENS THERAPEUTIQUES :	74

A. Chimiothérapie conventionnelle :	74
B. Inhibiteur de protéasome :	74
1. Bortézomib:	74
C. Immunomodulateurs.....	76
1. Thalidomide et Lenalidomide :	76
D. Greffe de cellules souches hématopoïétiques:	77
1. AutoGreffe de CSH :	77
2. Allogreffe de cellule souches :	81
3. Comparaison entre l'autogreffe et l'allogreffe des CSH	81
E. Nouveaux traitements et études à venir	82
1. Le vénétoclax.....	82
2. La pomalidomide	83
3. L'Ixazomib.....	83
4. Le carfilzomib	83
5. Le daratumumab	84
6. Les inhibiteurs de BRAF/MEK.....	84
7. La thérapie CAR-T	85
CONDUITE A TENIR	86
I. CAT DEVANT LA LP :	87
A. Traitement de 1ère ligne des patients éligibles à l'autogreffe :	87
1. Traitement d'induction :.....	87
a. Traitements triple à base de Bortézomib :	89
b. Certains protocoles utilisés dans les leucémies et lymphomes.....	89
2. Traitement d'entretien et de consolidation.....	90
B. Traitement de 1ère ligne des patients non éligibles à l'autogreffe.....	92
II. TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE A PLASMOCYTE SECONDAIRE :	93
III. CAT DEVANT LA LP EN RECHUTE.....	95

PRONOSTIC	101
CONCLUSION	107
RESUMES	109
REFERENCES	113



Introduction



Les tumeurs sont classées selon le type histologique à partir duquel elles se développent. Les hémopathies malignes appartiennent au groupe des tumeurs non épithéliales.

Une hémopathie maligne est une néoplasie développée à partir de cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse et du système lymphoïde. Ce terme nosologique rassemble donc un groupe hétérogène de cancers des cellules sanguines et de leurs précurseurs. Parmi celles-ci, on distingue : les leucémies, les lymphomes et les syndromes myélodysplasiques.

Les leucémies sont des tumeurs de la moelle osseuse. Elles peuvent être aiguës d'évolution rapide (LAL, LAM) ou bien chroniques (LLC, LMC).[1]

Les hémopathies malignes résultent probablement de mutations qui se produisent dans un clone cellulaire, suite à des accidents survenus sur l'ADN lors de sa duplication au cours des mitoses

Il s'agit le plus souvent d'une série de mutations successives qui semblent conférer sa pleine malignité au clone concerné [2,3]

On distingue deux principaux groupes d'hémopathies malignes: les leucoses ou leucémie d'origine intramédullaire et les syndromes immunoprolifératifs développés initialement au niveau des organes lymphoïdes secondaires, mais aussi exceptionnellement au niveau de la moelle osseuse.[2]

Les tumeurs plasmocytaires regroupent l'ensemble des pathologies résultant de la prolifération clonale anormale de cellules plasmocytaires sécrétrices ou non sécrétrices de chaînes lourdes et/ou légères d'immunoglobuline monoclonale (gammopathie monoclonale) selon la dernière classification de l'OMS 2017.[4]

Les dyscrasies plasmocytaires, autres que le myélome multiple, ont des présentations cliniques extrêmement variées. Il peut s'agir de maladies indolentes liées à de petits clones de plasmocytes à faible potentiel prolifératif mais qui synthétisent une immunoglobuline monoclonale potentiellement dangereuse pour certains organes : amylose AL, maladies de dépôts d'immunoglobulines monoclonales ou gammopathies dites de signification clinique. Il peut également s'agir de pathologies hautement agressives dans lesquelles les cellules tumorales prolifèrent et s'expandent hors de la moelle osseuse, constituant des formes extra-médullaires de myélome ou de véritables leucémies à plasmocytes dont le pronostic reste effroyable.

La maladie de Waldenström, l'Amylose AL, maladie de dépôt des immunoglobulines monoclonales (MIDD), le syndrome POEMS et Les leucémies plasmocytaires (LP) appartiennent toutes au spectre des dyscrasies plasmocytaires.[5]

La leucémie à plasmocytes (LP) reste toutefois la variante la plus agressive des gammopathies monoclonales, elle a été décrite pour la 1^{ère} fois par le Professeur A.Gluzinski et le Docteur M.Reichenstein il y a plus d'un siècle en 1906 précisément , pourtant En 1904, Foa était le premier à la décrire sous le nom de « pseudoleucose plasmocytaire » : affection cliniquement analogue aux leucémies avec un taux de plasmocytes élevé au niveau du foie, la rate, la moelle osseuse et à moindre degré dans le sang circulant .[6]

Puis par la suite en 1974, Noel P et Kyle RA (fameux sage de l'hématologie américaine) ont établi les premiers critères de diagnostic de la LP : un taux de plasmocytes circulants supérieur à $2 \times 10^9 / \text{mm}^3$ et une plasmocytose sanguine supérieure à 20%, Cependant, la définition est toujours en cours de débat.

Certaines études n'utilisent qu'une seule des deux exigences initiales pour définir la LP, et plusieurs études récentes se demandent si un seuil inférieur de plasmocytes totaux pourrait mieux classer un sous-groupe de patients atteints de MM.[7]

La leucémie à plasmocytes peut être divisé en LP primaire (LPp) : survenant au moment du diagnostic.

Et LP secondaire (LPs) généralement survenant à un stade tardif et avancé du Myélome Multiple (MM). Certains la qualifie comme étant le stade ultime du MM.

Historiquement, la LP primaire a été plus commune que la LPs . Cependant, ces dernières années, le nombre des cas de LPs augmente de plus en plus avec l'avancée thérapeutique qu'a connu le MM.[8,9]

Ayant un pronostic severe avec une mediane de vie qui ne depasse pas quelques mois (12-14 mois en moyenne)

Les 2 formes sont cliniquement et biologiquement similaires mais sont deux pathologies différentes.

Sa forme extrêmement agressive est responsable d'anomalies cliniques et biologiques majeures avec un pronostic vital rapidement engagé.

La progression actuelle de La cytométrie en flux et de la cytogénétique nous permet d'appréhender la physiopathologie de cette grave maladie hématologique.

Et L'émergence de nouvelles thérapeutiques utilisées dans le traitement du MM, associées à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), semblent des pistes prometteuses pour améliorer la survie de ces patients.

Ce travail a pour objectifs de :

- Rapporter les aspects physiopathologiques
- Rapporter les aspects diagnostiques
- Rapporter les aspects thérapeutiques



Epidémiologie



I. INCIDENCE

La leucémie à plasmocyte est peu fréquente, toutefois on note quelques différences dans l'incidence rapportée dans différentes populations :

Dans la base de données américaine SEER (the surveillance, epidemiology and end

results), entre 1973 et 2009, La leucémie à plasmocyte représentait environ 0,6 % du MM ce qui se traduit par environ 1200 patients par an dans les ÉTATS-UNIS.[10]

Dans le projet européen HAEMACARE, le brut était de 0,4 par million, et La LP représentait environ 0,5 % des cas de MM.[11] Ces chiffres

sont inférieures aux estimations précédentes de 2 à 4 % des patients avec le MM.[8,12-14]

The Danish National Multiple Myeloma Register a enregistré tous les cas de La LP depuis 2005[15]. Il a couvert l'ensemble de la population danoise dans un pays de santé publique, où l'exhaustivité des données est presque 100%.

De 2005 à 2015, l'incidence brute de la LP au Danemark était de 1,2 par million et représentait environ 2 % des cas de MM [15].

Historiquement, la LP primaire a été plus commune que La LP secondaire. Cependant, ces dernières années, le nombre de cas de La leucémie à plasmocyte secondaire a augmenté [14]. Cela est probablement dû à l'amélioration de la survie des patients atteints par le MM ; la durée médiane de l'évolution du MM vers la LPs est de 21 mois. plus de patients vivent assez longtemps pour que le clone évolue en LPs.

Une étude datant de 2018 a montré que la prévalence du MM pourrait avoir triplé au cours des dernières années en raison du vieillissement de la population et de l'amélioration des taux de survie[16]

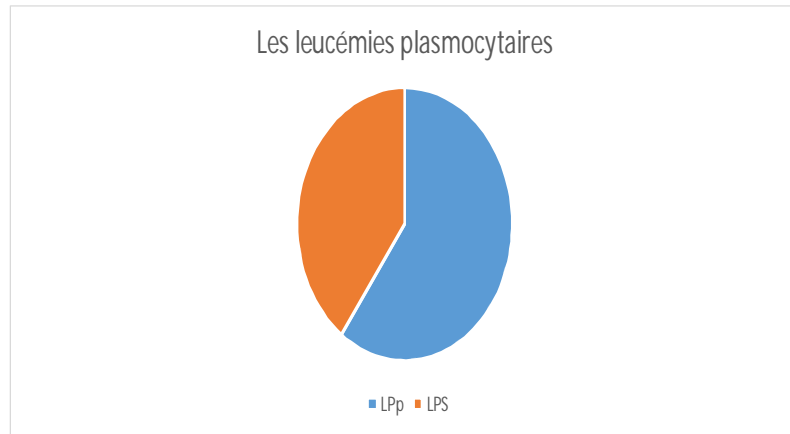


Figure 1: incidence générale des leucémies à plasmocytes

Environ 60% des patients atteints de leucémie à plasmocyte présentent des LPP, tandis que les LPs représentent les 40 % restants de cas. [17]

II. AGE :

L'âge médian au moment du diagnostic de la Leucémie à plasmocyte primaire se situe entre 52 et 65 ans, soit environ 10 ans avant l'âge médian de l'apparition du MM et de la Leucémie à plasmocyte secondaire. [18]

III. SEXE :

Il a été rapporté que la répartition des sexes entre hommes et femmes dans les LP primaires et secondaires est de 3 hommes pour 2 femmes.[19]

Des données concernant 46 patients chez qui la LPp ont été diagnostiquées entre juin 2001 et décembre 2016 selon un Étude rétrospective de 46 patients sur un seul centre en Chine, Le sexe ratio était de 67,4% (31Homme /46) [20]

Au Maroc, le registre du cancer de Rabat montre que l'incidence du MM en 2005 était de 22 par million de personnes/an pour les hommes et de 9,4 par million de personnes/an pour les femmes.[21] Ces chiffres nous donnent une estimation approximative des LP dans notre contexte, car il complique 2 à 4 % du MM.

IV. RACE :

Comme pour le myélome multiple, la LP est plus fréquente chez les Afro-Américains et les Noirs d'Afrique que chez les sujets de race blanche et les Caucasiens ou les insulaires d'Asie-Pacifique. [22]

V. FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC :

Les caractéristiques cliniques et de laboratoire considérées comme des facteurs de mauvais pronostic pour le MM, telles qu'une LDH et une β 2-microglobuline sériques élevées, un faible taux d'albumine sérique, une cytogénétique à haut risque et une mutation TP53, ont également un impact négatif dans la LP surtout la primaire [23]. Cependant, comme indiqué précédemment

L'incidence de ces facteurs de risque dans les leucémies plasmocytaires est significativement plus élevée par rapport au MM, ce qui atténue leur poids pronostique spécifique dans cette maladie.

L'association entre les mutations dans le gène Myc et un pronostic plus défavorable dans les leucémies à plasmocyte a également été rapportée.[24]



Physiopathologie



La physiopathologie de la LP reste largement inconnue, Les cellules de la LP, contrairement aux cellules du MM, sont peu dépendantes du microenvironnement de la moelle osseuse (MO) pour leur croissance et leur survie.

Les plasmocytes néoplasiques sont plus susceptibles à pénétrer dans la circulation sanguine en raison de modifications de l'expression des molécules d'adhésion [25], des récepteurs de chimiokines [26] et de la présence d'aberrations moléculaires favorisant la croissance tumorale en dehors de la MO, l'inhibition de l'apoptose et l'échappement à la surveillance immunitaire [27]. La caractérisation génomique des LP a été évaluée à l'aide de nombreuses techniques, du caryotype conventionnel à la biologie moléculaire à haut débit. Même si les cellules de la LP partagent certaines des lésions génétiques trouvées dans le MM, plusieurs caractéristiques spécifiques à la LP peuvent être trouvées. Ces changements phénotypiques sont induits essentiellement par des mutations, translocations ou délétions chromosomiques.

Après analyse du contenu en ADN des plasmocytes, les anomalies les plus souvent rencontrées sont :

I. ANOMALIES MOLECULAIRES

a. Les réarrangements et l'amplification du proto-oncogène MYC :

Sur une série de 11 patients atteints de LP, CHIECHIO montre que la dérégulation MYC est l'un des événements majeurs dans l'oncogenèse de la LP [24].

Dans la série de VICTOR le réarrangement MYC a une prévalence de 33% dans la LPs comme dans la LPp ; chez 8% des patients cette translocation est associée à l'amplification MYC et chez 17% des patients elle est associée à une translocation 5'MYC [28]. Les réarrangements de MYC sont associés à une tendance vers un pronostic sombre.

b. Des mutations des gènes K-RAS et N-RAS sont observées dans 30% des LP [29].

Dans une autre étude les mutations de K-Ras et/ou N-Ras sont retrouvées dans près de 27% des LPp et 15% des LPs [28].

c. Des réarrangements ou des mutations des gènes suppresseurs de tumeur RB1 et P53 ont été rapportés [24]. Les diverses mutations du gène P53 sont associées à une pathologie dans le MM ou cliniquement agressive dans la LP [30].

d. L'hyperexpression de MDM2 (Murine Double Minute 2) est retrouvée dans tous les cas de LP analysés [31].

e. Une hyperméthylation du gène P16 est retrouvée dans la majorité des cas de MM ou de LP [32].

f. L'expression de Bcl2 existe aussi bien dans le MM et que dans la LP avec une corrélation inversement proportionnelle entre le taux de Bcl2 et l'index de prolifération [9,33].

II. ROLE DU STROMA MEDULLAIRE ET DU MICROENVIRONNEMENT

Plusieurs molécules sont secrétées par le stroma médullaire et le microenvironnement et interviennent dans la prolifération plasmocytaire telles la lectine, l'interleukine 3 et 6, le VEGF (vascular endothelial growth factor) et l'IGF 1 (insulin growth factor 1) [34].

a. La lectine :

Les lectines sont des glycoprotéines qui jouent plusieurs rôles dans l'organisme. Elles sont impliquées dans la synthèse des glycoprotéines, le contrôle de la concentration des protéines dans le sang et jouent un rôle majeur dans l'immunité, en reconnaissant les carbohydrates spécifiques de certains agents infectieux pathogènes.

Par ailleurs dans la physiopathologie de la LP elles sont impliquées dans l'adhésion cellulaire. car elles permettent l'adhésion des plasmocytes aux cellules endothéliales.

Grâce à cette propriété, les plasmocytes pourraient quitter le stroma médullaire pour migrer vers d'autres sites à travers la circulation sanguine [35].

b. L'interleukine 6

L'interleukine 6 (IL6) est la cytokine la plus importante dans le MM en progression ou associé à une atteinte osseuse [36]. Dans une série de patients atteints de LP, toutes les cellules ont une croissance spontanée après 5 jours en culture, qui est nettement stimulée par l'apport exogène d'IL6 [36]. En effet dans les proliférations plasmocytaires, notamment dans les LP, des taux sériques élevés de récepteurs solubles à l'IL6 ont été retrouvés [37].

L'immunothérapie utilisant des anticorps monoclonaux anti-IL6 peut transitoirement bloquer la prolifération plasmocytaire [38, 39]. Dans les lignées cellulaires de MM et de LP, l'IL6 est capable d'exercer un effet anti-apoptotique en modulant les cascades de signalisation intéressant Ras/Raf/MAPK [40].

c. Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

Le VEGF (vascular endothelial growth factor) est une cytokine clé dans la physiopathologie des dyscrasies plasmocytaires. Il stimule l'angiogenèse en augmentant la production d'IL6 par les cellules stromales de la moelle osseuse et possède une action directe sur la croissance des plasmocytes dans le MM et la LP. Les cellules tumorales des patients atteints de LP et de MM synthétisent et produisent le VEGF.

Ce dernier entraîne la prolifération tumorale des plasmocytes du MM par l'intermédiaire de la voie Raf1/MEK/ERK (extracellular signal-regulated protein kinase), et la migration des cellules plasmocytaires par l'intermédiaire de la voie dépendante de la protéine kinase C (PKC).

Ces effets de migration sur les cellules plasmocytaires du MM et de la LP suggèrent un rôle important dans la transition d'un MM vers une LPs [41].

d. L'IGF 1 (Insulin Growth factor-1)

L'IGF1 entraîne également la prolifération des plasmocytes mais aussi une résistance à la dexaméthasone ou à l'apoptose induite par Apo2L/TRAIL (Apo2 ligand/TNF related apoptosis inducing ligand) [42]. Le récepteur à IgF1 est exprimé sur les lignées cellulaires de MM et joue un rôle majeur dans la croissance tumorale [43].

e. L'IL3 et le GM-CSF

L'IL3 et le GM-CSF (Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor) ont des rôles similaires. En effet l'IL3 qui agit par le biais d'un récepteur qui lui est propre, stimule la prolifération de toutes les cellules de la lignée myéloïde (érythrocytes, mégacaryocytes, granulocytes, monocytes et cellules dendritiques). Ainsi l'IL3 et le GM-CSF contribuent à la différenciation des sous-populations leucocytaires [44].



Diagnostic Clinique



Les deux entités de leucémie à plasmocytes (soit la LPp ou LPs) présentent un tableau clinique agressif avec de fréquentes localisations extra-médullaires

I. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

Le premier cas de "Laeucaemia lymphatica plasmacellularis" a probablement été signalé en 1906 par Gluzinski et Reichstein, qui ont décrit un homme de 47 ans présentant : des douleurs osseuses, des masses palpables , des fractures costales , de l'anémie, une splénomégalie et une protéinurie importante , associées à un nombre élevé de plasmocytes circulants [6].

Les principaux motifs de consultations sont présentés essentiellement par : un syndrome anémique ou hémorragique ainsi que les symptômes liés à une hypercalcémie [59].

Les patients peuvent aussi avoir une infiltration plasmocytaire extra-médullaire responsable

D'un syndrome tumoral pouvant associer hepatomegalie, splenomegalie, adenopathies peripheriques, plasmocytome tissulaire, envahissement neuromeninge, atteinte pulmonaire ou autres localisations tissulaires qui peuvent révéler cette leucémie plasmocytaire [18].

D'autres part les atteintes de la sphère ORL peuvent également être révélatrices telles que les gingivostomatites, les aphtes multiples, les angines...[60]

A. Signes d'appels :

Les signes et symptômes peuvent être ceux observés dans le cas du myélome multiple (par exemple ; insuffisance rénale, hypercalcémie, lésions osseuses lytiques, douleur osseuse, et une anémie profonde) et dans d'autres leucémies (par exemple, leucocytose, anémie, thrombocytopenie due à l'infiltration massive de la MO , infections, hépatomégalie, splénomégalie).

La présentation clinique est généralement plus sévère (comparée au MM), surtout à un stade avancé, avec incidence élevée de l'infiltration extra-médullaire

Environ 40 % des patients auront déjà reçu un diagnostic de myélome multiple [47] À titre d'exemple, une analyse rétrospective a rapporté les caractéristiques cliniques suivantes chez des patients présentant une LP [47] :

- Lésions ostéolytiques dans 44 %
- Plasmacytome extramédullaire dans 14 %
- Hépatomégalie dans 21 %
- Splénomégalie dans 13 %

En revanche, la fréquence des douleurs osseuses et des lésions osseuses lytiques est plus faible

Comparé au myélome multiple.

L'examen physique peut constater la présence d'autres signes physiques, notamment la lymphadénopathie, une atteinte pulmonaire liées aux épanchements pleuraux et des déficits neurologiques dus à l'atteinte du système nerveux central [60].

B. Manifestations cliniques:

a- Signes d'insuffisance médullaire :

Une asthénie importante résultante d'une anémie profonde est la manifestation la plus fréquente de l'insuffisance médullaire. Les infections à répétition sont dues essentiellement à l'immunodépression et surtout à la neutropénie, et sont rapportées dans 35% des cas de LPp et 56% de cas de LPs. Elles contribuent à une part conséquente de la mortalité et de la morbidité de cette pathologie [18].

Le développement des infections fongiques est favorisé par la neutropénie à savoir : candidoses, aspergilloses et les infections virales : herpès-simplex, virus respiratoire syncytial, tandis que le déficit de l'immunité humorale favorise le développement des bactéries, en particulier à germes encapsulés (pneumocoque, haemophilus), des infections virales : VRS , influenza et para-influenza, parvovirus, astrovirus .[51]

Une anémie sévère et une thrombocytopénie, dues à l'infiltration habituellement massive de moelle osseuse, sont également plus fréquemment observées dans la LPp que dans le MM.

b-Syndrome tumoral :

Les patients peuvent avoir une infiltration plasmocytaire extra-médullaire responsable

D'un syndrome tumoral pouvant associer splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies périphériques, envahissement neuro-méningé, atteinte pulmonaire ou autres localisations tissulaires, généralement dans une proportion plus élevée que dans le MM.[18]

Du fait des faibles incidence et prévalence de la LP, ce que l'on sait de cette pathologie repose principalement sur des cas rapportés dans la littérature et des études concernant des petites cohortes de patients.

Ces 3 études rétrospectives suivantes : **Colovic *et al.***, **Peijing *et al.***, **Pagano *et al.*** nous rapportent les principales caractéristiques cliniques qui ont été répertoriés dans le tableau ci-dessous :

	Colovic <i>et al.</i>	Peijing <i>et al.</i>	Pagano <i>et al.</i>
Nombre de patients	30	22	73
Âge médian (en année)	60	49,5	-
Sex-ratio H/F	22/8	14/8	43/30
Lésions osseuses lytiques (%)	60	44,4	64
Manifestations extra-médullaires (%)			
Hépatomégalie	56	44,4	23
Splénomégalie	53	33,3	18
Adénopathies	3	-	4
Autres	-	-	14

Tableau 1: Principales caractéristiques cliniques des leucémies à plasmocytes primitives.

c- L'atteinte osseuse :

Les douleurs osseuses qui sont le plus souvent diffuses, invalidantes d'allure inflammatoires, représentent une manifestation commune entre la LP et le MM, toutefois l'atteinte osseuse dans la LP est généralement moins significative que dans le MM [18,48]

L'étude du squelette a mis en évidence de multiples lésions osseuses ostéolytiques, qui peuvent être présentes dans la LPp mais sont généralement plus fréquentes dans la LPs.

Dans une étude rétrospective récente de 46 patients en chine(Primary Plasma Cell Leukemia: Real-World Retrospective Study of 46 Patients From a Single-Center Study in China) avec la LPp :

28 patients des 46 présentaient des lésions osseuses avec un pourcentage de 60.9 % [49]

d- Autres atteintes :

L'atteinte cutanée : est rare mais présente un caractère péjoratif sous forme de plasmocytomes cutanés [50]

Cliniquement, les lésions tumorales sont le plus souvent sous forme de papules de surcharge, des plaques ou des nodules tumoraux [51] (**figure 2**).



Figure 2: Localisation cutanée au cours d'une LP sous forme d'un nodule ulcéré

Elles sont engendrées par des immunoglobulines ou fragments de ces derniers qui se déposent dans la peau lors de la LP.[51]

Cependant les cliniciens ne confirment les lésions tumorales que si l'examen histopathologique arrive à démontrer les dépôts d'immunoglobulines, Le recours aux colorations spéciales, aux techniques immunohistochimiques et parfois à l'immunofluorescence et souvent nécessaire.[51]



Diagnostic Biologique



L'évaluation diagnostique d'un patient atteint de La LP est identique au MM. Il comprend un examen du frottis sanguin, ponction et biopsie ostéomédullaire, l'électrophorese des proteines avec immunofixation, électrophorèse des protéines urinaires de 24 heures, et évaluation des plasmocytes du sang périphérique par la cytométrie en flux [52]

Le diagnostic de LP repose sur une plasmocytose sanguine supérieure à $2 \times 10^9/L$ et un taux de plasmocytes circulant supérieur à 20%. Cette définition établie en 1974 par Noel et Kyle n'a jamais été évaluée de façon minutieuse et prospective, un travail récemment publié par le groupe international de travail sur le MM (IMWG) l'estime trop restrictive [60]. Ainsi un seul critère des deux serait suffisant pour établir le diagnostic de la leucémie à plasmocytes.

La définition actuelle sous-estime probablement la réelle fréquence de cette pathologie même lorsqu'un seul des deux critères est requis.

Le diagnostic repose sur la cytologie dans un premier temps et il est important qu'un biologiste expérimenté examine le frottis sanguin afin de ne pas reconnaître la présence de cellules plasmiques, Associée au tableau clinique, cette dernière représente le signe d'une maladie agressive et hautement proliférative. Dans ce contexte l'IMWG propose d'évaluer si des valeurs plus basses telles qu'une plasmocytose sanguine $> 5\%$ et/ou un taux de plasmocytes circulants $\geq 0,5 \times 10^9/L$ ont le même impact pronostic que les critères historiques.

La plasmocytose sanguine de la Leucémie plasmocytaire se distingue d'une plasmocytose réactionnelle à un évènement immunologique ou infectieux par son caractère monoclonal. Dans ce contexte la cytométrie en flux prend toute sa place pour prouver et démontrer la clonalité des cellules plasmiques et exclure en même temps les autres syndromes lymphoprolifératifs, notamment le lymphome lymphoplasmocytaire.[53]

Anamnèse et examen clinique

Examens sanguins

Numération formule sanguine, BC

Fonction rénale (ionogramme sanguin, urée, créatinine), bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, LDH, bilirubine), protidémie, CRP

Évaluation du syndrome tumoral (LDH, acide urique, phosphore, B2 microglobuline, calcémie, kaliémie)

Électrophorèse des protéines, immunofixation sanguine, dosage des chaînes légères libres sériques

Urines

Électrophorèse des protéines urinaires et immunofixation urinaire

Protéinurie des 24 h

Moelle osseuse

BOM avec examen anatomopathologique

Aspiration médullaire pour immunophénotypage, cytogénétique avec caryotype et FISH (recherche de t(11;14), 1q= + et del 17p)

Radiographies du squelette (crâne, pelvis, colonne vertébrale et os longs)

Examens complémentaires en fonction de la clinique

Ponction lombaire en cas de suspicion d'envahissement neuroméningé

IRM en cas de suspicion de compression médullaire

TDM ou TEP si suspicion de plasmocytome extra-médullaire

Recherche d'amylose

RAI, cryoglobulinémie, bilan de coagulation

Typage HLA si allogreffe envisagée

Tableau 2: bilan diagnostique de la leucémie à plasmocytes
basé sur le groupe international de travail sur le MM (IMWG)

I. DÉSORDRES HÉMATOLOGIQUES :

A. Hémogramme:

Les anomalies biologiques les plus fréquentes sont essentiellement : l'anémie qui est le plus souvent profonde et la thrombopénie.

L'hémogramme montre habituellement une anémie normocytaire normochrome arégénérative avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10g /dl chez 45 à 87,5% des patients et une moyenne de 8,5g/dl [54]. Dans une autre étude le taux moyen d'hémoglobine a été estimé à 9g/dl [50].

L'anémie est presque constante avec des degrés variables chez les sujets atteints de LP.

Une hyperleucocytose faite essentiellement de plasmocytes est quasi-constante généralement $> 20\ 000 \times 10^9/L$.

La thrombopénie est la règle générale, Un nombre des plaquettes inférieur à $100 \times 10^9/L$ est présent chez près de 50 % des patients atteints de Leucémie Plasmocytaire contre 10 % des patients atteints de MM [54] et chez 50 % des patients atteints de LPp contre 71 % des patients atteints de LPs [55]. Le taux de plaquettes est plus haut dans la LPp ($94 \times 10^9/L$) que dans la LPs ($26 \times 10^9/L$) [7].

B. Frottis sanguin :

Le diagnostic repose dans un premier temps sur la cytologie et il est important qu'un biologiste expérimenté examine le frottis sanguin afin de ne pas méconnaître la présence de cellules plasmatiques.

Le frottis sanguin des patients atteints de la LP montre une leucocytose avec des plasmocytes en circulation. Le nombre absolu de plasmocytes dépasse généralement 2000/ μ L ou 20 % du nombre de GB périphériques. [7, 56,57].

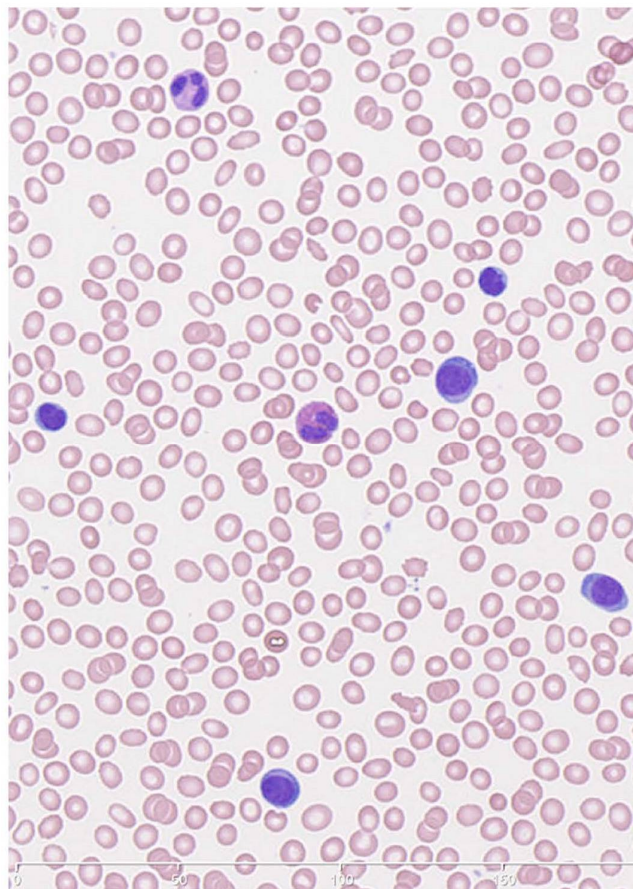


Figure 3: Frottis sanguin avec présence de plasmocytes.

Frottis sanguin montrant que les plasmocytes constituent $> 20\%$ de leucocytes totaux. Les plasmocytes sont atypiques, avec un rapport nucléaire/cytoplasmique élevé.

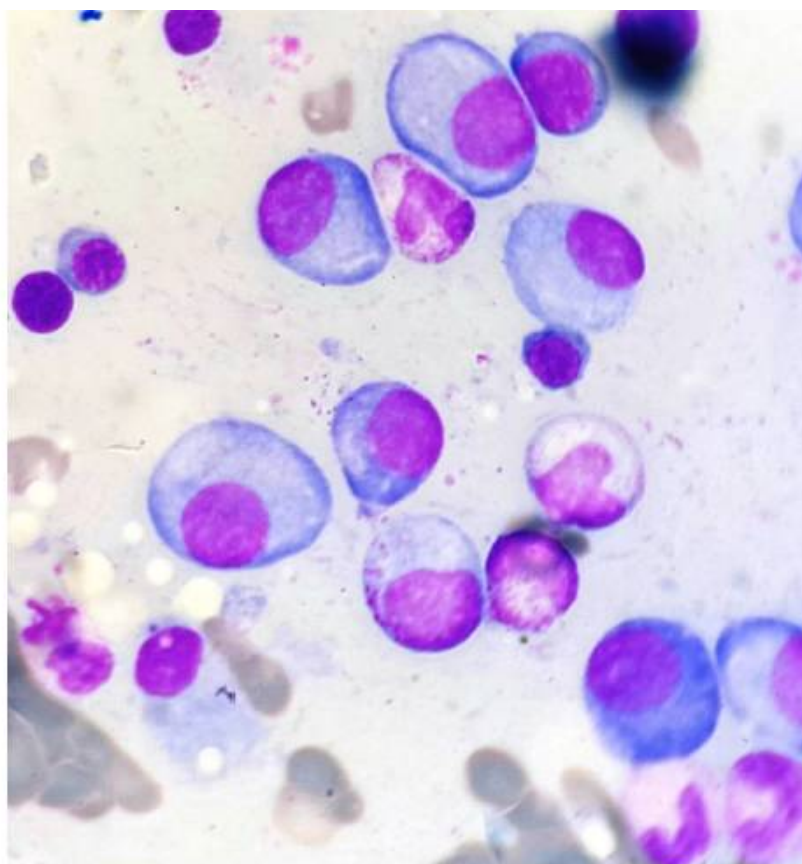


Figure 4: frottis sanguin coloré au MGG, observé à l'objectif 100

Ce frottis réalisé sur le sang périphérique d'un patient de 56 ans diagnostiqué ultérieurement de LP à l'HMIMV de Rabat, montre la présence de plasmocytes circulants à 19% (3 G/L) +/- .

Les caractéristiques morphologiques des plasmocytes peuvent varier en fonction de leur maturité et, parfois, peuvent être indifférenciables des myéloblastes.

Les plasmocytes matures sont ovales avec un cytoplasme basophile abondant

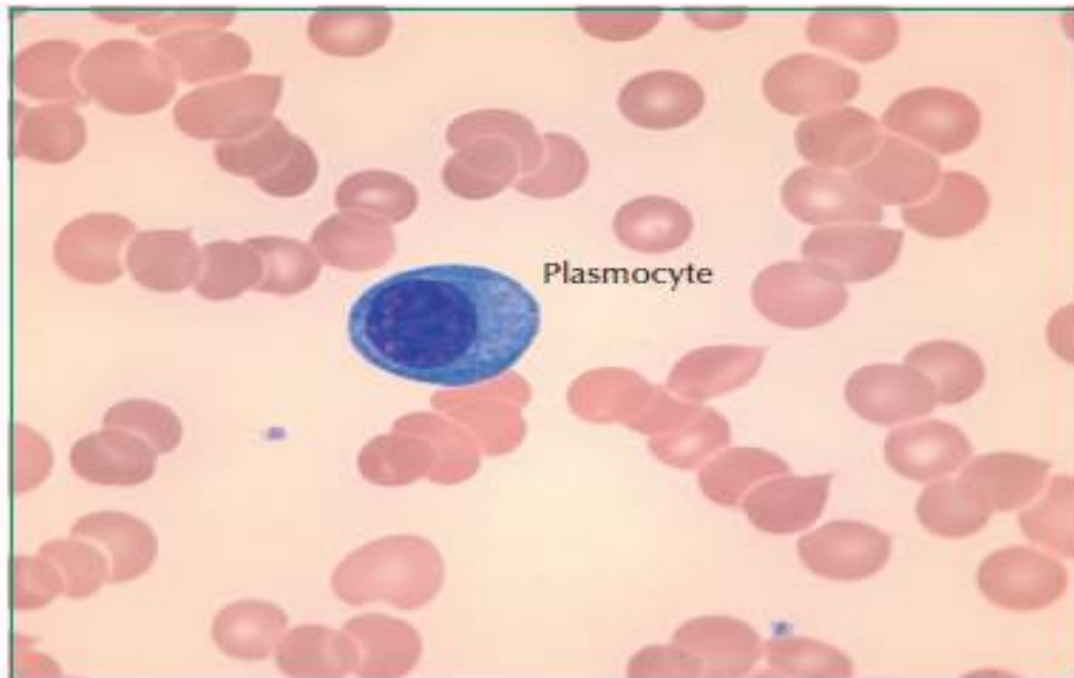


Figure 5: frottis avec presence de plasmocyte dans le sang peripherique

Le noyau est rond et excentré localisé avec un archoplasme qui correspond à l'appareil de Golgi , le noyau contient de la chromatine en mottes dite en « clock face » ou « spoke wheel » sans nucléole.

Les plasmocytes immatures ont la chromatine nucléaire dispersée, des nucléoles proéminents et un rapport nucléaire/cytoplasmique élevé.[58]

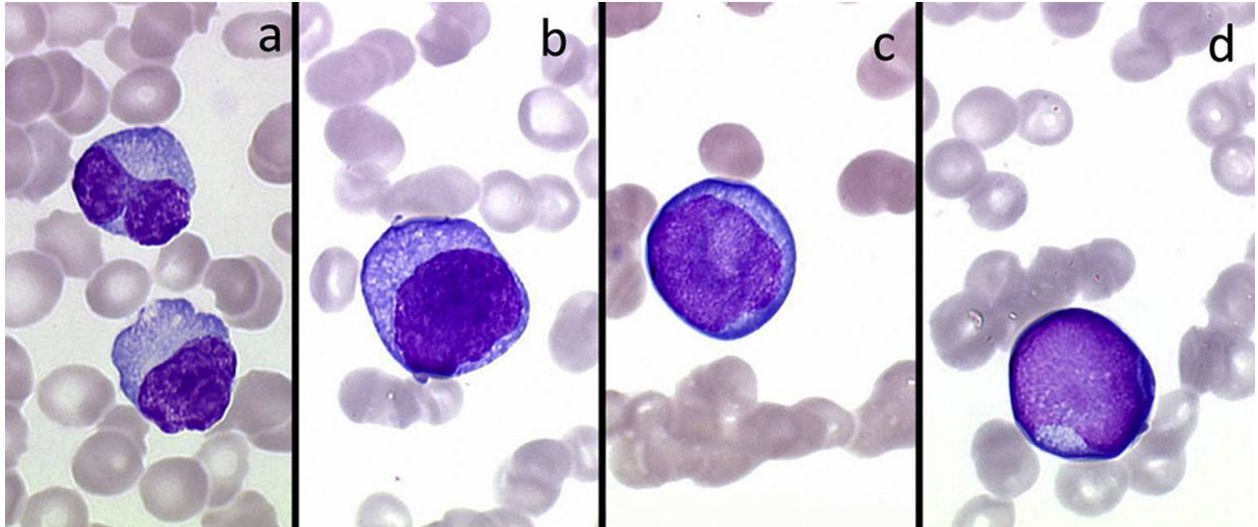


Figure 6: Leucémie à plasmocytes avec des PC montrant diverses anomalies morphologiques

Ces anomalies ci-dessus reflètent principalement une maladie agressive. a : PC avec contour nucléaire irrégulier ; b : PC immature ; c : plasmoblaste ; d : cellule indifférenciée au cours de la phase leucémique d'un MM agressif, identifiée comme PC après immunophénotypage ($\times 800$) [coloration MGG].

C. Myélogramme :

Les résultats des ponction/aspiration et la biopsie ostéo-médullaire (BOM) sont similaires à celles observées dans le cas du myélome multiple et démontrent un nombre accru de plasmocytes monoclonales.

L'infiltration de la moelle osseuse est généralement étendue et faite de plasmocytes à haut indice de prolifération et dont la morphologie anaplasique ou plasmablastique.[60]

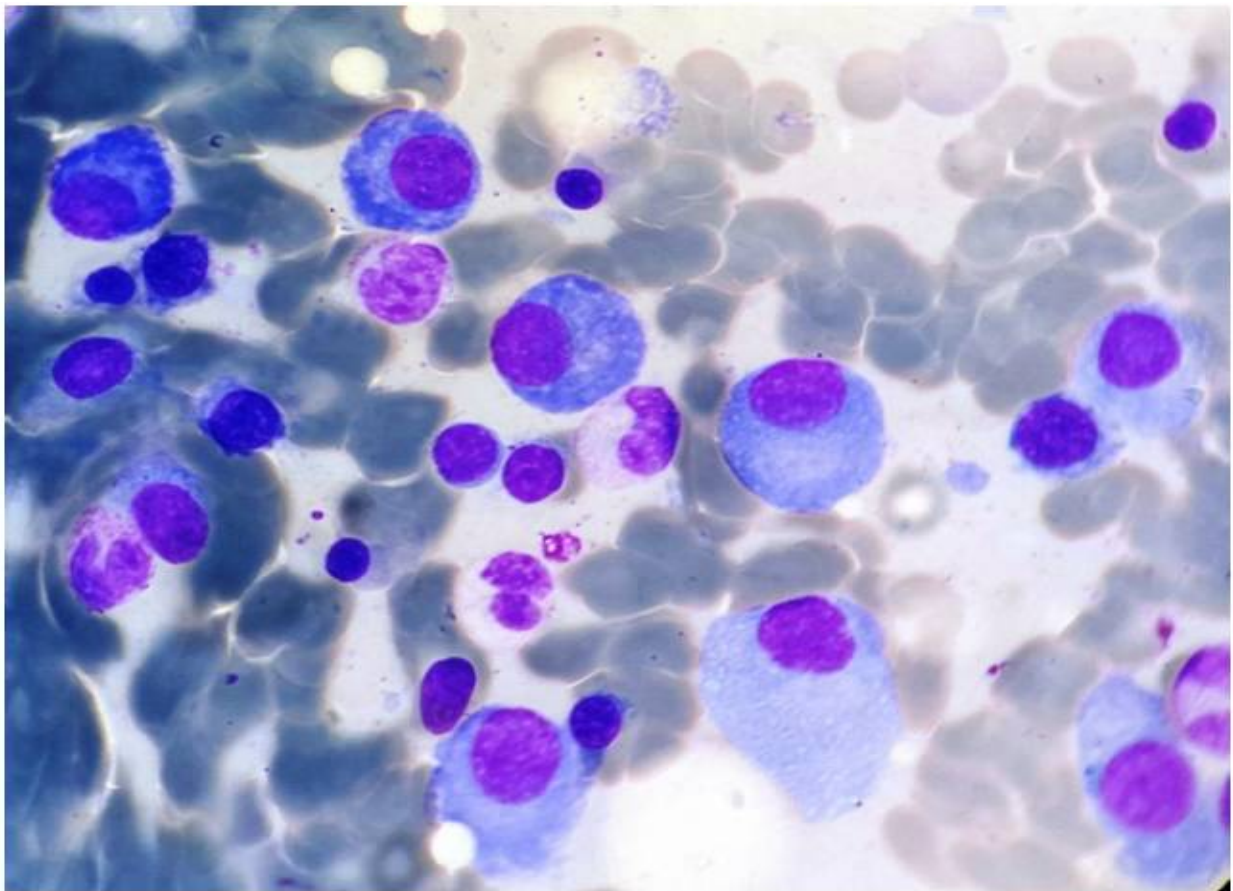


Figure 7: plasmocytes dystrophiques au Myélogramme.

Le Myélogramme d'un patient avec LP à HMIMV Rabat a objectivé une moelle riche envahie par 60 % de plasmocytes dystrophiques. Le frottis montrait une plasmocytose à 19%.

La ponction et biopsie de la moelle osseuse ont révélé une plasmocytose comprise entre 40 et 90 %, avec une plasmocytose médiane de 70 %.[59]

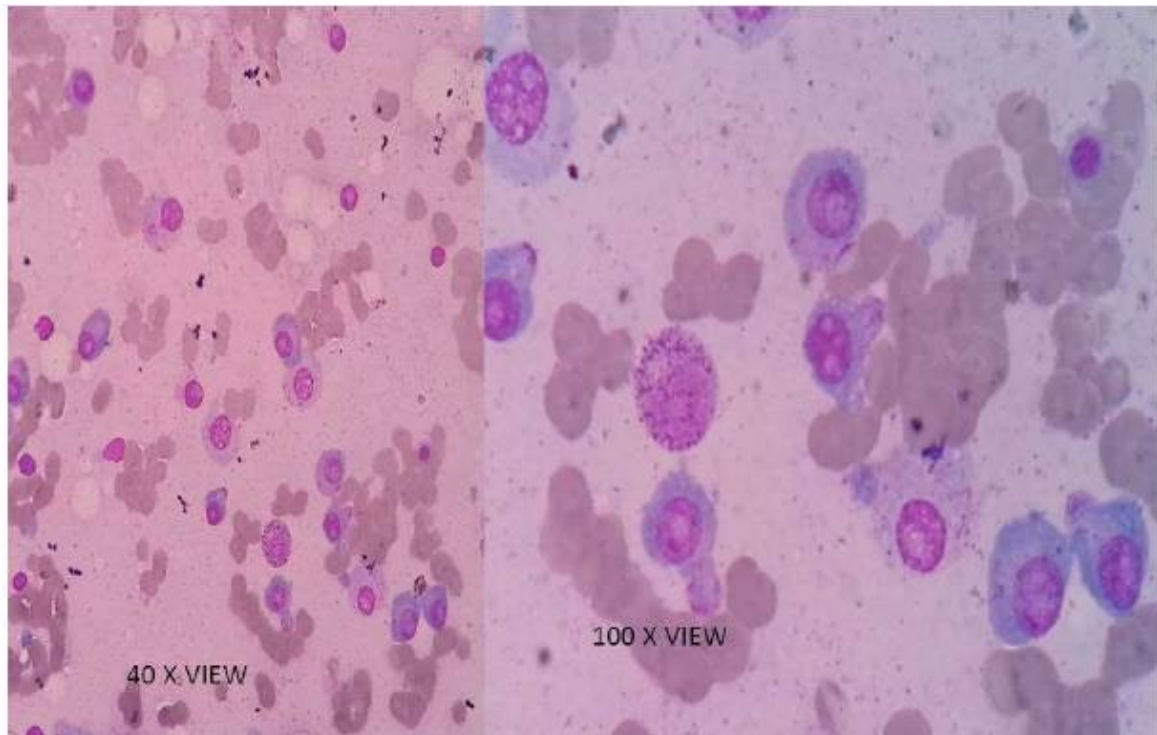


Figure 8: plasmocytes immatures et plasmablastes chez un patient atteint d'une leucémie plasmocytaire à la Biopsie de la moelle osseuse.

Ces lames d'aspiration de moelle osseuse ci-dessus ont révélé un haut degré de plasmocytose, toutes ayant un aspect plasmablastique, les autres lignées cellulaires étaient nettement réprimées

D. Immunophenotypage :

L'immunohistochimie comme la cytométrie en flux peut être utilisée pour déterminer l'immunophénotype des plasmocytes néoplasiques révélant un clone malin [47, 60] et restent indispensables pour poser le diagnostic et exclure les autres syndromes lymphoprolifératifs, notamment lymphome lymphoplasmocytaire.[25]

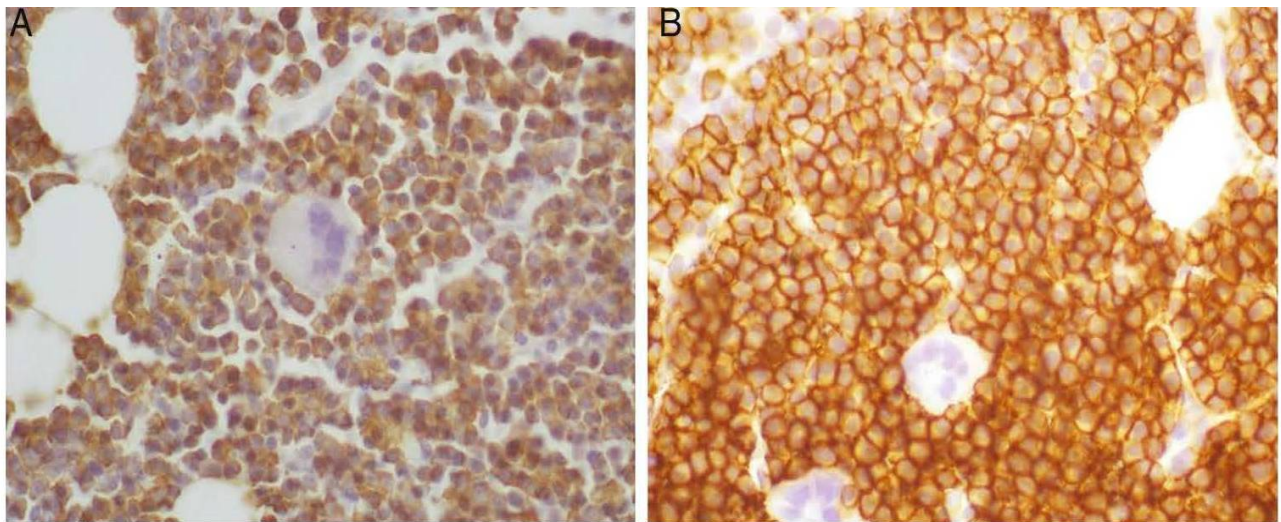


Figure 9: étude immunohistochimique des cellules après la biopsie de la moelle osseuse

L'étude immunohistochimique des cellules chez un patient de LP a révélé l'expression de CD138 (A), et a démontré la restriction cytoplasmique de la chaîne légère Lambda (B)

Le cytoplasme des plasmocytes néoplasiques contient des chaînes légères kappa ou lambda, mais pas les deux, ce qui indique que les cellules sont monoclonales.

Les plasmocytes néoplasiques expriment généralement les CD138 et CD38 et s'il est présent, le CD45 est de faible intensité alors que les CD19 ou les CD20 sont généralement absents.

Contrairement aux patients atteints du MM, les cellules malignes de la LP manquent fréquemment d'expression de CD56. L'antigène CD56 (ou bien NCAM [*neural cell adhesion molecule*]) est primordial pour l'adhésion des plasmocytes au stroma médullaire. On observe la perte d'expression de cet antigène sur les cellules des LP primitives et secondaires, ce qui peut expliquer leur migration dans la circulation périphérique. [61].

De plus en plus d'études descriptives mettent en évidence des différences d'expression en immunophénotypage entre les cellules de LPp et les cellules du MM. On observe notamment une augmentation de l'expression du CD20 et une perte de l'expression du CD117, du CD56 et de l'HLADR dans les LPp [23]. Ces marqueurs ont été proposés comme discriminants dans les diagnostics difficiles de LPp et pour les suivis de LPp par le groupe international de travail sur le MM [60]

	Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)	Myélome multiple	Leucémie à plasmocytes secondaire	Leucémie à plasmocytes primitive
<i>Molécules d'adhésion</i>				
CD138	NC	+++	+++	+++
CD38	+++	++	+	+
CD56	+++	+++	++	+
<i>Réponse immunitaire</i>				
HLA1	+++	++	+	NC
CD40	+++	+++	+	NC
CD20	NC	+	NC	++
CD117	NC	++	0	0
HLA-DR	NC	++	NC	+

Tableau 3: Comparaison de l'expression des marqueurs en immunophénotypage de la MGUS, du MM, de la LPs et de la LPp.

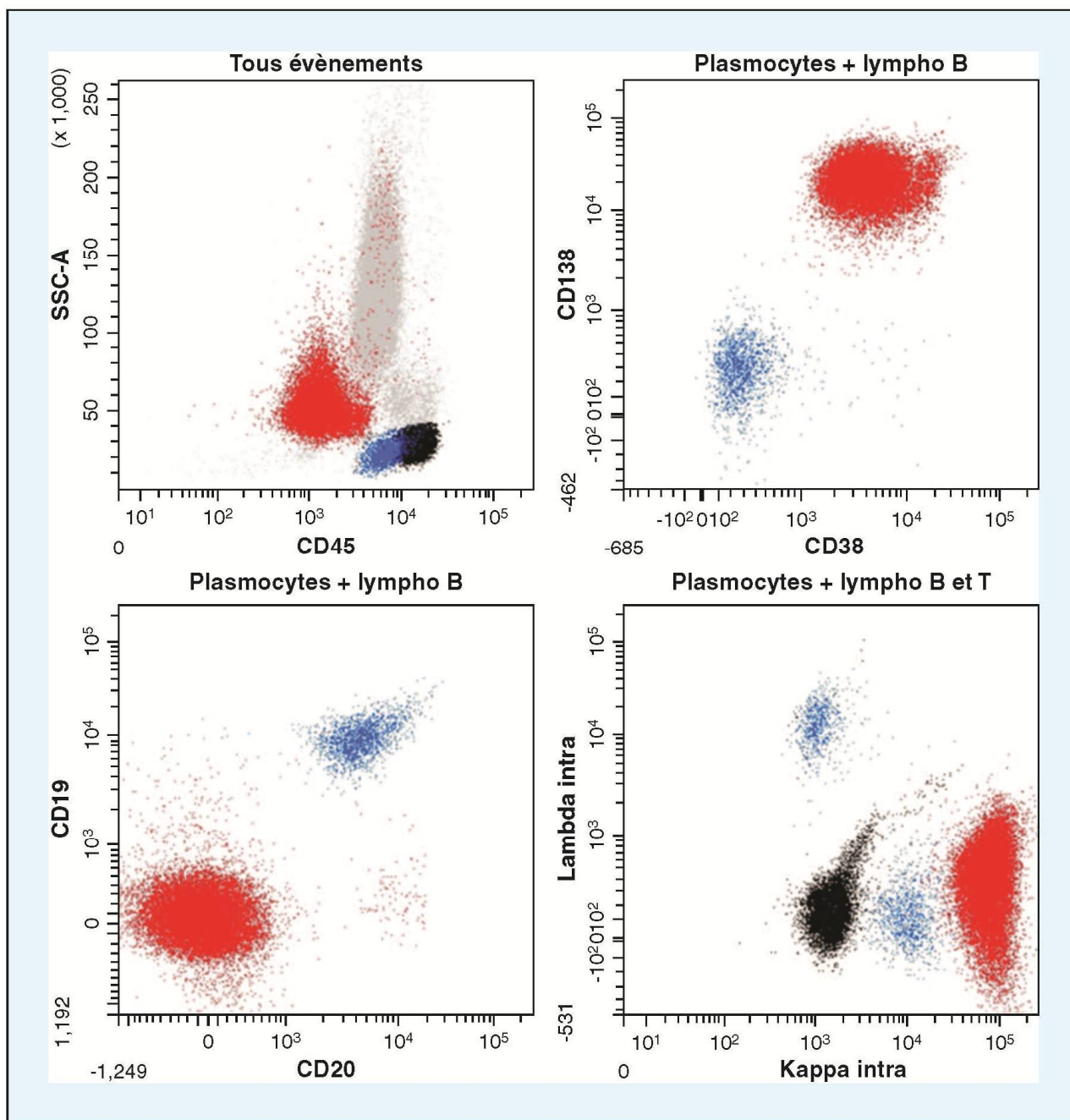


Figure 10: Cytométrie en flux du sang périphérique révélant le phénotype de la leucémie plasmocytaire.

Plasmocytes en rouge ; lymphocytes B en bleu ; lymphocytes T en noir.

L'immunophénotypage sanguin confirme la présence d'un contingent de plasmocytes

Pathologiques évalué à 27% des leucocytes.

Ces cellules sont CD138+ CD38+ d'intensité diminuée, les CD45 et CD19 sont négatifs, le

CD20 n'est pas exprimé, enfin on retrouve une monotypie kappa sur les marquages intracellulaires.

E. Caractéristiques cytogénétiques :

La cytogénétique apporte également des informations complémentaires sur le profil mutationnel des cellules de la LP.

2 principales techniques en cytogénétiques sont utilisées : la cytogénétique conventionnelle et la FISH (L'hybridation in situ en fluorescence).

Il n'y a pas une seule anomalie cytogénétique qui soit typique de la LP. Les cellules hypoploïdes ou diploïdes sont présentes dans plus de 80 % des cas.

Les anomalies les plus courantes sont :

1. La délétion du chromosome 13 et la monosomie 13 :

Dans une série de 26 patients, Garcia Sanz a rapporté la délétion du chromosome 13 chez 84% des patients atteints de LP contre 26% pour ceux atteints de MM [9]

Dans l'étude Mayo nous avons constaté que la perte de 13q par FISH était très fréquente dans les LPP (85%), plus que dans le MM (54%) ; mais sans différence de prévalence entre la LPP et la LPs [18]

Comme on pourrait s'y attendre dans le NH-MM (myélome multiple non hyper-diploïde) Avet-Loiseau a rapporté une fréquence élevée de monosomie 13 (85%).[62]

2. Délétions de 17p et inactivation de TP53 :

La délétion 17p ayant comme conséquence la perte de TP53, a été détectée dans près de la moitié des LP primaires et trois quarts de la LP secondaire.

Dans un groupe de 80 patients rapporté par la clinique Mayo[63], il y avait une prévalence de la délétion de 17p13, causant la perte allélique de TP53, dans 50% des LPP et dans 75% des LPs.

De plus, la délétion de TP53 a été associée à des mutations codantes de TP53 fonctionnellement pertinentes chez 24% des patients avec LP, contribuant à une prévalence substantielle de l'inefficacité allélique de TP53 de 56% dans la LPP et 83% dans la LPs.

11% des tumeurs des LPP et 33 % des tumeurs des LPs présentaient une inactivation bi-allélique de TP53 avec une délétion et une mutation alléliques simultanées.[18]

Il est intéressant de noter que l'inactivation mono-allélique ou bi-allélique de TP53 n'a pas de corrélation significative avec la survie dans les LPs. contrairement au MM.[64,65]

L'inactivation de la fonction de p53 peut également se produire par la surexpression d'éléments régulateurs négatifs tels que MDM2 (murine double minute 2).[41, 66]

En outre, la LP a souvent des anomalies du chromosome 1, en particulier l'amplification 1q21 et la délétion (1p21).[67]

Dans la LPp ces anomalies génétiques sont présentes au moment du diagnostic, alors que lors du processus de progression du MM vers la LPs il y a une accumulation progressive d'événements génétiques responsable de l'acquisition d'un phénotype plus agressif. Le profil d'expression génique de la LPp est différent de celui du MM, faisant de la LPp une entité distincte de la LPs [68].

Les résultats cytogénétiques les plus caractéristiques de la LP d'après plusieurs études [69, 70, 71, 72, 74] sont résumés dans le tableau ci-dessous :

résultats cytogénétique	Leucémie à Plasmocyte	Myélome Multiple
Translocation (11 ; 14)	26%	21%
Translocation (4 ; 14)	14%	14%
Translocation (14 ; 16)	20%	4%
Délétion (17p)	40%	11%
Délétion complète ou partielle du 13 q	42%	48%
Amplification 1 q	32%	40%

Tableau 4: Résultats cytogénétiques au moment du diagnostic de la LP et du MM.

Cette étude et d'autres suggèrent que, par rapport au myélome multiple, la LP a une incidence plus élevée de t(11;14), t(14;16) et de monosomie 13, et une incidence similaire de t(4;14).

Les différentes techniques de biologie moléculaire et surtout le séquençage de tout le génome des cellules de la LP n'est pas utilisé pour le diagnostic mais quelques études ont fait appel à la biologie moléculaire pour mieux caractériser l'évolution clonale du MM à la LPs [64] ou le profil d'expression génique des LPp [68].

On a constaté précédemment que les réarrangements du gène MYC étaient fréquemment exprimés dans les LP [24], ce qui a également été constaté par Royer et al. [75]

Le réarrangement de MYC a été identifié par 3'FISH break apart dans 33% des tumeurs de LPp et LPs et est complété par une amplification de MYC ou des translocations 5'MYC chez 8 et 17% des patients, respectivement [14].

Les réarrangements MYC sont associés à une tendance à une survie globale inférieure dans les LPp.

D'autre part, des mutations de K-RAS ou N-RAS au niveau des codons 12, 13 ou 61, précédemment caractérisées comme fonctionnellement activatrices [76-79] sont trouvées dans 27 % des LPp et 15 % des LPs [18]. Les mutations activatrices de RAS sont associées à une tendance à un plus mauvais pronostic dans les LPp.

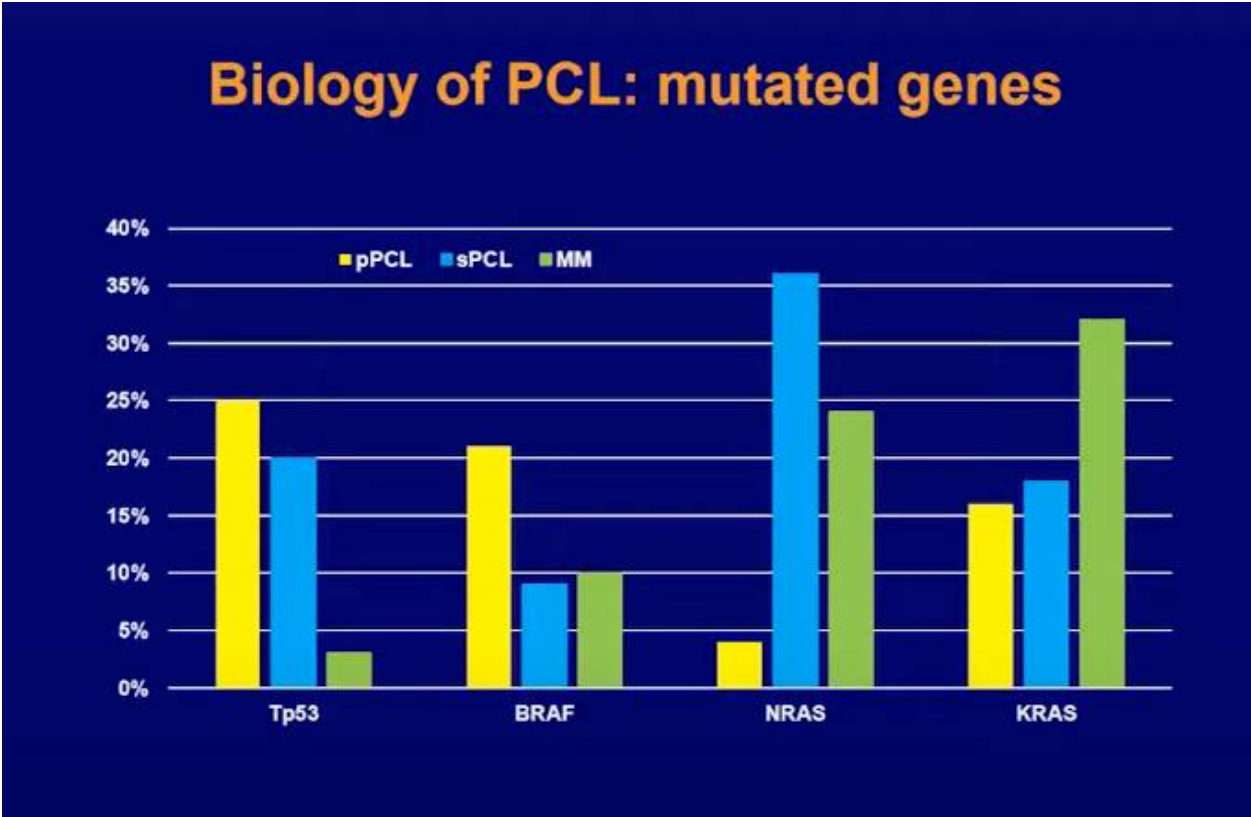


Figure 11: Profil mutationnel de la LPp comparé à la LPs et le MM.

Les mutations TP53 et BRAF sont plus fréquentes dans les LP que dans les MM. alors que les mutations NRAS, KRAS sont moins fréquemment observées dans les LP que dans les MM et les LPs.[80]

F. Désordres biochimiques :

1. Electrophorèse et immunofixation des protéines :

L'électrophorèse des protéines sériques utilise l'électrophorèse pour séparer les protéines sériques et permet la détection et la quantification d'une protéine monoclonale (protéine M) dans le sang. Une fois détectée, la clonalité doit être confirmée à l'aide de l'immunofixation du sérum, l'immunoélectrophorèse du sérum ou l'immunosoustraction.

L'électrophorèse des protéines sanguines et des protéines urinaires de 24 heures montre un pic monoclonal sérique ou urinaire.

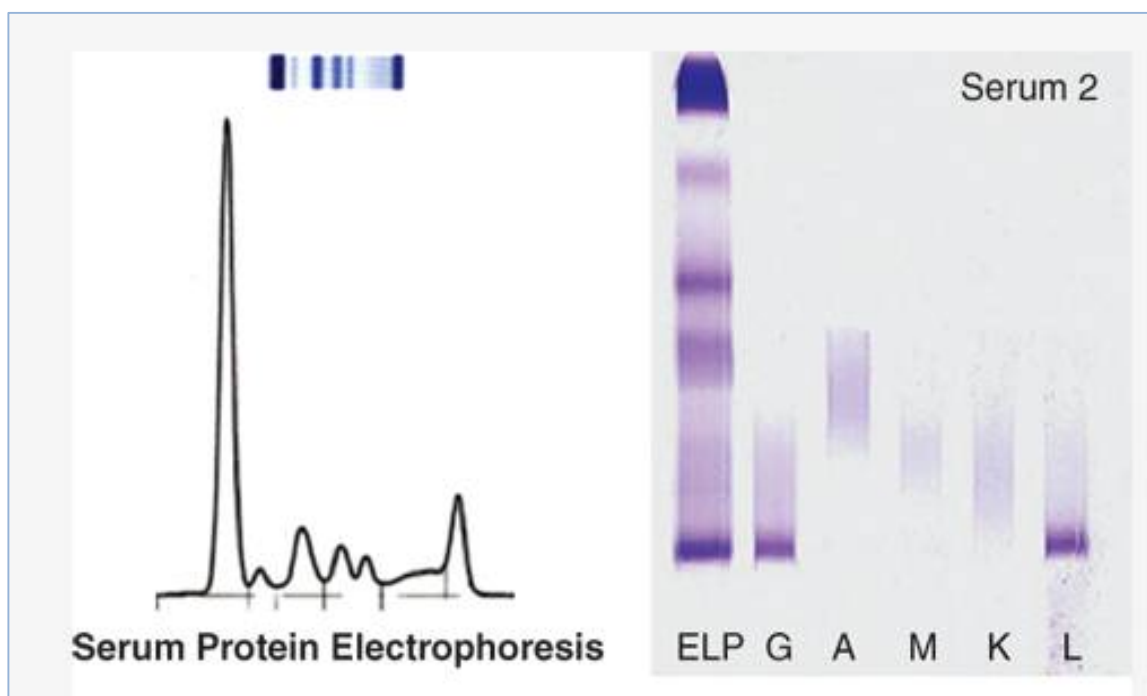


Figure 12: L'électrophorèse des protéines sériques montre un pic Monoclonal (à gauche).

L'immunofixation confirme qu'il s'agit d'une IgG monoclonale de type lambda.

De mai 2005 à avril 2015, 26 des 2022 patients atteints de dyscrasie plasmocytaire enregistrés dans la base de données du KMF (Kansai Myeloma Forum registry) ont été diagnostiqués de LP. La période de suivi médiane était de 22 (0,2-108) mois. Les caractéristiques cliniques concernant l'électrophorèse des protéines sanguines et urinaires des patients de l'étude sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Caractéristiques des patients	
Nombre des patients	26
L'âge médian	63.5 (21-82)
Sexe masculin (%)	62
PS \geq 2 (%)	30
Protéine M (%)	
BJP(Kappa/Lambda)	35
IgG	32
IgA	11
IgD	11

PS: Performance Status, BJP: Bence Jones protein.

Tableau 5: électrophorèse des protéines sanguines et urinaires de 26 patients atteints de la LPp.

L'immunofixation des protéines sériques révélera la production d'une des immunoglobulines suivantes : IgG, IgA, IgD ou IgE dans 33, 20, 3 et 1 % des cas, respectivement.[18]

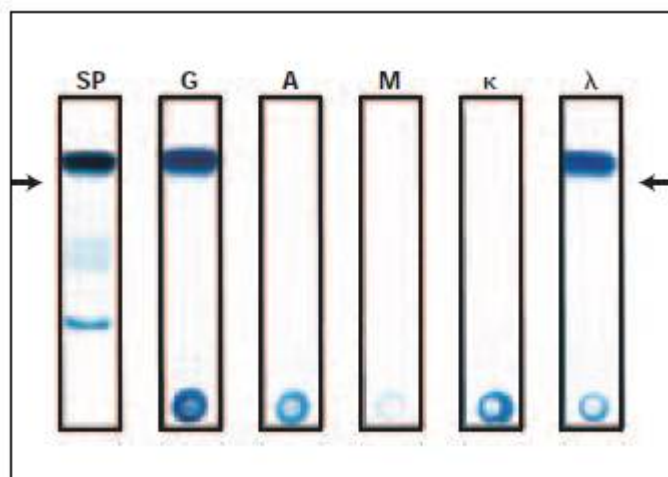


Figure 13: Immunofixation du sérum montrant une protéine monoclonale IgG lambda chez un patient atteint de leucémie plasmocytaire.

L'électrophorèse des protéines sériques a révélé une bande dans la région gamma. L'immunofixation a montré que cette bande était une IgG monoclonale lambda.

Et environ 35 % des patients seront atteints de La maladie des dépôts de chaînes légères des immunoglobulines uniquement et moins de 10 % d'entre eux vont être des cas de LP non sécrétant.

2. La calcémie :

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques du bilan initial et dans la surveillance de la LP

L'hypercalcémie représente l'un des facteurs de mauvais pronostic et l'une des principales causes de l'insuffisance rénale et représente une urgence médicale.

L'hypercalcémie est fréquente ; une calcémie supérieure à 115 mg/L est retrouvée chez 44 % des patients selon des études récentes. [8, 81]

3. La fonction rénale

L'atteinte rénale est plus fréquente dans la LP que dans le MM. [8]

Les résultats des laboratoires indiquent une prévalence élevée de l'insuffisance rénale (80 à 100 % des LPp) [82].

Les données de 46 patients diagnostiqués avec d'une LPp entre juin 2001 et décembre 2016 sur un seul centre en Chine ont montré une insuffisance rénale chez 28 patients avec un pourcentage de 60.9%.

Dans des séries récentes, une créatininémie supérieure à 180 $\mu\text{mol/L}$ (valeur normale : 60 à 120 $\mu\text{mol/L}$) est rapportées chez 37 % des patients [8].

Comme l'insuffisance rénale peut compromettre les chances d'un patient cancéreux de recevoir un traitement optimal, il est essentiel donc d'identifier et de corriger les causes potentielles réversibles de l'insuffisance rénale aiguë [83]

4. La β 2-microglobuline et la lactate Déshydrogénase (LDH)

La LP est caractérisée par une charge tumorale importante qui se traduit par des taux élevés de Lactate déshydrogénase (LDH) et de β 2-microglobuline associée à une infiltration plasmocytaire importante de la moelle osseuse. [46, 84]

Avec un taux supérieur à 5,5 mg/l la β 2-microglobuline représente l'un des plus importants facteurs de mauvais pronostic [85]

Dans une étude rétrospective incluant 46 patients atteints de la LPp en CHINE entre 2005 et 2016 (tableau ci-dessous) : 42 patients présentaient des taux élevés de β 2-microglobuline avec un pourcentage de 92% et 33 d'entre eux présentaient des taux élevés de LDH (71.7%).

Characteristic	Value
Age (y)	54 (34-72)
Hemoglobin (g/dL)	68 (37-140)
White blood cell count($\times 10^9/L$)	7.81 (2.23-81.21)
Platelet count($\times 10^9/L$)	61 (7-310)
Peripheral blood plasma cells (%)	25 (14-77)
Peripheral blood plasma cells ($\times 10^9/L$)	4.2 (0.5-64.4)
LDH (IU/L)	240 (94-1001)
Albumin (g/dL)	39.2 (24.1-50)
Creatinine (mg/dL)	77.8 (40-262.1)
Calcium (mmol/L)	2.35 (1.59-3.65)
β_2 -MG in serum (mg/L)	7.51 (1.36-32.6)
β_2 -MG in urine (mg/L)	1.05 (0.22-33.4)
Median age ≥ 60 years	15 (32.6)
Male sex	31 (67.4)
WBC count $> 15 \times 10^9/L$	18 (39.1)
Hemoglobin ≤ 10 g/dL	41 (89.1)
Platelets $\leq 100 \times 10^9/L$	38 (82.6)
Plasma cell (peripheral blood) $\geq 20\%$	36 (78.2)
Plasma cell (bone marrow) $\geq 40\%$	29 (63.0)
Elevated LDH level	33 (71.7)
Elevated creatine in serum	6 (13)
Elevated β_2 -MG in serum	42 (91.3)
Lytic bone lesions	28 (60.9)
Extramedullary disease	8 (17.4)
Paraprotein isotype	
IgG	16 (34.8)
IgA	7 (15.2)
IgD	3 (6.5)
Nonsecretory	3 (6.5)
Light chain only	17 (37.0)

Tableau 6: Principales caractéristiques cliniques et de laboratoire de 46 patients atteints de leucémie primitive à plasmocytes.

WBC: white blood cell

Localement, une étude faite entre 2013 et 2016 au CHU de Fès chez 4 patients les résultats suivants ont été constatées :

cas	1 ^{er} cas	2 ^{ème} cas	3 ^{ème} cas	4 ^{ème} cas	Moyenne
Type de LP	Primaire	secondaire	Primaire	secondaire	
β2- microglobuline (mg/l) N = (0,8-2,4)	15	4.3	11.6	14.4	11.3
LDH (U/L) N= (0-243)	427	905	698	144	543.5

Tableau 7: taux de β2-microglobuline et LDH chez 4 patients atteints de LP à CHU Fès.



***Rôle de l'imagerie dans
le diagnostic et le dépistage
des dyscrasies plasmocytaires***



Les recommandations du consensus international de 2019 dans les désordres des plasmocytes monoclonaux ont souligné que les méthodes d'imagerie peuvent faire une contribution à l'évaluation de l'activité de la maladie [86], l'IRM du corps entier ainsi que la PET scan sont considérées comme les méthodes d'imagerie les plus sensibles de détection des sites de tumeurs dans les os et les tissus mous.[87-90]

En outre, l'international myéloma work group (IMWG) a souligné que l'évaluation précise de la réponse au traitement est importante pour l'optimisation des décisions thérapeutiques.

Lors de l'utilisation de l'IRM du corps entier pour l'évaluation de la réponse, l'IRM de diffusion a été largement reconnue comme un moyen appropriée et nécessaire pour détecter la réponse au traitement. [91-94]

La présence d'une maladie résiduelle minime est considérée comme un marqueur pronostique important pour la survie, En conséquence, les technologies sensibles d'imagerie du corps entier peuvent jouer un rôle important complémentaire dans l'évaluation de la négativité résiduelle minime de la maladie.[95-99]

Un système récent, l'ISS (International Staging System) de Durie/Salmon utilise le nombre de lésions osseuses sur l'imagerie TEP-CT et dans la catégorisation De la sévérité de la maladie ;

Le nouveau système profite des techniques d'imagerie actuellement disponibles.

Le système Durie/Salmon PLUS permet de surmonter deux inconvénients majeurs du système Durie/Salmon original :

1. Une meilleure classification de la maladie en stades précoces, En utilisant le CT-PET et/ou l'IRM

2. Discrimination entre les patients présentant une maladie de stade II et III,

Grâce aux nouvelles techniques d'imagerie, il est possible de distinguer les patients de bon et de moins bon pronostic.

Cependant, ce système n'a pas réussi à être largement accepté.

Il est essentiel d'intégrer de manière systématique les nouvelles technologies d'imagerie dans la stadification du myélome multiple. Le système de classification du myélome Durie/Salmon PLUS (tableau ci-dessous) est une méthode fiable pour la classification et le pronostic. La classification anatomique/ fonctionnelle est une approche directe qui sert de base à l'évaluation clinique immédiate et à la classification pronostique. [107-109]

Durie/Salmon PLUS myeloma staging system		Integration of imaging
Durie/Salmon STAGE	Plus upstage	MRI/PET* Number of lesions
I B		I 0-4
II A or B		II 5-20
III A or B		III >20
see Refs. [4,7,9,10,14]		B:creatinine >2 and/or EMD on PET or MRI

Tableau 8: classification anatomique et fonctionnelle de Durie/Salmon PLUS.

Aucun système unique ne peut englober tous les tous les patients. Le tableau ci-dessous présente une comparaison des systèmes de stadification et de pronostic. Certains patients sont hypo ou non sécrétants. Chez ces patients, une charge tumorale élevée s'accompagne de faible taux de B2 microglobuline sérique. La stadification ISS peut donc être trompeuse.[110, 111]

		Original Durie/Salmon myeloma staging system	Durie/ Salmon plus	International staging system (ISS)	
		Median survival* (months)	Median survival** (months)		Median survival* (months)
STAGE I	A	69	72	I	62
	B	22	20		
STAGE II	A	58	61	II	44
	B	34	28		
STAGE III	A	45	40	III	29
	B	24	19		
* See Ref. [5].					
** See Ref. [9].					

Tableau 9: comparaison des différents systèmes internationaux de classification.



Figure 14: radiographie standard de l'humérus gauche montrant une image lacunaire chez un patient avec LP.

Un bilan radiologique réalisé chez un sujet de 56 ans à l'HMIMV en 2016 a montré des images lytiques à l'emporte-pièce au niveau du crâne, du fémur droit, de l'humérus avec fracture des 3 dernières côtes droites.



Figure 15: radiographie du crane de profil chez une femme atteinte de LP

Une Radiographie du crâne montrant de multiples lésions lytiques à l'emporte-pièce impliquant la voûte crânienne, principalement la région pariétale gauche chez une patiente de 71 ans diagnostiqué de leucémie plasmocytaire.



Figure 16: atteinte de la colonne lombaire chez un patient avec LP.

Chez un patient de 66 ans, hospitalisé en 2017 au CHU de FES L'examen du squelette et l'IRM ont montré de multiples lésions lytiques au niveau des vertèbres lombaires, le patient fut diagnostiqué de LPs ultérieurement.

La tomographie par émission de positrons (TEP) (figure A ci-dessous) chez un patient de 62 ans diagnostiqué de LP a révélé de nombreuses lésions de la moelle osseuse, intensément avides de fluorodéoxyglucose (FDG) dans tout le squelette. Une biopsie à l'aiguille d'une lésion de la 8e côte droite (flèche rouge à gauche) a confirmé la présence d'une tumeur maligne plasmatique. [112].

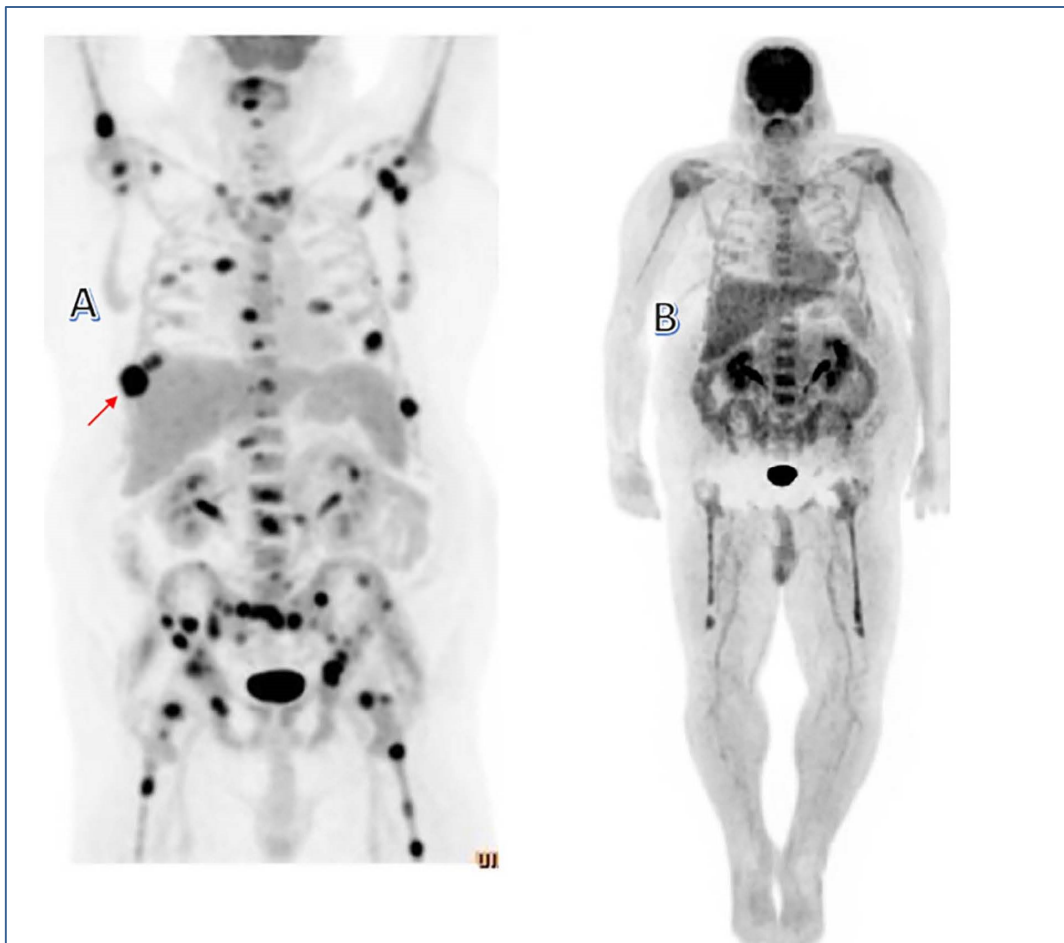


Figure 17: Images de PET scan en 3-D corrigées de l'atténuation par des projections d'intensité maximale (PIM) de la TEP-CT au fluor 18 FDG

(A) image avant traitement, montrant de nombreuses lésions avides de la moelle osseuse intéressant la colonne cervicale, thoracique et lombaire ainsi que les côtes bilatérales, l'omoplate, l'humérus, le pelvis, le sacrum et les fémurs bilatéraux.

(B) étude de suivi post-traitement démontrant la résolution des lésions de traçage précédemment notées.

Capture hétérogène de traceur d'intensité modérée dans toute la moelle osseuse qui semble être liée à l'effet du traitement par le facteur de stimulation des colonies de granulocytes.



Diagnostic différentiel



Le diagnostic de la LP est généralement simple et ne nécessite qu'une différenciation par rapport à d'autres affections dans lesquelles on observe des cellules plasmacytoïdes ou lymphocytaires en circulation. Il s'agit notamment de la leucémie lymphocytaire chronique à cellules B, La leucémie à tricholeucocytes et les lymphomes de la zone marginale avec des lymphocytes circulants.

Dans de rares cas, la LP doit être différenciée de la plasmocytose polyclonale réactionnelle liée à des troubles infectieux ou auto-immuns.

La majorité des cas seront facilement distingués des autres formes de leucémies et de lymphomes par la morphologie avec confirmation par cytométrie en flux ou immunohistochimie.

Les patients atteints de MM sont arbitrairement distingués des LP par un nombre plus faible de PC circulants. s'ils sont présents.

La raison pour laquelle une telle valeur seuil a été utilisée pour le nombre absolu et le pourcentage de Plasmocytes circulants dans les LP est totalement arbitraire.

Certains auteurs ont étudié des cas de LP strictement définis avec d'autres cas de MM avec de nombreux Plasmocytes circulants mais pas assez pour remplir les critères de diagnostic de LP.

Il est important pour le médecin traitant de reconnaître que ces patients ont des défis similaires à ceux atteints de LP. de surcroît plusieurs études ont montré les implications pronostiques négatives de la présence de nombreux Plasmocytes circulants dans le MM.

Une plasmocytose polyclonale réactive peut être exclue sur la base de l'absence de restriction des chaînes légères Kappa ou Lambda.[63]



***Apport de la classification
oms 2016 :***



Les proliférations plasmocytaires malignes sont le résultat de l'expansion monoclonale de cellules B matures (plasmocytes) sécrétant une immunoglobuline : on les appelle aussi gammopathies monoclonales.

L'IMWG et la classification OMS 2016 reprennent les diverses catégories de maladies plasmocytaires, qui seront détaillées ci-dessous :

<p>1. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée IgG ou IgA</p>	<p>Trois critères doivent être présents :</p> <p>Aucun signe clinique du MM (absence de signes osseux, rénaux, pas d'anémie= pas de critères CRAB):</p> <p>Présence d'un pic monoclonal sérique IgG ou IgA (< 30 g/L)</p> <p>et plasmocytose médullaire clonale < 10%.</p>
<p>2. Myélome multiple asymptomatique (MM indolent, smoldering myeloma)</p>	<p>Les 2 critères suivants doivent être présents:</p> <p>Absence de signes cliniques et de signes d'amylose (= pas d'atteinte d'organe selon les critères CRAB, càd aussi absence de signes radiologiques)</p> <p>Pic Ig G ou Ig A ≥ 30 g/L ou protéine monoclonale urinaire ≥ 500 mg / 24 heures et/ou plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 60%</p>
<p>3. Myélome multiple symptomatique.</p>	<p>Les deux critères suivants doivent être présents:</p> <p>Plasmocytose médullaire clonale ≥ 10% ou plasmocytome osseux ou extramédullaire prouvé à la biopsie</p> <p>Et</p> <p>Un ou plusieurs des critères suivants et liés au myélome:</p> <p>* <u>évidence d'une ou plusieurs atteintes d'organe</u> (CRAB) attribuables à la prolifération plasmocytaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hyperCalcémie: > 2.75 mmol/L (110 mg/L) ou > 0.25 mmol/L au dessus des valeurs normales - insuffisance Rénale: créatininémie > 173 mmol/L (> 20 mg/L), ou clairance de la créatinine < 40 mL/min - Anémie: hémoglobine < 10 g/dL ou au moins 2g/dL en dessous de la limite inférieure de la normale - lésions osseuses (Bone disease) Une ou plusieurs lésions ostéolytiques à l'imagerie (radiographie, CT, PET scan) <p>* <u>plasmocytose médullaire clonale > 60%</u></p> <p>* <u>rapport chaînes légères libres (FLC) impliquées/non impliquées ≥ 100</u> (mais il faut que le taux de FLC soit ≥ 100 mg/L)</p> <p>* <u>Plus qu'une lésion focale à l'IRM</u> (de diamètre supérieur à 5 mm)</p>
<p>4. MGUS à chaînes légères.</p>	<p>Tous les critères doivent être présents :</p> <p>Rapport FLC < 0.26 ou > 1.65</p> <p>Quantité augmentée de la chaîne légère incriminée :</p>

	<p>FLC Kappa augmentée chez les pts avec rapport FLC > 1.65 FLC lambda augmentée chez les pts avec rapport FLC < 0.26</p> <p>Pas d'expression de chaîne lourde en immunofixation</p> <p>Absence de critères CRAB</p> <p>Plasmocytose médullaire clonale < 10%</p> <p>Composant monoclonal urinaire < 500 mg/24 H</p>
5.Plasmocytome solitaire	<p>Les 4 critères suivants doivent être retrouvés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lésion isolée de l'os ou d'un tissu mou avec évidence de plasmocytes clonaux prouvée par la biopsie - Moelle osseuse normale avec absence de plasmocytose clonale - Absence d'anomalie squelettique du rachis et du bassin (après IRM et/ou tomodynamométrie) (à l'exception de la tumeur primitive isolée) - Absence de critères CRAB ou pouvant être attribués à une lymphoprolifération lympho plasmocytaire <p>Remarque : les plasmocytomes avec prolifération plasmocytaire non clonale sont exclus de cette catégorie.</p>
6. Plasmocytome solitaire avec envahissement médullaire minime	<p>Les 4 critères suivants doivent être retrouvés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lésion isolée de l'os ou d'un tissu mou avec évidence de plasmocytes clonaux prouvée par la biopsie - Plasmocytose médullaire clonale < 10 % - Absence d'anomalie squelettique du rachis et du bassin (après IRM et/ou tomodynamométrie) (à l'exception de la tumeur primitive isolée) - Absence de critères CRAB ou pouvant être attribués à une lymphoprolifération lympho plasmocytaire
7. Maladies par dépôts de chaînes d'immunoglobulines.	<p>4.7.1. Amylose primitive AL.</p> <p>Maladie rare, isolée ou annonciatrice d'un MM, dans laquelle une chaîne ou un fragment de chaîne légère d'Ig est sécrété en grand excès, polymérise et forme des dépôts (= substance amyloïde) dans divers organes (rein, cœur, foie, tractus digestif), responsable d'organomégalie, de douleurs, de purpura (vasculaire).</p> <p>La substance amyloïde est biréfringente au rouge Congo (utilité en histo pathologie).</p> <p>Pic Ig sérique : rarement visible à l'électrophorèse mais quasi constant après immunofixation (en général < 1,5 g/L).</p> <p>Maladie difficile à traiter et de mauvais pronostic.</p> <p>4.7.2. Maladies avec dépôts de chaînes légères ou lourdes d'Ig.</p> <p>Maladies très rares liées au dépôt d'une chaîne tronquée d'Ig, légère (light chain deposition disease ou LCDD), mais parfois lourde ou les deux (Heavy CDD ou HCDD), sans former de substance amyloïde : il s'agit le plus souvent de maladies</p>

	<p>rénales (maladie de Randall ; insuffisance rénale ou syndrome néphrotique) dans le cadre d'un MM ou d'une MGUS.</p> <p>4.7.3. Myélome ostéosclérotique ou POEMS syndrome.</p> <p>Il y a ici fibrose et ostéosclérose des lamelles des os au lieu d'une lyse osseuse. Une sécrétion inappropriée de cytokines dont le VEGF (vascular endothelial growth factor) est pour partie responsable des signes : Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, Monoclonal protein, Skin changes (signes cutanés). Les divers signes sont rarement tous présents simultanément.</p> <p>Survie habituellement prolongée (> 10 ans).</p>
<p>8. Leucémie à plasmocytes.</p>	<p>Par définition : Nb de plasmocytes sanguins > 2 G/L (ou > 20% si leuco < 10 G/L).</p> <p>Correspond à environ 2 – 4 % de l'ensemble des MM.</p> <p>Présentation plus agressive que celle du MM, mais avec moins de lésions osseuses.</p> <p>Elle est appelée primitive quand elle est observée au diagnostic de la maladie (60 % des cas), et secondaire si elle est observée en fin d'évolution.</p> <p>Anémie et thrombopénie plus fréquentes.</p> <p>Immunophénotype plasmocytaire : CD138+, mais souvent CD20+ et CD28+ (plasmocytes plus proliférants).</p> <p>La leucémie primitive se traite moins bien que le MM et son pronostic est plus péjoratif. La forme secondaire est peu curable.</p>

Tableau 10: classification OMS 2016 des néoplasmes plasmocytaires.



Complications



Les complications principales observées au cours de la LP sont les suivantes :

I. ENVAHISSEMENT VISCERAL RAPIDE

A. L'envahissement pulmonaire et pleural

Les proliférations plasmocytaires peuvent être localisées dans 8 à 10% des cas, soit au niveau des tissus mous, soit au niveau osseux, réalisant le plasmocytome extra-médullaire. L'atteinte pulmonaire primitive est plutôt exceptionnelle (moins de 2% des plasmocytomes extramédullaires).

Le plasmocytome médullaire est souvent unique, nodulaire, et traité dans la majorité des cas par l'exérèse chirurgicale. Sur 37 cas de plasmocytome extramédullaire pulmonaire, 29 (78%) présentent une localisation tumorale unique, et 8 (22%) présentent des localisations tumorales multiples. Les atteintes bronchiques et parenchymateuses sont exceptionnelles [106].

Parmi les 18 patients atteints de LP de l'étude de Costello, 2 présentaient des épanchements pleuraux secondaires à une infiltration plasmocytaire, et un nodule pulmonaire formé de plasmocytes est observé chez 1 patient seulement [50].

B. Infiltration méningée diffuse

Dans la LP, les atteintes neuro-méningées peuvent être observées d'emblée au diagnostic [50,107], le plus souvent elle diagnostiquée en rechute localisée [108]. Costello constate chez un patient atteint de LP une myélomatose méningée [50].

C. Plasmocytome intracérébral

Multiples et divers troubles neurologiques ont été observés chez 8 patients atteints de LPs et 13 patients atteints de LPp et dans 3 cas ; sous forme d'une parésie du nerf oculomoteur. Dans 2 autres cas de LPp une infiltration leucémique du SNC a été observée [107].

D. Infiltration testiculaire

Dans 1 cas de LPs une infiltration testiculaire par des plasmocytes a été observée [107].

E. Infiltration rénale

L'insuffisance rénale est la manifestation la plus commune observée dans les LP. Dans la série de 18 patients de Costello, 10 patients (au moins) présentaient une insuffisance rénale [50].

Dans une autre étude intéressant 63 patients atteints de LP, 8% des patients présentaient une insuffisance rénale aigüe qui a nécessité une dialyse [107].

F. Infiltration du tractus gastroduodénal :

Les manifestations gastro-intestinales sont assez rares [109].

II. AUTRES COMPLICATIONS

A. Rupture spontanée de la rate

Les ruptures spontanées ou non traumatiques de la rate (RNTR) sont des entités rares mais potentiellement mortelles. La mortalité de cette affection est essentiellement due au retard diagnostique et thérapeutique mais aussi aux risques liés au terrain [110]. Les hémopathies malignes représentent 27% des cas, 9% sont dues à des leucémies aiguës [111]. Dans la littérature 2 cas de LP ont présenté une rupture spontanée de la rate [105].

B. Le syndrome d'hyperviscosité

C'est une complication présente dans la LP dans 2 à 4% des cas.

Ses signes cliniques sont neuropsychiques (céphalées, vertiges, convulsions, coma), neurosensoriels (troubles visuels ou auditifs), mais aussi hémorragiques (hémorragies au fond d'œil, épistaxis). Le diagnostic est facilement confirmé par la réalisation en urgence d'un fond d'œil, montrant des lésions telles que l'hémorragie rétinienne, les dilatations veineuses, les micro-anévrysmes, exsudats et oedème papillaire [113].

C. L'amylose AL

L'amylose AL : A pour amylose et L pour chaîne légère, c'est une maladie de système qui peut toucher tous les organes, principalement le rein, le cœur (pronostic le plus sombre), le SNP, le tube digestif et les articulations.



Difficultés diagnostiques :



Le diagnostic d'une maladie est basé sur l'unicité de son syndrome clinique, la présence d'un agent pathogène particulier et l'identification de l'histologie caractéristique.

Par exemple, dans le cas de la leucémie myéloïde chronique, la démonstration du gène de fusion BCR-ABL ou le chromosome de Philadelphia par FISH, PCR ou cytogénétique en la présence de signes cliniques caractéristiques (splénomégalie, leucocytose) définit la maladie. [114].

En raison de l'incidence et de la prévalence relativement faible de cette maladie, la plupart des données cliniques proviennent de rapports de cas isolés et de petites études rétrospectives et vu que Le délai entre le début de la maladie et le développement des premiers signes cliniques est très court, de l'ordre de quelques semaines. Diagnostiquer précocement la LP constitue un élément clé dans le pronostic et la prise en charge de cette pathologie.[14, 23, 27]

Le diagnostic des dyscrasies plasmocytaires en général est difficile et basé sur plusieurs facteurs. Un bilan standard comprend, une électrophorèse des protéines sériques et urinaires, immunofixation dans le sérum et l'urine, la détection des chaînes légères libres sériques, et les paramètres supplémentaires suivants : les électrolytes (y compris le calcium), la lactate déshydrogénase et la microglobuline b2.[115]

Chez tout patient suspect d'avoir un myélome multiple, une biopsie de la moelle osseuse est impérativement pratiquée.

La cytométrie en flux est une technique puissante qui a été couramment utilisée en milieu clinique pour caractériser, diagnostiquer et surveiller les pathologies hématologiques malignes. Bien que l'évaluation des cellules

myélomateuses dans la moelle osseuse par cytométrie en flux est réalisée depuis les années 1990, la technologie n'a été que récemment largement acceptée comme test clinique de routine pour les myélome et donc la LP.[116-122]

Ce retard d'acceptation était principalement dû à l'indisponibilité de marqueurs spécifiques pouvant être utilisés pour une détection fiable des plasmocytes et la perte sélective des Plasmocytes lors de la fabrication d'une suspension unicellulaire à partir de la moelle osseuse. [123, 124]

Grâce à une meilleure compréhension de la biologie des cellules humaines et à l'expansion des choix Ac Monoclonaux, des rapports récents publiés par des enquêteurs indépendants ont montré que l'expression de plusieurs marqueurs peut être utilisée pour distinguer les plasmocytes normaux des plasmocytes anormaux. [125-127].



Attitude Thérapeutique:



Il n'existe pas d'essais cliniques randomisés rapportant des résultats exclusivement dans l'une des populations de la LP. Ainsi, la plupart des résultats sont obtenues par des études rétrospectives, à un ou plusieurs centres. [128]

Toutefois Plusieurs études ont montré qu'un nombre important de patients atteints de LP décèdent quelques mois après le diagnostic. [75, 129-133]

En raison du comportement agressif de la LP, le traitement doit commencer le plus tôt possible.

Le traitement de la LP par chimiothérapie cytostatique traditionnelle a donné de mauvais résultats.

Cependant, après l'introduction de l'ASCT (autogreffe des cellules souches hématopoïétiques) , des nouveaux traitements tel que ; les inhibiteurs du protéasome (bortezomib...) et des immuno-modulateurs (thalidomide et du lénalidomide), le pronostic s'est(dans une certaine mesure) amélioré.

I. BUT THERAPEUTIQUE :

L'objectif principal du traitement de la LP est d'obtenir et de maintenir une réponse complète, dans la mesure du possible ; cet objectif influence donc le choix des options de traitement initiales. Cependant, comme la maladie n'est pas considérée comme curable, l'absence de réponse complète ne doit pas être interprétée comme une raison adéquate de changer ou d'intensifier le traitement. Il n'existe pas de données indiquant qu'une telle approche conduit à une survie supérieure.

II. EVALUATION PRETHERAPEUTIQUE

En raison de la nature agressive de la chimiothérapie requise pour le traitement de la LP, une attention particulière doit être portée, lors de l'anamnèse et de l'examen physique, à la présence de comorbidités chez le patient qui pourraient compliquer la prise en charge globale.

L'anamnèse doit accorder une attention particulière aux douleurs osseuses, aux symptômes constitutionnels, aux symptômes neurologiques et aux infections présentées par le patient

L'examen physique doit inclure un examen neurologique détaillé.

Notre évaluation pré-thérapeutique comprend aussi les études suivantes, dont certaines sont réalisées dans le cadre de l'évaluation diagnostique :

- Un hémogramme complet et différentiel avec examen du frottis de sang périphérique.
- Une cytométrie en flux du sang périphérique.

Un bilan qui comprend les paramètres suivants : calcium sérique, créatinine, albumine, lactate déshydrogénase (LDH) , acide urique, phosphore, la bêta-2 microglobuline (B2m) et la protéine C-réactive (CRP).

- dosage de la chaîne légère monoclonale libre (CLL) sérique.
- Une électrophorèse des protéines sériques (EPS) avec immunofixation et quantification des immunoglobulines.

Une électrophorèse et immunofixation des protéines urinaires de 24 heures.

- Aspiration et biopsie de la moelle osseuse avec immunophénotypage, cytogénétique conventionnelle, et hybridation in situ en fluorescence FISH). La FISH doit cibler t(11;14), 1q+, et del17p.
- Une surveillance des métastases osseuses avec des radiographies simples intéressant l'humérus et le fémur doivent être effectuées chez tous les patients.

Si les patients présentent un bilan osseux normal ou indéterminé et en cas de douleur osseuse, ou des déficits neurologiques pouvant être dus à une compression de la moelle épinière ; des examens d'imagerie supplémentaires tels que l'IRM, le CT ou le PET/CT doivent être effectués. L'IRM et la TEP/CT sont utiles chez les patients chez qui l'étendue de la maladie est incertaine.

La PET/CT est également utile en cas de doute sur la présence d'une atteinte extramédullaire. Le rôle de ces modalités d'imagerie prend de plus en plus d'importance.

- Une étude de la fraction d'éjection cardiaque (par exemple, échocardiographie ou ventriculographie isotopique (MUGA)) doit être effectuée pour la plupart des patients.
- **Traitement initial:**

Il n'y a pas eu d'études prospectives randomisées sur le traitement de la LP. Les recommandations sont principalement basées sur des données provenant de petites séries rétrospectives, de rapports de cas et de l'extrapolation de données provenant de patients atteints de myélome multiple.

En général, les patients de moins de 65 ans en bon état de performance sont traités par un traitement d'induction agressif, tel que le Protocole VTD-PACE (bortezomib, dexaméthasone, thalidomide, cisplatine, doxorubicine, cyclophosphamide et étoposide) suivi d'une autogreffe de cellules hématopoïétiques.[134]

L'éligibilité à la greffe des CSH est discutée séparément.

La chimiothérapie seule est la principale option pour les personnes non éligibles à une greffe de CSH.

Étant donné la charge tumorale élevée et l'agressivité de la maladie, Les patients atteints de la LP risquent de développer un syndrome de lyse tumorale. Ce syndrome est mieux prévenu par un traitement approprié par une Hyperhydratation intraveineuse, La rasburicase prophylactique ou l'allopurinol, la correction de toute perturbation électrolytique antérieure et de l'insuffisance rénale réversible, ainsi que l'apport de suffisamment de liquides pour assurer un débit urinaire élevé.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance de leur taux sérique d'acide urique, du calcium, de phosphore et de la créatinine sérique.

C'est dans le cadre d'une surveillance continue et d'un monitoring en milieu hospitalier qu'il est le plus approprié d'effectuer cette opération.[135]

III. MOYENS THERAPEUTIQUES :

A. Chimiothérapie conventionnelle :

Le pronostic de la LPP et la LPs après une chimiothérapie conventionnelle sans nouveaux agents avant 2000 était pauvre, et la survie médiane est généralement restée inférieure à 12 mois. [8].

À la suite de la déclaration de consensus de l'IMWG en 2013 [136], une polychimiothérapie traditionnelle intensive en association avec des agents alkylants ou des anthracyclines [comme le cyclophosphamide hyperfractionné, la vincristine, doxorubicine, dexaméthasone (HyperCVAD) et cisplatine, doxorubicine, cyclophosphamide, étoposide (PACE)] est considéré comme efficace.

L'amélioration des taux de réponse et de la survie obtenue grâce à la chimiothérapie conventionnelle multi-agents, telle que les régimes à base de vincristine, d'adriamycine et de dexaméthasone (VAD), reste toujours limitée par rapport aux thérapies traditionnelles sus citées.

B. Inhibiteur de protéasome :

1. Bortézomib:

Dans le MM, l'inhibition du protéasome par le bortézomib a montré sa capacité à surmonter (partiellement) l'impact négatif sur le pronostic des aberrations cytogénétiques à haut risque telles que t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(1p) et del(17p). [137–139]

Ces aberrations sont fréquentes dans les LP, et le bortézomib pourrait être particulièrement bien adapté pour être inclus dans le traitement. La première grande étude montrant des résultats prometteurs a été menée par le groupe GIMEMA (*Italian GIMENA MM Working Party*) en 2012.[140] Cette étude a concerné 29 patients atteints d'une LPp traitée en première ligne par un schéma incluant le bortézomib prescrit à la dose de 1,3 mg/m² à j1, j4, j8 et j11 avec un intervalle de dix jours entre chaque cycles. Il a été observé une réponse globale à deux ans de 79 % avec 38 % de très bonne réponse partielle et une survie globale à deux ans de 55 % [141].

En 2016, une étude prospective française en phase 2 a testé l'efficacité du bortézomib en combinaison avec la dexaméthasone, et soit la doxorubicine (adriamycine) ou le cyclophosphamide suivi d'une dose élevée de melphalan et d'une ASCT (autogreffe de cellules souches). Cette étude a montré un taux de réponse global élevé (69 %) et une survie globale de 36,3 mois [75], La plupart des études rétrospectives ont confirmé le rôle important du bortézomib dans le traitement de la LP. [124, 126, 127]

Une étude rétrospective multicentrique portant sur 73 patients atteints de la LP comprenait 14 patients initialement traités par un protocole contenant du bortézomib [47]. Parmi ceux-ci, 10 patients (71 %) ont présenté une réponse au moins partielle (quatre réponses complètes). Parmi les patients initialement traités par bortézomib, thalidomide ou une combinaison des deux médicaments, la survie médiane était de 12,6 mois.

Mais parmi les patients répondant au bortézomib, environ la moitié étaient en vie sans rechute à 26 mois du diagnostic.

Dans une autre étude rétrospective multicentrique portant sur 42 patients atteints de LP primaire ou secondaire, le traitement à base de bortézomib a été associé à des taux de réponse plus élevés (69% contre 31 %) et à une survie médiane plus longue (13 contre 2 mois) [142]. Lorsqu'ils étaient traités par un traitement à base de bortézomib, la durée médiane de survie des patients atteints de LCP primaire et secondaire était de 18 et 7 mois, respectivement.

C. Immunomodulateurs

1. Thalidomide et Lenalidomide :

La thalidomide et le lénalidomide sont des IMiD (immunomodulateurs) qui constituent depuis plusieurs années le pilier du traitement du MM. La première étude prospective du lénalidomide dans la LP a été rapportée en 2014 par Musto et al. Et a démontré un taux de réponse global élevé au lénalidomide en association avec de la dexaméthasone à faible dose. [125]

Le lenalidomide semble avoir une efficacité bien qu'elle soit transitoire [143, 144]. Il a fait d'ailleurs l'objet d'une étude prospective multicentrique de phase II avec 23 patients.

Le lenalidomide était prescrit à la dose de 25 mg/j de j1 à j21, dans des LPp en première ligne en association avec dexaméthasone en hebdomadaire à 40 mg pendant un cycle de

28 jours. Après quatre cycles les patients étaient orientés vers une autogreffe de CSH ou poursuivaient quatre autres cycles (s'ils n'étaient pas éligibles à l'autogreffe) puis un traitement de maintenance par lenalidomide à la

dose de 10 mg/j 21 jours sur 28. Avec un suivi median de 15 mois, la survie globale et la survie sans evenements, tous groupes confondus, etaient respectivement de 65,2 et 52,1 %. [145]

Dans d'autres études, on a constaté que la thalidomide et le lénalidomide en association avec le Bortezomib ont permis d'augmenter la survie ou au moins assurer une survie comparable à ce dernier [126, 146]. Un rôle particulier pour le lénalidomide et les autres IMiD (immunomodulateurs) pourrait être de maintenir la réponse obtenue après le traitement initial, et pour améliorer l'effet du greffon contre la leucémie après une allo-SCT.[123]

D. Greffe de cellules souches hématopoïétiques:

le pronostic de ces maladies reste sombre malgré l'utilisation des nouvelles thérapeutiques, et il paraît légitime de proposer aux patients éligibles une intensification thérapeutique suivie d'une réinjection de CSH.

1. AutoGreffe de CSH :

Une chimiothérapie à forte dose suivie d'une autogreffe des cellules souches permet d'obtenir une survie globale supérieure chez les patients atteints du myélome multiple et fait désormais partie du standard des soins pour les patients éligibles.

Le rôle de l'autogreffe des cellules souches dans la LP est moins clair. Les essais prospectifs randomisés prospectifs de l'autogreffe des cellules souches n'ont pas inclus de patients atteints de LP.

Des rapports de cas et des séries de cas ont enregistré quelques réponses à long terme à une autogreffe de CSH ou allogreffe de CSH dans la LP [47, 75, 147-150]. Cependant, la plupart de ces données sont basées sur des patients qui ont été traités avec des protocoles d'induction non basés sur le bortézomib.

En raison des mauvais résultats de la chimiothérapie seule chez ces patients, nous proposons une chimiothérapie à forte dose suivie d'une greffe par cellules souches autologues aux patients éligibles atteints de LP. Cette approche suit le traitement d'induction à base de bortézomib comme indiqué ci-dessus. Après une greffe de cellules souches, il faut envisager une forme de thérapie d'entretien pour prévenir les rechutes.

Deux études prospectives de phase 2 ont indiqué que l'ASCT (autogreffe des cellules souches) est capable de prolonger la survie médiane sans progression et la survie globale dans les LP [75, 125]. En outre, plusieurs études rétrospectives récemment publiées, incluant des données de population, ont rapporté une amélioration de la survie médiane sans progression et de la Survie Globale chez les patients traités par ASCT (autogreffe des cellules souches). [123, 124, 126]

Les résultats de ces études sont résumés dans le tableau ci-dessous ; Les études sont réalisées et rapportées au cours des 5 dernières années incluant au moins 20 patients :

Études prospectives	Nb des patients	Protocole thérapeutique	Collection des données	médiane de survie sans progression	Médiane de survie globale	Principaux résultats
Royer et al 2016 French IFM group [75]	40	Ttt d'induction par PAD/VCD suivie d'une HDM/ASCT et soit RIC -ALLO, soit une deuxième HDM/ASCT et maintien par bortézomib/lénalidomide	2010-2013	15.1	36.7	- Il n'a pas été démontré que l'allogreffe améliore la survie par rapport à l'Autogreffe - Bortézomib + dexaméthasone plus cyclophosphamide ou doxorubicine suivi d'une SCT améliore la PFS.
Gang et al 2015 China [151]	33	Bortézomib ou lénalidomide +/- ASCT	2004-2012	12	15	Le MM avec des plasmocytes en circulation a une survie médiocre, même comparable à celle du PCL.
Musto et al 2014 Italian GIMEMA Group [125]	23	Induction par lénalidomide et dexaméthasone suivie d'un ASCT simple ou double	2009-2011	14	28	Le lénalidomide et la dexaméthasone à faible dose induisent un taux de réponse global élevé mais un taux de rechute élevé. La consolidation avec la SCT augmente la PFS et la survie.
Études rétrospectives	Nb des patients	Protocole thérapeutique	Collection des données	médiane de survie sans progression	Médiane de survie globale	Principaux résultats
Jurczyszyn et al 2018 [127], international multicenter study	117	76 % ont reçu un nouveau traitement ; 64 % ont eu une ASCT	2006-2016	Pas de données	23	- De nouveaux traitements induisent de bonnes réponses initiales - L'ASCT prédit une meilleure survie globale.
Katodritou et al 2018 [124], Greek MM Study Group	50	80 % ont reçu de nouveaux traitements, principalement protocoles à base de bortézomib ; 40 % ont subi une ASCT	2000-2016	12	18	-Un traitement à base de bortézomib + ASCT prédit une meilleure survie globale. - Le bortézomib diminue la mortalité précoce

Ganzela et al 2018 [123], Israeli MM Study Group	39	Bortezomib 77%, ImiDs 67%, cyclophosmide 67%, antracycline 26%, mephalan 13%. SCT 49% 1/3 d'entre elles sont allogéniques	2002–2016	Pas de données	15	- Le bortézomib diminue la mortalité précoce - La SCT prédit une meilleure survie globale.
Jung et al 2017 [126], Korean MM Working Party	69	25% de nouveaux agents + ASCT, 12% de chimiothérapie conventionnelle chimiothérapie conventionnelle + ASCT, 36% de nouveaux agents seulement, 27% chimiothérapie conventionnelle seulement	1998–2015	12.2	16.1	- Le traitement avec de nouveaux agents prédit la survie globale - La mortalité précoce est plus faible chez les patients traités par une nouvelle thérapie
Iriuchishima et al 2015 [146], Japanese MM Society	38	64% traités avec vincristine, doxorubicine et dexaméthasone, 34% traités avec de nouveaux traitements ± ASCT/allosCT	2001–2012	Pas de données	34.2	- Les nouveaux agents augmentent significativement La survie globale

PFS : survie sans progression, PAD: bortezomib + adriamycin + dexamethasone

PAD, bortezomib + adriamycin + dexamethasone, HDM: fortes doses de Mélphalan

RIC-ALLO : allogreffe de conditionnement à intensité réduite ; SCT : greffe de CSH, ASCT : autogreffe de CSH, AlloSCT : allogreffe de CSH

Tableau 11: Aperçu des études prospectives et rétrospectives sur le traitement de la leucémie plasmocytaire primaire.

2. Allogreffe de cellule souches :

L'allogreffe, contrairement à l'ASCT, utilise l'effet greffe contre la leucémie et est utilisée pour obtenir la guérison de certaines maladies hématologiques.

Dans une étude rétrospective du Center : International Blood and Marrow Transplant Research, il a été rapporté que l'autogreffe et l'allogreffe semblent toutes deux améliorer la survie, mais que l'autogreffe a montré de meilleurs taux de survie. [143]

Dans l'essai prospectif français, il a également été observé que les patients ayant reçu une autogreffe de cellules souches présentaient en fait une meilleure survie sans progression et un meilleur pronostic vital que les patients ayant reçu une allogreffe. [75, 152]

3. Comparaison entre l'autogreffe et l'allogreffe des CSH

Selon les données publiées récemment l'autogreffe est plus efficace comparée à l'allogreffe. Cependant aucune étude prospective n'a fait de comparaison directe entre les deux méthodes. La plupart du temps, l'allogreffe a été utilisée en combinaison avec l'autogreffe, cette dernière est utilisée pour approfondir la réponse avant l'administration de l'allogreffe avec un conditionnement d'intensité réduite. [75, 123, 125] Les pauvres résultats rapportés avec l'allogreffe pourraient en partie être causés par un biais de sélection lorsque des patients présentant un comportement pathologique particulièrement agressif ont été allotransplantés.

La mortalité élevée liée au traitement est une autre raison de la détérioration des résultats après une allogreffe. Historiquement, cette mortalité a été élevée, mais au cours de la dernière décennie, elle a diminué. Le rôle potentiel de l'allogreffe n'a pas été définitivement tranché. L'effet greffe contre tumeur après la perfusion de lymphocytes du donneur a été documenté dans les cas de MM, mais pourrait être moindre dans la LP. [153, 154]

Le traitement d'entretien post-greffe pourrait améliorer le contrôle de la maladie jusqu'à ce que l'effet de la GVL (effet graft versus leukemia) soit mature, et de plus, le lénalidomide, d'autres IMiD ou l'immunothérapie pourraient renforcer l'effet de la GVL. [155]

Les essais en cours, y compris l'étude européenne sur la LP primaire (EudraCT numéro 2013-005157-75) contribueront à clarifier le rôle de l'allogreffe de CSH dans la LP.

E. Nouveaux traitements et études à venir

1. Le vénétoclax est un inhibiteur de BCL-2 qui a démontré une efficacité remarquable dans le MM, la LLC et d'autres maladies hématologiques abritant la translocation (11;14) [156]. Comme indiqué précédemment, cette translocation particulière est fréquente dans la LP. Dans un rapport de cas récent, le venetoclax a été utilisé en association avec le daratumumab, la dexaméthasone et le bortezomib chez un patient atteint de LP réfractaire à la translocation t(11;14), ce qui a entraîné une réponse rapide et profonde dès le premier cycle de traitement. [157]

2. La pomalidomide est un IMiD de troisième génération qui a montré une bonne réponse et un avantage en termes de survie dans les MM réfractaires [158, 159]. Dans un rapport de cas, un patient atteint de LP avec une rechute du SNC après une allogreffe a été traité avec succès par une irradiation cérébrale et une chimiothérapie intrathécale suivie d'un traitement de maintenance par pomalidomide et dexaméthasone. Au moment de la rédaction du rapport, le patient était toujours en rémission après 18 mois de suivi. [160]

Dans un autre rapport de cas, un patient atteint de LPs a atteint une normalisation des valeurs hématologiques et une diminution significative de la composante M après un traitement de 4 mois associant dexaméthasone à faible dose et pomalidomide.[161]

3. L'Ixazomib est un IP (un inhibiteur du protéasome) de seconde génération utilisé en association avec du lénalidomide et de la dexaméthasone dans le traitement du MM récidivant ou réfractaire [162, 163].L'Ixazomib fait actuellement l'objet d'une étude de phase 1b en tant que traitement d'entretien après une allogreffe de cellules souches (alloSCT) chez des patients atteints de MM à haut risque de rechute, y compris des patients atteints de LPs et de LPp (NCT02504359) [164]. Une étude de phase II en cours à la Mayo Clinic étudie l'efficacité de l'association de l'ixazomib, du pomalidomide et de la dexaméthasone dans le traitement de la LPs ou du MM précédemment traité. (NCT02547662) [165].

4. Le carfilzomib, un autre IP de deuxième génération, associé au lénalidomide et dexaméthasone, est actuellement testé comme traitement d'induction de la LP dans une étude multicentrique européenne (numéro EudraCT 2013-005157-75). Les patients éligibles à la transplantation qui

répondent au traitement sont ensuite traités par autogreffe de csh suivie d'une allogreffe, et maintenus par la suite avec une faible dose de lénalidomide pour augmenter l'effet du GVL (greffon versus leukemia).

5. Le daratumumab est un anticorps anti-CD38 qui a montré, dans plusieurs études, une efficacité impressionnante dans le MM réfractaire et en rechute. Le daratumumab et d'autres anticorps anti-CD38 seront certainement d'un grand intérêt pour l'étude de la LP et de la LPs (NCT03591744) [166].

L'utilisation d'anticorps anti-CD45 est actuellement étudiée pour le myélome à haut risque [167], et d'autres anticorps ciblant les CD75 sont actuellement étudiés pour leur capacité à se lier aux cellules du MM et de la LP [168].

6. Les inhibiteurs de BRAF/MEK sont des composés récemment mis au point. qui sont utilisés avec succès pour le traitement ciblé du mélanome malin [169] et du MM [170]. Les mutations de la voie BRAF sont observées chez environ 5 à 6 % des patients atteints de MM, tandis que les mutations de la voie BRAF sont moins fréquemment observées dans la LP que dans la LPs et le MM.

Le principe de traitement consistant à combiner les inhibiteurs de BRAF et MEK sera une option intéressante dans le traitement des patients atteints de LP ou de LPs mutés par la voie BRAF [170].

7. La thérapie CAR-T est une nouvelle technique passionnante utilisant des cellules T autologues génétiquement modifiées qui sont programmées pour se lier à des antigènes spécifiques sur des cellules cibles. Des résultats encourageants ont été obtenus dans les lymphomes et les leucémies, ainsi que dans le MM [171]. Les données sur le traitement de la LP sont toujours en attente.

Les études sur la vaccination par peptides n'ont jusqu'à présent pas tenu leurs promesses dans le MM. Cependant, des études sont en cours, incluant également des patients atteints de LP [172].



Conduite à tenir



I. CAT DEVANT LA LP :

En raison de la nature agressive de la LPp, un contrôle immédiat de la maladie est justifié pour prévenir les complications liées à la maladie et sa mortalité précoce.

Les patients présentant des plasmocytes circulants détectables par une numération sanguine conventionnelle, même s'ils n'atteignent pas le seuil arbitraire de 20 % doivent être envisagés pour un traitement similaire à celui de la LPp.

Comme il n'y a pas eu aucun essai prospectif randomisé pour le traitement spécifique de la LPp, les recommandations thérapeutiques sont largement basées sur de petites études prospectives et rétrospectives, et sur des données extrapolées d'essais sur le MM.

Il est important de noter que l'inscription aux essais cliniques est fortement encouragée, en particulier ceux intégrant des anticorps monoclonaux (mAb) et également d'autres agents ciblés (par ex, venetoclax).

A. Traitement de 1ère ligne des patients éligibles à l'autogreffe :

1. Traitement d'induction :

Le meilleur protocole thérapeutique d'induction pour la LP n'est pas encore connu et il existe une grande variabilité dans la pratique clinique. Historiquement, les patients atteints de la LP ont eu une survie globale médiocre en utilisant les anciens traitements du myélome multiple. [18, 12, 8]

Les schémas thérapeutiques à base de lénalidomide et de bortézomib utilisés aujourd'hui en première ligne dans le traitement du myélome multiple ont démontré une activité dans la LP. En particulier [75, 125, 143, 173,174] les combinaisons qui incorporent l'inhibiteur du protéasome (bortézomib) peuvent être très actives.

Pour les patients atteints de la LP, nous suggérons un traitement d'induction avec un protocole à base de bortézomib, tel que : VDT-PACE (bortézomib, dexaméthasone, thalidomide, cisplatine, doxorubicine, cyclophosphamide et étoposide), VTD (bortézomib, thalidomide, dexaméthasone), VRD (bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone) ou VCD (bortézomib, cyclophosphamide, dexaméthasone). [175, 176]

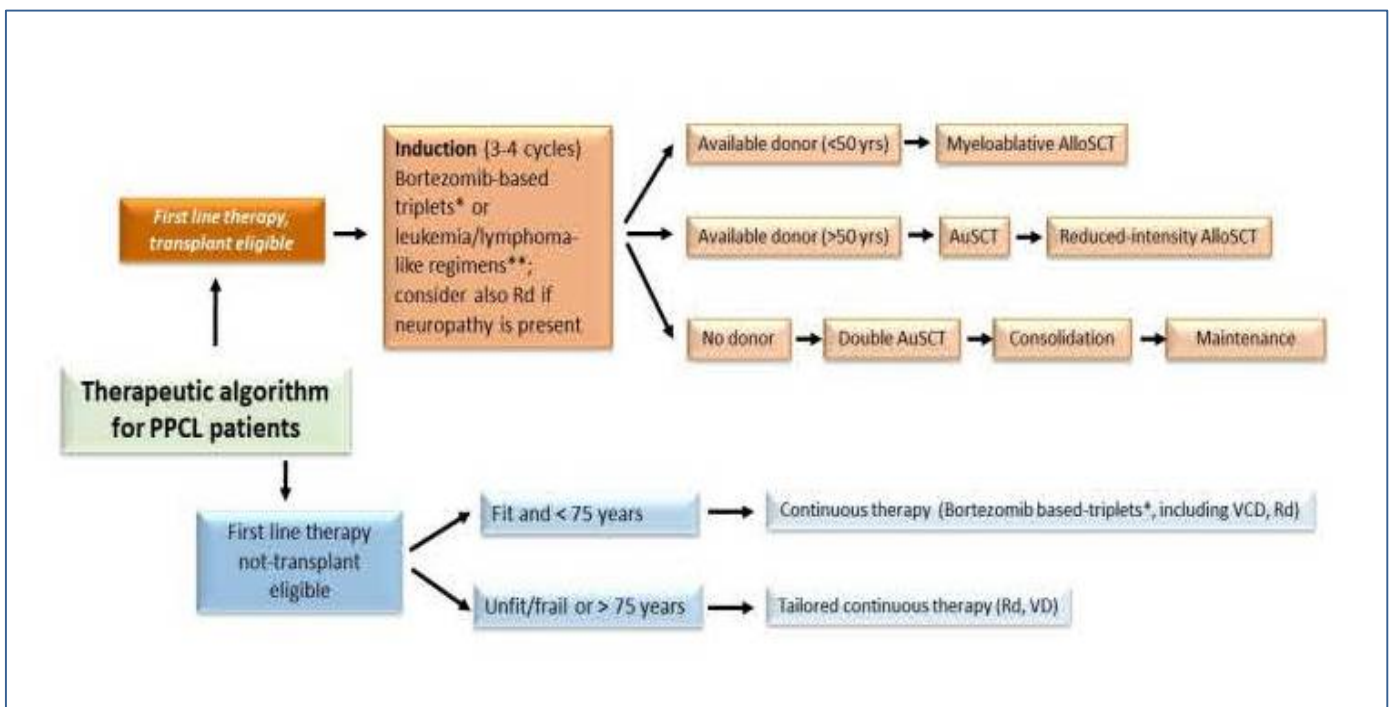


Figure 18: Algorithme de traitement de la leucémie à plasmocyte primaire.

a. Traitements triple à base de Bortézomib :

* **VRD** : bortézomib 1,3 mg/m² iv ou sc. (j 1, 4, 8, 11), légalidomide oral 15 à 25 mg/j, (j 1 à 14), dexaméthasone orale 40 mg (j 1, 8, 15) tous les 21 jours.

VTD ; bortézomib 1,3 mg/m² iv ou sc., (j 1,4, 8, 11), thalidomide oral 50 à 200 mg/j (j 1 à 21), dexaméthasone orale 40 mg/m² (j 1 à 4 et 8 à 11), tous les 21 jours ;

PAD : bortézomib 1,3 mg/m² iv ou sc. (j 1, 4, 8, 11), adriamycine 9 mg/m² en bolus ou en perfusion continue (j 1 à 4), dexaméthasone 40 mg par voie orale (j 1 à 4), tous les 21 jours ;

VCD : cyclophosphamide 500 mg/j (j 1, 8, 15), bortézomib 1,3 mg/m² en sc. (j 1, 8, 15,22), dexaméthasone orale 20 mg (j 1, 8, 15, 22) tous les 28 jours ;

Si présence de neuropathie il faut considérer le protocole Rd

Rd : légalidomide orale 25 mg/j (j 1 à 21), dexaméthasone orale 20-40 mg (j 1, 8, 15 et 22), tous les 28 jours ;

VD : bortézomib 1,3 mg/m² en sc. (j 1, 8, 15, 22), dexaméthasone orale 20 mg (j 1, 8,15, 22), tous les 28 jours.

b. Certains protocoles utilisés dans les leucémies et lymphomes

** **HyperCVAD-VD** : cyclophosphamide hyperfractionné 300 mg/m² q 12 h (j 1 à j 3), doxorubicine 50 mg/m² en perfusion continue (j 1-2), vincristine 2 mg ev (j4 et j11), bortézomib 1,3 mg/m² iv (j 1 et j4), dexaméthasone orale 40 mg/d (j1-j4), tous les 21-28 jours ;

VTD-PACE : bortézomib 1 mg/m² iv (j 1, 4, 8, 11) ; thalidomide oral 200 mg per os (j 4 à j7, 50 mg/j en entretien), dexaméthasone orale 20 mg/j (j 4 à j7, 20 mg une fois par semaine en entretien), cisplatine en perfusion continue 10 mg m²/j (j 4 à j7), doxorubicine 10 mg m²/j (j 4 à j 7), cyclophosphamide 400 mg/m²/j (j4 à j7), étoposide 40 mg/m²/j (j4 à j7), tous les 21-28 jours ; substitution de la thalidomide par du lénalidomide par voie orale (c'est-à-dire 15 mg/j, j7 à i21) peut être envisagée (**VRD-PACE**).

2. Traitement d'entretien et de consolidation

Une dose élevée de melphalan (HDM : High Doses of Melphalan) suivie d'une autogreffe de CSH doit être envisagée chez tous les patients éligibles atteints de LPP qui obtiennent une réponse significative après une courte durée (3-4 cycles) de traitement d'induction. La collecte de PBSC doit atteindre un seuil d'au moins 5×10⁶ CD34+ PBSC/kg, c'est-à-dire en utilisant une dose élevée (2-4 g/m²) de cyclophosphamide plus G-CSF (Facteur de stimulation des colonies de granulocytes) et en ajoutant l'agent mobilisateur plerixafor, si nécessaire. La MHD (200 ou 140 mg/m², selon l'âge et la fonction rénale) reste le régime de conditionnement préférable.

Une deuxième autogreffe doit toujours être envisagée, même chez les patients qui présentent une RC ou même une maladie résiduelle minimale (MRD) négative après la première autogreffe.

En effet, les patients atteints de LPp, indépendamment de la cytogénétique, doivent toujours être considérés comme des sujets à haut risque. Avec une Survie sans progression généralement courte observée après une seule procédure de transplantation. Cela justifie également l'utilisation de thérapies post-transplantation pour améliorer la profondeur de la réponse, maintenir la rémission et, le cas échéant, améliorer la qualité de vie.

Dans la base des données actuellement disponibles, un traitement d'entretien par lénalidomide (le bortézomib pourrait également être envisagé) après une autogreffe devrait être administré à tous les patients atteints de LPp [125, 144, 174].

La recherche d'un donneur approprié doit commencer le plus tôt possible. Les avantages et les risques de l'allogreffe de première intention doivent toutefois être soigneusement discutés avec les candidats potentiels à l'allogreffe.

C'est-à-dire les jeunes patients présentant des conditions cliniques appropriées et répondant au traitement d'induction. Dans ces cas, un régime de conditionnement MAC (myeloablative conditioning) devrait être prévu si l'âge est < 50 ans, tandis qu'une approche RIC (reduced intensity conditioning) ou non myéloablative (NMA), éventuellement précédée d'une autogreffe, peut être envisagée si l'âge est > 50 ans [177, 178].

B. Traitement de 1ère ligne des patients non éligibles à l'autogreffe

Toutes ces approches, cependant, ne sont manifestement pas réalisables chez tous les patients, en particulier chez les sujets âgés et/ou fragiles qui ne sont pas adaptés à des traitements intensifs et prolongés.

Les patients âgés (70-75 ans), mais encore en bonne santé et non éligibles à une transplantation, doivent être soumis à des thérapies continues, de préférence en utilisant le même traitement d'induction à base de Bortézomib employé chez les patients plus jeunes, idéalement jusqu'à ce que la réponse soit maintenue ou qu'il y'a un grand risque de toxicité. VCD (bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone) ou Rd (lénalidomide et dexaméthasone) peuvent être des options alternatives initiales pour les patients plus fragiles, en particulier ceux qui présentent une insuffisance rénale ou des signes de neuropathie, respectivement. [179]

Chez les personnes très âgées et/ou fragiles, les traitements personnalisés (c.-à-d. les associations de deux médicaments lénalidomide ou de Bortézomib plus dexaméthasone à des doses et protocoles ajustés). Doivent être administrés en fonction de leur efficacité et de leur tolérance, dans le but, là encore, de maintenir les patients sous traitement aussi longtemps que possible. [179]

II. TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE A PLASMOCYTE SECONDAIRE :

Pour la LPs ou le traitement de la LP récidivante/réfractaire. , les études sont extrêmement limitées et les patients sont souvent lourdement prétraités. Une étude récente a indiqué une amélioration du pronostic par le traitement avec des protocoles contenant du bortézomib. Selon l'étude, le facteur le plus important est la qualité de la première réponse au traitement.[142].

Une petite étude récente a examiné le traitement de la LPs avec un protocole contenant du bortezomib et du lenalidomide, atteignant une survie sans progression de plus de 27 mois chez 2/9 patients.[180]

La participation aux essais cliniques doit être encouragée si une étude appropriée est disponible, bien que la LPp soit généralement un critère exclusif pour la plupart des études dans le cadre d'une maladie avancée. Une option essentielle consiste à utiliser une combinaison de médicaments actifs dans le MM, en particulier ceux que le patient n'a pas reçus auparavant et auxquels il est réfractaire. Chez les patients qui présentent une réponse profonde et prolongée à un traitement antérieur, un nouveau traitement avec le même schéma thérapeutique peut être envisagé, en particulier si la rechute s'est produite en dehors du traitement [181]

Pour les patients chez qui un traitement à base de RVd a été initialement utilisé ,un traitement à base de carfilzomib peut être déployé en cas de rechute.de même, si le MM progresse et se manifeste comme LPs le traitement à base de carfilzomib peut être déployé dans le meme contexte.

Ce séquençage des stratégies thérapeutiques été récemment validé par les événements de l'essai ENDURANCE comparant le RVd au KRd chez le patient standard atteint de MM nouvellement diagnostiqué, où des résultats équivalents et une toxicité cardiovasculaire, rénale et pulmonaire moindre ont été observés avec le RVd. [182]

Les stratégies de sauvetage utilisant des combinaisons de nouveaux agents incorporant le pomalidomide, le panobinostat, l'elotuzumab, daratumumab, isatuximab, et si nécessaire ixazomib, selinexor, et belantamab mafodotin peuvent toutes être envisagées [163, 183-189]. Les schémas combinés intégrant la chimiothérapie sont également un pilier potentiel dans cette population fréquemment difficile à traiter, et l'utilisation de stéroïdes à forte dose ainsi que d'agents non myélotoxiques tels que la thalidomide peuvent avoir de la valeur dans le cadre de ces approches.[190, 191]

III. CAT DEVANT LA LP EN RECHUTE

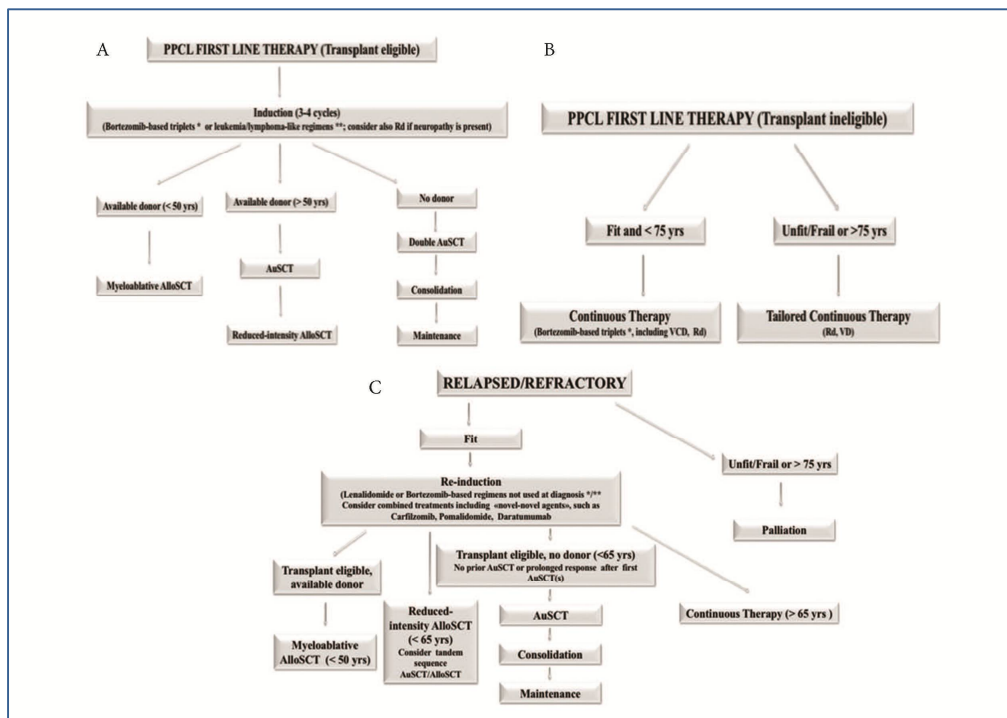


Figure 19: CAT devant la LP en rechute.

Les résultats des patients atteints de LPp récidivants/réfractaires sont extrêmement médiocres. Les thérapies de sauvetage actuelles, même en utilisant de nouveaux médicaments non utilisés au moment du diagnostic, sont parfois efficaces à court terme, mais une rechute rapide reste généralement la règle.

Sur la base des résultats obtenus dans le MM, les combinaisons de lénalidomide ou de pomalidomide plus dexaméthasone avec du carfilzomib ou, alternativement avec des anticorps monoclonaux anti-CD38 (daratumumab) ou anti-SLAMF7 (elotuzumab), administrés en traitement continu, doit être envisagée chez les patients aptes âgés de plus de 65 ans. Pour les patients sans donneur, âgés de moins de 65 ans et en bonne condition physique, qui n'ont pas

reçu d'autogreffe au moment du diagnostic ou qui ont eu une réponse prolongée comme traitement de première intention, une autogreffe suivie d'un traitement d'entretien peut encore être envisagée.

L'allogreffe (MAC si < 50 ans, RIC si < 65 ans, éventuellement précédée d'une GCSU) est recommandée chez les patients en rechute dans de bonnes conditions cliniques, avec un donneur approprié et une maladie sensible après les traitements de sauvetage. [179]

et une maladie sensible après les traitements de sauvetage. Pour les patients très âgés et/ou inaptes présentant une maladie récidivante/réfractaire, la palliation peut être le meilleur choix.

Traitement d'entretien :

La LPp se caractérise par des rémissions courtes et des rechutes précoces. Par conséquent, l'instauration précoce d'un traitement d'entretien et/ou d'une consolidation après une autogreffe de CSH (~60-80 jours) est recommandée pour prévenir la progression de la maladie.

Le traitement d'entretien monothérapeutique semble insuffisant pour maintenir les rémissions dans les LPp, comme le démontre le taux de rechute de 80 %. Survenant après 2 à 12 mois de traitement d'entretien au lénalidomide [131].

Des preuves croissantes indiquent que la consolidation avec un double ou triple traitement peut améliorer les taux de réponse et la survie sans progression dans le MM [138].ce qui pourrait soutenir des stratégies similaires dans les LPp, comme le lénalidomide associé au bortezomib, avec ou sans un anticorps monoclonal.

Le traitement d'entretien après l'allo-greffe est controversé, mais il est raisonnable de l'administrer en attendant le traitement complet du GvM (greffe versus malignité).

Le lénalidomide peut potentialiser la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (GvHD) lorsqu'il est institué tôt après l'allo-SCT, mais il peut être efficace à une dose plus faible. [192, 193] D'autre part, le bortezomib est sûr et réalisable lorsqu'il est administré après une allo-greffe [194], et peut diminuer le risque de GvHD (réaction de la greffe contre l'hôte), en partie en altérant l'activation des cellules T et des cellules présentatrices d'antigènes. [195, 196]

La progression précoce de la LP après une rémission est la norme, même après des réponses profondes. Par conséquent, un traitement d'entretien est nécessaire après l'autogreffe de CSH et après la fin du traitement d'induction chez les patients non éligibles à l'autogreffe. Dans l'étude prospective de Musto et al. le traitement d'entretien a été administré sous forme de lénalidomide à raison de 10 mg/jour par cycles de 28 jours. Pourtant, 50 % des patients ont rechuté dans les 12 mois suivant le début du traitement d'entretien. [131]

Dans l'étude prospective française, le lénalidomide, le bortézomib et la dexaméthasone ont été administrés comme traitement d'entretien. Un seul des sept patients a rechuté pendant la période d'étude ; trois ont dû arrêter le traitement d'entretien en raison d'une cytopénie prolongée [75]. Dans une étude rétrospective japonaise, il a été signalé que les patients ayant reçu un traitement d'entretien par bortézomib, thalidomide ou lénalidomide avaient tendance à avoir une survie globale plus longue, 4,5 ans contre 2,9 ans, bien que le nombre de patients soit trop faible pour que cela soit significatif. [146] Le faible nombre de patients inclus dans les études rend difficile toute conclusion définitive. Cependant, la meilleure stratégie actuelle pour maintenir les patients atteints de LP en rémission semble être l'administration d'une combinaison de bortezomib et de lénalidomide.

Soins de soutien

Pendant l'initiation du traitement, les patients atteints de LPp sont très exposés au risque du syndrome de lyse tumorale en raison d'une charge tumorale élevée et d'un renouvellement cellulaire rapide.

Les précautions contre le syndrome de lyse tumorale doivent être mises en place en instaurant une hydratation adéquate et une prophylaxie par allopurinol ou rasburicase (si le risque est élevé). Pour les patients sous Inhibiteurs de Protéasome (IP) ; une prophylaxie contre la varicelle zoster doit être administrée en même temps.

Les patients doivent recevoir une prophylaxie thromboembolique veineuse lorsqu'ils sont sous les IMiDs (immunomodulateurs).

Bien que les lésions ostéolytiques soient moins fréquentes dans les cas de LPp que dans les cas de MM, tous les patients atteints de LPp doivent être mis sous traitement anti-résorptif (bisphosphonates) ciblant les os par précaution afin de réduire le risque atteintes osseuses. [197]

La prophylaxie intrathécale doit être également être envisagée pour les patients présentant un risque élevé d'infiltration du système nerveux central (SNC) (c'est-à-dire ceux dont le nombre de plasmocytes circulants est élevé) [198]

L'hydratation adéquate afin de préserver la fonction rénale est également essentielle, tout comme plus généralement, la prudence concernant l'augmentation du risque d'infections avec une attention particulière à l'utilisation de facteurs de croissance, à l'administration d'IgIV et à l'administration d'antibiotiques selon les indications cliniques. [197]

Évaluation de la réponse

Les patients doivent être évalués avant chaque cycle de traitement afin de déterminer comment leur maladie répond au traitement.

Des critères de réponse qui intègrent les caractéristiques de réponse utilisées pour la leucémie aiguë et le myélome multiple ont été proposés par l'International Myeloma Working Group (IMWG).

Cette évaluation comprend les éléments suivants :

- Quantification des plasmocytes du sang périphérique par examen morphologique du frottis périphérique
- dosage de la protéine monoclonale (M) dans le sérum et l'urine (SPEP, UPEP)
- Évaluation d'une maladie extramédullaire préalablement identifiée ou suspectée.
- L'évaluation de la moelle osseuse est incorporée pour identifier une très bonne réponse partielle ou une meilleure réponse.
- Le dosage des chaînes légères libres (CLL) et la cytométrie en flux du sang périphérique sont incorporés pour identifier la rémission complète stricte

Contrairement au MM, il n'existe pas de critères spécifiques de réponse au traitement pour la LP, les critères de réponse utilisés dans le MM semblent inadéquats pour évaluer la réponse au traitement de la LP en raison de la de la nature leucémique de la maladie, de l'incidence accrue des formes avec chaînes légères et des formes non sécrétoires, et de l'atteinte extramédullaire.

L'IMWG (international myeloma, work group) a proposé l'inclusion du critère du nombre de plasmocytes dans le sang périphérique (PB PC) et de l'évaluation de l'atteinte extramédullaire (par PET-CT) aux critères standard de biomarqueur et de biopsie osseuse (BM) (tableau ci-dessous) [46].

En cas de Plasmocytes non détectables dans la moelle osseuse et dans le sang périphérique par frottis , la cytométrie en flux doit être utilisée pour mesurer la maladie résiduelle

Catégorie	Dans la moelle osseuse	Dans le sang périphérique	Dans le sérum	Autres
Stricte rémission complète	Plasmocytes < 5 % et CMF négative	CMF négative	Immunofixation sanguine et urinaire négative Rapport kappa/lambda normal	Pas de localisation extra-médullaire
Rémission complète	Plasmocytes < 5 %	Pas de plasmocytes circulants	Immunofixation sanguine et urinaire négative	Pas de localisation extra-médullaire
Très bonne réponse partielle	Plasmocytes < 5 %	Pas de plasmocytes circulants	Diminution ≥ 90 % de l'Ig et protéinurie des 24h < 100 mg	Pas de localisation extra-médullaire
Réponse partielle	Plasmocytes compris entre 5 et 20 %	Plasmocytes circulants entre 1 et 5 %	Diminution > 50 % de l'Ig et protéinurie des 24 h < 200 mg	Diminution > 50 % de la taille des localisations extra-médullaires
Maladie stable	Ne contient ni les critères pour une réponse partielle ni pour une progression			
Maladie évolutive	Augmentation de la plasmocytose médullaire ≥ 10 % ou plasmocytes > 25 %	Plasmocytes circulants > 5 %	Augmentation > 25 % de l'Ig monoclonale ou un taux ≥ 5 g/L Augmentation > 25 % de la protéinurie des 24 h ou un taux ≥ 200 mg/24 h	Hypercalcémie Aggravation des lésions osseuses Augmentation du nombre ou de la taille de lésions extra-médullaires
Rechute	Augmentation de plus de 10 % des plasmocytes	Réapparition de plasmocytes quel que soit le niveau	Réapparition d'une Ig monoclonale sanguine ou urinaire	Localisation extra-médullaire

Tableau 12: critères de réponse de la leucémie plasmocytaire par l'IMWG



Pronostic



Le pronostic de la LCP est pauvre ; historiquement, la survie médiane n'était que de 6 à 11 mois, avec jusqu'à 28 % de décès dans le premier mois suivant le diagnostic [13, 14, 56, 62]. La survie était encore plus courte (deux à sept mois) lorsque la LP (secondaire) survenait dans le contexte d'un myélome multiple réfractaire ou récidivant [14].

Bien qu'encore sous-optimale, la survie globale s'est légèrement améliorée grâce à l'utilisation généralisée des traitements à haute dose par autogreffe de cellules hématopoïétiques (sauvetage) et à la disponibilité de nouveaux agents.

Ceci a été parfaitement illustré dans une analyse d'une étude épidémiologique portant sur 445 patients atteints de LP primaire dans le registre américain SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) a montré une amélioration modeste mais statistiquement significative de la survie globale. qui est passée de 5 mois chez les patients diagnostiqués entre 1973 et 2005, à 12 mois chez ceux diagnostiqués entre 2006 et 2009 [10], après l'introduction des nouveaux agents (thalidomide, lénalidomide et bortézomib) dans le cadre d'un traitement initial [10]. Le bénéfice le plus important a été observé chez les patients plus âgés, chez qui le taux de mortalité précoce a diminué de 26 % à 15 %.

Dans une autre étude multicentrique récente, 117 cas de LP primaire ont été analysés [133]. La plupart des patients avaient reçu des nouveaux agents et la moitié d'entre eux avaient subi une autogreffe de cellules souches (ASCT). Dans cette étude, l'âge (> ou < 60 ans), la numération plaquettaire (> ou < $100 \times 10^9/L$) et les plasmocytes circulants (> ou < à > $20 \times 10^9/L$) se sont révélés être des paramètres pronostiques précieux.

En fonction de leur combinaison, ces paramètres étaient utiles pour fournir un score simple permettant d'identifier les patients présentant des différences significatives entre eux, avec une survie globale allant de 12 à 46 mois.

L'âge, l'hypoalbuminémie, l'hypercalcémie, l'échelle de statut de performance-ECOG, les taux d'acide urique, et l'utilisation d'IMiDs (immunomodulateurs) ont également été récemment rapportés comme ayant une pertinence pronostique dans les LPp [47, 134, 146, 199, 200], ainsi que la numération plaquettaire dans la LPs [201].

Plus récemment, la survie médiane rapportée était d'environ 1 an chez les patients âgés et de 3 ans chez les sujets plus jeunes subissant une transplantation [202].

Il est probable que les raisons des mauvais résultats de la LP soient liées à un taux de prolifération élevé et au fait que les cellules malignes abritent souvent de multiples anomalies cytogénétiques qui sont connues pour être associées au myélome multiple à progression rapide ou à haut risque. Dans une étude rétrospective, les patients atteints de LP présentaient les anomalies à haut risque suivantes [14] :

- Délétion du chromosome 13 par FISH dans 67 à 85 pour cent.
- t(4;14) dans 16 pour cent des cas.
- t(14;16) dans 16 pour cent.
- del17p13 dans 50 à 75 pour cent.

Dans le myélome, l'évaluation du pronostic est basée sur le calcul du score ISS (2005) permettant une stratification du risque à partir de deux paramètres au diagnostic : le taux de la β 2-microglobuline (β 2m) reflétant la masse tumorale et le taux sérique d'albumine (*tableau 1*).

Stades	Critères	Survie globale médiane
Stade I	β 2m < 3,5 mg/L et albumine sérique \geq 35 g/L	62 mois
Stade III	β 2m \geq 5,5 mg/L	29 mois
Stade II	ni I, ni III	44 mois

Tableau 13: classification pronostique ISS (international staging system) 2005.

Le score ISS révisé (2018) intègre quant à lui, la valeur des LDH, et 2 anomalies

cytogénétiques de mauvais pronostic, la del(17p) et la t(4;14) (*tableau 2*) [203].

Stades	Critères
Stade I	β 2m, albumine, LDH normaux, pas de del17p, pas de t(4;14)
Stade III	β 2m \geq 5,5 mg/L et : - soit LDH élevés - soit del17p et/ou t(4;14)
Stade II	ni I, ni III

Tableau 14: Index pronostique international révisé 2018..

Dans une étude rétrospective multicentrique qui a analysé les caractéristiques cliniques et les résultats de 117 patients atteints de LPp [133].

Jurczyszyn et al ont présenté trois prédicteurs indépendants de mauvais pronostic :

Un âge ≥ 60 ans, une numération plaquettaire $\leq 100 \times 10^9/L$ et plasmocytes du sang périphérique $\geq 20 \times 10^9/L$.

La combinaison de ces paramètres forme un indice pronostique de la LP (PCL-PI) qui permet d'identifier les patients dont les résultats sont significativement différents, comme le montrent les taux de survie

aux niveaux de 46, 27 et 12 mois pour ceux présentant 0, 1 ou 2-3 de ces facteurs de risque respectivement ($p < 0,001$).

Les trois variables incluses dans le PCL-PI peuvent être facilement mesurées et sont couramment déterminées lors des diagnostics et donc en comparaison avec les méthodes de cytogénétique ou d'immuno-phénotypage moins accessibles, cet indice peut être un outil utile et simple pour identifier un groupe de patients qui peuvent bénéficier d'un traitement plus agressif [127] (figure 20).

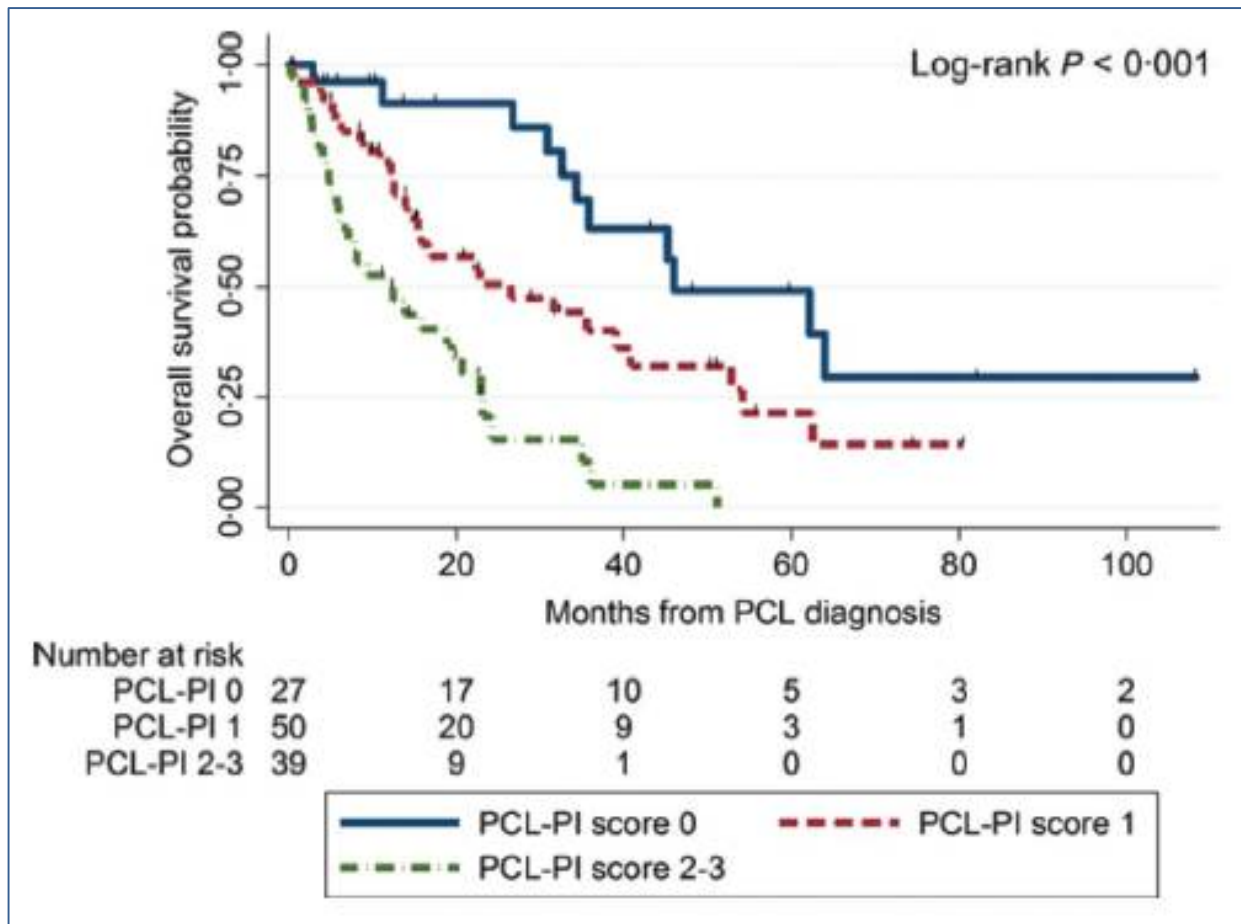


Figure 20: Estimation de la survie globale chez 117 patients atteints de leucémie plasmocytaire primaire

PI : indice pronostique.



Conclusion



La leucémie à plasmocytes (LP) est une variante rare, mais avec une présentation clinique agressive et un mauvais pronostic caractérisée par des niveaux élevés de plasmocytes circulant dans le sang périphérique. La LP peut naître de novo (LP primaire) ou être une transformation leucémique secondaire du myélome multiple (LP secondaire).

Le diagnostic correct du pPCL et du sPCL dépend de la capacité de l'hématopathologiste à reconnaître les plasmocytes circulants sur un frottis de sanguin.

Cette expertise peut varier d'une institution à l'autre, ce qui rend le diagnostic subjectif.

Des techniques et critères uniformes sont nécessaires pour améliorer la capacité de diagnostiquer la LP de manière uniforme.

Le traitement du LCP doit commencer immédiatement après la confirmation du diagnostic . Le traitement d'induction doit commencer le plutot possible après la confirmation du diagnostic, et les meilleures stratégies pour améliorer la survie à long terme sont la chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches ou une transplantation allogénique chez les patients plus jeunes.

En raison de la nature agressive et du taux de mortalité élevé associés à la LP, nous devons mener des études prospectives randomisées multicentriques, pour mieux comprendre les causes et mettre à jour les directives pour un diagnostic précoce et une gestion efficace.

Enfin, des essais cliniques testant les nouveaux agents thérapeutiques chez les patients atteints de LPp et de LPs sont primordiaux, Pour l'amélioration continue des résultats en matière de survie.



Résumés



RESUME :

Titre : leucémie à plasmocyte

Auteur : Mosaab EL AZZOUZI

Mots clés : plasmocytes, leucémie à plasmocyte, Myélome multiple, cytométrie en flux, autogreffe de cellules souches.

La leucémie à plasmocytes (LP) est une variante rare mais agressive du myélome multiple caractérisée par des taux élevés de plasmocytes circulant dans le sang.

La LP peut naître de novo (LP primaire) ou être secondaire d'un MM (LP secondaire).

Les signes et symptômes peuvent inclure ceux observés dans le MM (insuffisance rénale, hypercalcémie, lésions osseuses ...) et dans d'autres leucémies (anémie, thrombocytopénie, infections, hépato-splénomégalie...).

Le diagnostic d'un patient suspect de LP doit inclure un frottis sanguin, une ponction-biopsie de MO, une électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation, et l'électrophorèse des protéines urinaires.

Le diagnostic est posé lorsqu'une population monoclonale de plasmocytes est présente dans le sang périphérique avec un nombre absolu dépassant 2000/ μ L ou 20 % des globules blancs du sang périphérique.

Le pronostic du LP est pauvre et La survie est encore plus courte lorsque la LP survient dans le contexte d'un MM réfractaire ou récidivant.

La survie s'est améliorée avec l'incorporation de nouveaux agents dans les protocoles thérapeutiques.

Il n'y a pas eu d'essais prospectifs randomisés sur le traitement de la LP. Les recommandations sont principalement basées sur des données provenant de petites séries rétrospectives, de rapports de cas et d'extrapolation de données provenant de patients atteints de MM.

En général, on commence par un traitement d'induction suivi d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques lorsque le patient est éligible

Pour les patients atteints de LP, nous suggérons un traitement d'induction à base de bortézomib, tel que VDTPACE.

et Pour les patients candidats à la transplantation, nous suggérons un traitement à haute dose suivi d'une autogreffe après le traitement d'induction.

ABSTRACT :

Title : plasma cell leukemia

Author : Mosaab EL AZZOUZI

Key words : plasma cells , plasma cell leukemia , multiple myeloma , flow cytometry , stem cell autotransplantation.

Plasma cell leukemia (PCL) is a rare, yet aggressive variant of multiple myeloma characterized by high levels of plasma cells circulating in the peripheral blood. PCL can either originate de novo (primary PCL) or as a secondary leukemic transformation of MM (secondary PCL).

Presenting signs and symptoms can include those seen in multiple myeloma (renal dysfunction, hypercalcemia, lytic bone lesions) and in other leukemias (anemia, thrombocytopenia, infections, hepato-splenomegaly).

The diagnostic of a patient with suspected PCL should include a review of the peripheral blood smear, BM aspiration and biopsy, serum protein electrophoresis with immunofixation, and protein electrophoresis of an aliquot from a 24-hour urine collection.

The diagnosis is made when a monoclonal population of plasma cells is present in the peripheral blood with an absolute plasma cell count exceeding 2000/ μ L or 20 percent of the peripheral blood white cells.

The prognosis of PCL is poor, Survival is even shorter when PCL occurs in the context of refractory or relapsing MM .

Survival may have improved with incorporation of new agents into the treatment strategy.

There have been no prospective randomized trials investigating the treatment of PCL. Recommendations are based primarily on data from small retrospective series, case reports, and extrapolation of data from patients with MM.

In general, patients are treated with induction therapy followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) in those who are appropriate candidates for this approach.

For patients with PCL we suggest induction therapy with a bortezomib-based regimen, such as VDTPACE

For patients who are candidates for transplantation, we suggest proceeding after induction therapy to high-dose therapy plus autologous HCT.

ملخص

العنوان : ابيضاض بلازماوي

المؤلف : مصعب الغوزي

الكلمات الرئيسية : خلية البلازما ابيضاض بلازماوي المايلوما المتعددة ، التدفق الخلوي زرع الخلايا الجذعية الذاتية

ابيضاض الدم في خلايا البلازما (PCL) هو نوع نادر ولكنه عدواني من المايلوما المتعددة التي تتميز بمستويات عالية من خلايا البلازما المنتشرة في الدم المحيطي. يمكن أن تنشأ PCL إما de novo (PCL) أو كتحول ثانوي لسرطان الدم للورم النخاعي المتعدد (PCL) الثانوي. يمكن أن يشمل ظهور العلامات والأعراض تلك التي تظهر في المايلوما المتعددة (الخلل الكلوي ، فرط كالسيوم الدم ، آفات العظام التحليلية ،

فقر الدم) وفي اللوكيميا الأخرى (قلة الصفيحات ، الالتهابات ، تضخم الكبد ، تضخم الطحال). يجب أن يتضمن التقييم التشخيصي للمريض المشتبه بإصابته بـ PCL مراجعة لمسحة الدم المحيطية ، وشفط نخاع العظم وخزعة ، ومصل الدم

رحلان كهربائي للبروتين مع التثبيت المناعي ، ورحلان كهربائي للبروتين من مجموعة بول على مدار 24 ساعة. يتم التشخيص عند وجود مجموعة أحادية النسيلة من خلايا البلازما في الدم المحيطي مع تجاوز عدد خلايا البلازما المطلق 2000 / ميكرو لتر أو 20 بالمائة من خلايا الدم البيضاء المحيطية.

إن تشخيص PCL ضعيف ، والبقاء أقصر حتى عندما يحدث PCL في سياق المايلوما المتعددة المنتكسة.

قد يتحسن البقاء على قيد الحياة مع دمج عوامل جديدة في استراتيجية العلاج.

لم تكن هناك تجارب عشوائية مستقبلية تحقق في علاج PCL. تستند التوصيات في المقام الأول على البيانات من سلسلة صغيرة بأثر رجعي واستقراء البيانات من المرضى الذين يعانون من المايلوما المتعددة.

بشكل عام ، يتم علاج المرضى بالعلاج التعريفي متبوعاً بالخلايا المكونة للدم

زرع الخلايا الجذعية في أولئك المرشحين المناسبين لهذا النهج.

أفضل نظام تحريضي لـ PCL غير معروف حتى الآن.

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من PCL ، نقترح العلاج التعريفي بنظام قائم على بورتيزوميب ، مثل

VDTPACE

بالنسبة للمرضى المرشحين للزرع ، نقترح المضي قدماً بعد العلاج التعريفي إلى العلاج بجرعة عالية بالإضافة إلى زرع الخلايا الجذعية الذاتية.



Références



- [1] Épidémiologie des principales hémopathies malignes dans le département de l'isère : incidence et survie ; thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de grenoble
- [2] Bernard J, Lévy J P, Varet B, Claudel JP, Rain JD, Sultan Y. Hématologie. Abrégé. Masson, 9ème ed. Paris ; 1998:352
- [3] www.orsbn.org/publication/bulletin_11.pdf. Mortalité par hémopathies malignes en Basse Normandie. Le Bulletin de l'observatoire régional de la santé de Basse-Normandie numéro 11, Decembre 1997.
- [4] : Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoide tissues (Revised 4th edition).IARC Lyon 2017
- [5] European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias M. Gavriatopoulou et al.
- [6] Gluzinski A, Reichenstein M. Myeloma und leucaemia lymphaticaplasmodocellularis. Wien Klin Wochenschr 1906;12:336-339
- [7] Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. Arch Intern Med. 1974;133:813–8.
- [8] Dimopoulos MA, Palumbo A, Delasalle KB, Alexanian R. Primary plasma cell leukaemia. *Br J Haematol* 1994 ; 88 : 754-9.
- [9] : Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M, *et al.* Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic,DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999 ; 93 : 1032-7.
- [10] Gonsalves WI, Rajkumar SV, Go RS, Dispenzieri A, Gupta V, Singh PP, et al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia:a population-based analysis. *Blood*. 2014;124:907–12.

- [11] SantM, Allemani C, Tereanu C, Angelis RD, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*.2010;116:3724–34.
- [12] García-Sanz R, Orfao A, González M, Taberero MD, Bladé J,Moro MJ, et al. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics.*Blood*. 1999;93:1032–7.
- [13] Ramsingh G, Mehan P, Luo J, Vij R, Morgenstern D. Primary plasma cell leukemia: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis between 1973 and 2004. *Cancer*.2009;115:5734–9.
- [14] Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, Santana-Davila R,Price-Troska T, VanWier SA, et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia*. 2008;22:1044–52.
- [15] Gimsing P, HolmströmMO, Klausen TW, Andersen NF, GregersenH, Abildgaard N, et al. The Danish National Multiple MyelomaRegistry. *Clin Epidemiol*. 2016;25:583–7.
- [16] : Turesson I, Bjorkholm M, Blimark CH, Kristinsson S, Velez R, Landgren O. Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: increased incidence, older patients, and longer survival.*Eur J Haematol*. 2018;101:237–44. <https://doi.org/10.1111/ejh.13083>.
- [17] International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121:749–757.
- [18] Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia.*Leukemia*. 2008;22:1044–1052.

- [19] Alghasham, N., Alnounou, R., Alzahrani, H., & Alsharif, F. (2015). Plasma cell leukemia: Clinicopathologic, immunophenotypic and cytogenetic characteristics of 4 cases. *Hematology/oncology and stem cell therapy*, 8(2), 71-77.
- [20] Primary Plasma Cell Leukemia: Real-World Retrospective Study of 46 Patients From a Single-Center Study in China
- [21] Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2011). *The developing human*. Elsevier Health Sciences.
- [22] Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997–2002. *Cancer Causes Control: CCC*. 2008;19:379–90.
- [23] **Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M, et al.** Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999 ; 93 : 1032-7
- [24] Chiecchio L, Dagrada GP, White HE, et al. Frequent upregulation of MYC in plasma cell leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2009;48:624–636.
- [25] Kraj M, Kopeć-Szlęzak J, Pogłód R, Kruk B. Flow cytometric immunophenotypic characteristics of 36 cases of plasma cell leukemia. *Leuk Res*. 2011;35(2):169-176. doi:10.1016/j.leukres.2010.04.021.
- [26] Vande Broek I, Van de Broek I, Leleu X, et al. Clinical significance of chemokine receptor (CCR1, CCR2 and CXCR4) expression in human myeloma cells: the association with disease activity and survival. *Haematologica*. 2006;91(2):200-206.
- [27] van de Donk NWCJ, Lokhorst HM, Anderson KC, Richardson PG. How I treat plasma cell leukemia. *Blood*. 2012;120(12):2376-2389. doi:10.1182/blood-2012-05-408682.

- [28] VICTOR H. JIMENEZ-ZEPEDA .VIRGINIA J. DOMINGUEZ-MARTINEZ
Plasma cell leukemia: a highly aggressive monoclonal gammopathy with a very poor prognosis. Received: 7 October 2008 / Revised: 27 January 2009 / Accepted: 23 February 2009 / Published online: 27 March 2009. © The Japanese Society of Hematology 2009
- [29] CORRADINI P, INGHIRAMI G, ASTOLFI M, LADETTO M, VOENA C,BALLERINI P, et al. Inactivation of tumor suppressor genes, p53 and Rb1, in plasma cell dyscrasias. *Leukemia* 1994 ; 8 : 758-67
- [30] NERI A, BALDINI L, TRECCA D, CRO L, POLLI E, MAIOLO AT. p53 gene mutations in multiple myeloma are associated with advanced forms of malignancy. *Blood* 1993 ; 81 : 128-35.
- [31] ROMAIN GUIEZE, ANNE-SOPHIE MOREAU, SOPHIE DUPIRE, VALERIE COITEUX, THIERRY FACON, XAVIER LELEU Leucémie à plasmocytes, *Revue hématologie*, vol 11, n°3, mai-juin 2005
- [32] GONZALEZ M, MATEOS MV, GARCIA-SANZ R, BALANZATEGUI A, LOPEZ-PEREZ R, CHILLON MC, et al. De novo methylation of tumor suppressor gene p16/INK4a is a frequent finding in multiple myeloma patients at diagnosis. *Leukemia* 2000 ; 14 : 183-7.
- [33] PUTHIER D, PELLAT-DECEUNYNCK C, BARILLE S, ROBILLARD N, RAPP MJ, JUGE-MORINEAU N, et al. Differential expression of Bcl-2 in human plasma cell disorders according to proliferation status and malignancy. *Leukemia* 1999 ; 13 : 289-94

- [34] NEZHA MESSAOUDI, MOHAMMED CHAKOUR, ABDERRAHIM EL KTAIBI, REDA TAGJDID, ABDELKADER BELMEKKI , MBAREK NAJI
Leucémie à plasmocytes primitive : une forme rare de leucémie et de prolifération plasmocytaire. *Revue Francophone des Laboratoires*, Volume 2009, Issue 416, Supplement 1, November 2009, Pages 7-10
- [35] KALAZS V., PAP T., CSANAKY G. Endothelial cell receptors on leukemic plasma cells leuk. *Res.* , 1989, 13, N°9, 963- 868
- [36] ZHANG XG, BATAILLE R, WIDJENES J, KLEIN B. Interleukin-6 dependence of advanced malignant plasma cell dyscrasias. *Cancer* 1992 ; 69 : 1373-6.
- [37] OHTANI K, NINOMIYA H, HASEGAWA Y, KOBAYASHI T, KOJIMA H, NAGASAWA T, et al. Clinical significance of elevated soluble interleukin-6 receptor levels in the sera of patients with plasma cell dyscrasias. *Br J Haematol* 1995 ; 91 : 116-20
- [38] BATAILLE R, BARLOGIE B, LU ZY, ROSSI JF, LAVABRE-BERTRAND T, BECK T, et al. Biologic effects of anti-interleukin-6 murine monoclonal antibody in advanced multiple myeloma. *Blood* 1995 ; 86 : 685-91.
- [39] KLEIN B, WIJDENES J, ZHANG XG, JOURDAN M, BOIRON JM, BROCHIER J, et al. Murine anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for a patient with plasma cell leukemia. *Blood* 1991 ; 78 : 1198-204.
- [40] CHAUHAN D, KHARBANDA S, OGATA A, URASHIMA M, TEOH G, ROBERTSON M, et al. Interleukin-6 inhibits Fas-induced apoptosis and stress-activated protein kinase activation in multiple myeloma cells. *Blood* 1997 ; 89 : 227-34.

- [41] EYMIN B, GAZZERI S, BRAMBILLA C, BRAMBILLA E. Mdm2 overexpression and p14(ARF) inactivation are two mutually exclusive events in primary human lung tumors. *Oncogene* 2002;21:2750–61.
- [42] HIDESHIMA T, CHAUHAN D, PODAR K, SCHLOSSMAN RL, RICHARDSON P, ANDERSON KC. Novel therapies targeting the myeloma cell and its bone marrow microenvironment. *Semin Oncol* 2001 ; 28 : 607-12.
- [43] MITSIADES CS, MITSIADES N, POULAKI V, SCHLOSSMAN R, AKIYAMA M, CHAUHAN D, et al. Activation of NF-kappaB and upregulation of intracellular anti-apoptotic proteins via the IGF- 1/Akt signaling in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Oncogene* 2002 ; 21 : 5673-83
- [44] MARGARITA MARTINEZ-MOCZYGEMBA, PHD, AND DAVID P. HUSTON, MD HOUSTON, TEX Biology of common receptor–signaling cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF 2003 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology
- [45] Niels W. C. J. van de Donk, Henk M. Lokhorst et al. How I treat plasma cell leukemia. *Blood* 2012 120: 2376-2389
- [46] Fernandez de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2013;27:780–91.
- [47] Pagano L, Valentini CG, De Stefano V, et al. Primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study of 73 patients. *Ann Oncol* 2011; 22:1628.
- [48] Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Clynes M, O’Gorman P. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. *Cancer Growth Metastasis* 2014;7:33–42.

- [49] Primary Plasma Cell Leukemia: Real-World Retrospective Study of 46 Patients From a Single-Center Study in China *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, Vol. 20, No. 10, e652-9^a 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.
- [50] COSTELLO R, SAINTY D, BOUABDALLAH R, FERMAND JP, DELMER A, DIVINE M et al.
- [51] **DAN LIPSKER, PEGGY BOECKLER** Manifestations cutanées associées aux paraprotéines : mécanismes des atteintes cutanées, *Presse Med.* 2007; 36: 1135–40 © 2007 Elsevier Masson SAS .Tous droits réservés.
- [52] S Vincent Rajkumar, MD Section Editor — Plasma Cell Disorders Edward W and Betty Knight Scripps Professor of Medicine Mayo Clinic
- [53] Perez-Andres M, Almeida J, Martin-Ayuso M, *et al.* Clonal plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma and plasma cell leukemia show different expression profiles of molecules involved in the interaction with the immunological bone marrow microenvironment. *Leukemia* 2005 ; 19 : 449-55.
- [54] KOSMO MA, GALE RP. Plasma cell leukemia. *Semin Hematol* 1987 ; 24 : 202-8.
- [55] Bernasconi C, Castelli G, Pagnucco G, Brusamolino E. Plasma cell leukemia: a report on 15 patients. *Eur J Haematol* 1989 ; 51(suppl.) : 76-83.
- [56] Noel P, Kyle RA. Plasma cell leukemia: an evaluation of response to therapy. *Am J Med* 1987; 83:1062.
- [57] Grogan TM, Van Camp B, Kyle RA. Plasma cell neoplasms. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds), IARC Press, Lyon 2001 p.142.

- [58] **Ribourtout B., Zandecki M.** : Plasma cell morphology in multiplemyeloma and related disorders Morphologie plasmocytaire au cours du myélome multiple et des gammopathies monoclonales, *j.morpho.2015.02.001*.
- [59] *International Journal of Current Research, Vol. 08, Issue, 07, pp.34087-34093, July, 2016*
- [60] Gertz MA. Managing plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007; 48:5.
- [61] Pellat-Deceunynck C, Barille S, Jego G, *et al.* The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma. *Leukemia* 1998 ; 12 : 1977-82.
- [62] Avet-Loiseau H, Daviet A, Brigaudeau C, *et al.* Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence in situ hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: a study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergroupe Francophone du Myelome and the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. *Blood* 2001;97:822–5.
- [63] plasma cell leukemia F. Albarracin, R. Fonseca / *Blood Reviews* 25 (2011) 107–112.
- [64] Lloveras E, Granada I, Zamora L, *et al.* Cytogenetic and fluorescence in situ hybridization studies in 60 patients with multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;148:71–6.
- [65] Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, *et al.* Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* 2005;106:2837–40.
- [66] Stott FJ, Bates S, James MC, *et al.* The alternative product from the human CDKN2A locus, p14(ARF), participates in a regulatory feedback loop with p53 and MDM2. *EMBO J* 1998;17:5001–14.

- [67] Chang H, Qi X, Yeung J, Reece D, Xu W, Patterson B. Genetic aberrations including chromosome 1 abnormalities and clinical features of plasma cell leukemia. *Leuk Res.* 2009;33(2):259–62. doi:10.1016/j.leukres.2008.06.027.
- [68] Usmani SZ, Nair B, Qu P, *et al.* Primary plasma cell leukemia: clinical and laboratory presentation, gene-expression profiling and clinical outcome with Total Therapy protocols. *Leukemia* [Internet] 2012 ; Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508408> [cite 1er aout 2012].
- [69] Blimark CH, Turesson I, Genell A, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, *et al.* Collaborative Groups: The Swedish Myeloma Registry. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry (SMR). *Haematologica.* 2017(103):506–13.
- [70] Roman Hájek JJ, Maisnar V, Pour L, Spicka I, Minarík J, *et al.* Realworld outcomes of multiple myeloma: retrospective analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18:e219–40. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.04.003>.
- [71] Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, *et al.* Treatment of multiple myeloma with highrisk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2016;127:2955–62.
- [72] Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy J. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood.* 2005;106:296–303.
- [73] Mosca L, Musto P, Todoerti K, Barbieri M, Agnelli L, Fabris S, *et al.* Genome-wide analysis of primary plasma cell leukemia identifies recurrent imbalances associated with changes in transcriptional profiles. *Am J Hematol.* 2013;88:16–23.

- [74] Egan JB, Shi CX, Tembe W, *et al.* Whole genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution and clonal tides. *Blood* [Internet] 2012 ; Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529291> [cite 30 juil. 2012].
- [75] Royer B, Minvielle S, Diouf M, Roussel M, Karlin L, Hulin C, *et al.* Bortezomib, doxorubicin, cyclophosphamide, dexamethasone induction followed by stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: a prospective phase II study of the Intergroupe Francophone du Myélome. *J Clin Oncol.* 2016;34:2125–32 Major prospective clinical trial investigating the effect of induction treatment with bortezomib and dexamethasone plus doxorubicin or cyclophosphamide followed by stem cell transplantation (SCT) in primary plasma cell leukemia. Allogeneic SCT not shown to improve survival compared to autologous SCT.
- [76] Ahuja HG, Foti A, Bar-Eli M, Cline MJ. The pattern of mutational involvement of RAS genes in human hematologic malignancies determined by DNA amplification and direct sequencing. *Blood* 1990;75:1684–90.
- [77] Bezieau S, Devilder MC, Avet-Loiseau H, *et al.* High incidence of N and K-Ras activating mutations in multiple myeloma and primary plasma cell leukemia at diagnosis. *Hum Mutat* 2001;18:212–24.
- [78] Ortega MM, Faria RM, Shitara ES, *et al.* N-RAS and K-RAS gene mutations in Brazilian patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2006;47:285–9.
- [79] Liang DC, Shih LY, Fu JF, *et al.* K-Ras mutations and N-Ras mutations in childhood acute leukemias with or without mixed-lineage leukemia gene rearrangements. *Cancer* 2006;106:950–6.

- [80] Neri et al, *Exp Rev Hematol* 2016
- [81] Messaoudia N, Chakoura M, El Ktaibib A, Tagjdida R, Belmekkia A, Najia M. Leucémie à plasmocytes primitive: une forme rare de leucémie et de prolifération plasmocytaire. *Rev Franco Lab* 2009; (Supp. No416) : 7-10.
- [82] **Plasma cell leukemia about four cases** Taki Imrani Zineb *et al.*; *Saudi J. Med.*; Vol-2, Iss-3(May, 2017):63-68;
- [83] Case report Plasma cell leukaemia C.G. Braga et al. / *Porto Biomed. J.* 2016;1(2):49–51.
- [84] Drake, M. B. et al. Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. *Haematologica.* 95, 804–809 (2010).
- [85] LETTER TO THE EDITOR Cytogenetic and therapeutic characterization of primary plasma cell leukemia: the IFM experience *Leukemia advance online publication*, 29 July 2011; doi:10.1038/leu.2011.176.
- [86] Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *The Lancet Oncology* 2019. doi:10.1016/S1470-2045(19)30309-2.
- [87] Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the international myeloma working group. *The Lancet Oncology* 2017. doi:10.1016/S1470-2045(17)30189-4.
- [88] Dutoit JC, Verstraete KL. MRI in multiple myeloma: a pictorial review of diagnostic and post-treatment findings. *Insights into Imaging* 2016. doi:10.1007/s13244-016-0492-7.

- [89] Stolzenburg A, Lückcrath K, Samnick S, et al. Prognostic value of [18F] FDG-PET/CT in multiple myeloma patients before and after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2018. doi:10.1007/s00259-018-3997-0.
- [90] Rubini G, Niccoli-Asbella A, Ferrari C, et al. Myeloma bone and extramedullary disease: Role of PET/CT and other whole-body imaging techniques. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2016. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.03.006.
- [91] Horger M, Weisel K, Horger W, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI with apparent diffusion coefficient mapping for early response monitoring in multiple myeloma: preliminary results. *Am. J. Roentgenol.* 2011. doi:10.2214/AJR.10.5979.
- [92] Messiou C, Giles S, Collins DJ, et al. Assessing response of myeloma bone disease with diffusion-weighted MRI. *Br. J. Radiol.* 2012. doi:10.1259/bjr/52759767.
- [93] Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, et al. International myeloma working group recommendations for the treatment of multiple myelomarelated bone disease. *J. Clin. Oncol.* 2013. doi:10.1200/JCO.2012.47.7901.
- [94] Giles SL, Messiou C, Collins DJ, et al. Whole-Body diffusion-weighted MR imaging for assessment of treatment response in myeloma. *Radiology* 2014. doi:10.1148/radiol.13131529.
- [95] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International myeloma working group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 2016. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6.

- [96] Chantry A, Kazmi M, Barrington S, et al. Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma. *Br. J. Haematol.* 2017. doi:10.1111/bjh.14827.
- [97] Rasche L, Schinke C, Alapat D, et al. Functional imaging detects residual disease in mrd-negative multiple myeloma patients who subsequently relapse. *Blood* 2017. doi:10.1182/blood.V130.Suppl_1.4510.4510.
- [98] Rasche L, Alapat D, Kumar M, et al. Combination of flow cytometry and functional imaging for monitoring of residual disease in myeloma. *Leukemia* 2019. doi:10.1038/s41375-018-0329-0.
- [99] Zamagni E, Tacchetti P, Terregna C, et al. M. Multiple myeloma: disease response assessment. *Expert Rev. Hematol.* 2016. doi:10.1080/17474086.2016.1212654.
- [100] Gahrton G, Durie BGM, et al. Multiple Myeloma and Related Disorders. The role of imaging in myeloma. *Arnold* 2004;10:155–63.
- [101] Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, et al. Whole-body dualmodality PET/CT and whole-body MRI for tumour staging in oncology. *JAMA* 2003;290:3199–206.
- [102] : Bauer A, Stabler A, et al. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon. *Cancer* 2002;95(6):1334–5.
- [103] Greipp PR, Durie BGM, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412–20.
- [104] Durie BGM, Waxman AD, et al. Whole Body F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 2002;43:1457–63.
- [105] Management of Primary Plasma Cell Leukemia Remains Challenging Even in the Era of Novel Agents *Chaulagain et al.*

- [106] G. ETIENNE A., M. GRENOUILLET B, C. GHIRINGHELLI A, R.VATAN A, E. LAZARO B, P. GERMAIN A, P. MERCIÉ A, M. LONGY-BOURSIER
Plasmocytome pulmonaire : à propos de deux nouvelles observations et revue de la littérature *La revue de médecine interne* 25 (2004) 591–595
- [107] MARIAKRAJ,RYSZARDPOGLOD,JOANNAKOPEC-SZLEZAK,
BARBARA KRUK, MAGDALENA ŁETOWSKA Plasma cell leukemia:
clinical and immunophenotypic characteristics, treatment and survival
NOWOTWORY *Journal of Oncology* ,2011, volume 61
- [108] LELEU X, JOUET JP, PLANTIER I, ZANDECKI M, LAI JL, MUCHA D, et
al. Isolated neurological relapse following stem cell transplantation in plasma
cell leukemia: a report of two cases. *Leukemia* 1999 ; 13 : 307-9
- [109] KHALID HASSAN, HUMAIRA RIZWAN QAZI, NAGHMI
ASIF,TAHIRAZAFAR Plasma Cell Leukemia case report *Ann. Pak. Inst.
Med. Sci.* 2008; 4(4): 237-239
- [110] DEBNATH D, VALERIO D. Atraumatic rupture of the spleen in adults. *J R
Coll Surg Edinb* 2002;47:437–45.
- [111] R. KIANMANESH A., H.I. AGUIRRE B, F. ENJAUME B,A.VALVERDE
C, O. BRUGIERE D, B.VACHER C, G. BLEICHNER Ruptures non
traumatiques de la rate : trois nouveaux cas et revue de la littérature *Annales
de chirurgie* 128 (2003) 303–309
- [112] KIENZLE G.D., STERN J. , COOPERBERG A. spontaneous rupture of
spleen in primary plasma cell leukemia *clin. Nucl. Ed.*1985, 10, N° 9, 639-641

- [113] S. Manier, X. Leleu . Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Multiple myeloma: Clinical diagnosis and prospect of treatment. Recommendations of the International Myeloma Working Group (IMWG). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* Volume 26, Issue 3, June 2011, Pages 125–136
- [114] Apperley, J. F. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 385, 1447–1459 (2015).
- [115] Diagnosis of Plasma Cell Dyscrasias and Monitoring of Minimal Residual Disease by Multiparametric Flow Cytometry Kah Teong Soh, MS*, Joseph D. Tario Jr, PhD, Paul K. Wallace, PhD.
- [116] Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, et al. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. *Am J Pathol* 1998;152(6):1655–65.
- [117] Sarasquete ME, Garcia-Sanz R, Gonzalez D, et al. Minimal residual disease monitoring in multiple myeloma: a comparison between allelic-specific oligonucleotide real-time quantitative polymerase chain reaction and flow cytometry. *Haematologica* 2005;90(10):1365–72.
- [118] Orfao A, Ortuno F, de Santiago M, et al. Immunophenotyping of acute leukemias and myelodysplastic syndromes. *Cytometry A* 2004;58(1):62–71.
- [119] Vidriales MB, San-Miguel JF, Orfao A, et al. Minimal residual disease monitoring by flow cytometry. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16(4):599–612.
- [120] van Dongen JJ, Lhermitte L, Bottcher S, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia* 2012;26(9):1908–75.

- [121] Foon KA, Todd RF 3rd. Immunologic classification of leukemia and lymphoma. *Blood* 1986;68(1):1–31.
- [122] van Dongen JJ, Adriaansen HJ, Hooijkaas H. Immunophenotyping of leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas. Immunological markers and their CD codes. *Neth J Med* 1988;33(5–6):298–314.
- [123] Paiva B, Almeida J, Perez-Andres M, et al. Utility of flow cytometry immunophenotyping in multiple myeloma and other clonal plasma cell-related disorders. *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78(4):239–52.
- [124] Nadav L, Katz BZ, Baron S, et al. Diverse niches within multiple myeloma bonemarrow aspirates affect plasma cell enumeration. *Br J Haematol* 2006;133(5): 530–2.
- [125] San Miguel JF, Gonzalez M, Gascon A, et al. Immunophenotypic heterogeneity of multiple myeloma: influence on the biology and clinical course of the disease. Castellano-Leones (Spain) Cooperative Group for the Study of Monoclonal Gammopathies. *Br J Haematol* 1991;77(2):185–90.
- [126] Mateo G, Montalban MA, Vidriales MB, et al. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2737–44.
- [127] Mateo Manzanera G, San Miguel Izquierdo JF, Orfao de Matos A. Immunophenotyping of plasma cells in multiple myeloma. *Methods Mol Med* 2005;113:5–24.
- [128] Plasma Cell Leukemia Wilson I. Gonsalves, MD and Shaji K. Kumar, MD.

- [129] Ganzela C, Rouviob O, Avivic I, Hila M, Jarchowskye O, Herzogf K, et al. Primary plasma cell leukemia in the era of novel agents for myeloma – a multicenter retrospective analysis of outcome. *Leuk Res.* 2018;68:9–14 Major retrospective study of the impact of novel drugs in the treatment of primary plasma cell leukemia. Bortezomib decreases early mortality.
- [130] Katodritou E, Terpos E, Delimpasi S, Kotsopoulou M, Michalis E, Vadikolia C, et al. Real-world data on prognosis and outcome of primary plasma cell leukemia in the era of novel agents: a multicenter national study by the Greek Myeloma Study Group. *Blood Cancer J.* 2018;8:31 Major retrospective study of the impact of novel drugs in the treatment of primary plasma cell leukemia. Bortezomib based induction treatment and autologous stem cell transplantation associated to better survival.
- [131] Musto P, Simieon V, Martorelli MC, Petrucci MT, Cascavilla N, Raimondo FD, et al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia. *Leukemia.* 2014;28:222–5 Lenalidomide and low dose dexamethasone induce high overall response rate but early relapse rate is high. Consolidation with SCT increase PFS and OS.
- [132] Jung SH, Lee JJ, Kim K, Suh C, Yoon DH, Min CK, et al. The role of frontline autologous stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study (KMM160). *Oncotarget.* 2017;8:79517–26 Major retrospective study of the impact of novel drugs in the treatment of primary plasma cell leukemia. Treatment with novel agents is associated to diminished early mortality and improved survival.
- [133] Jurczynszyn A, Radocha J, Davila J, Fiala MA, Gozzetti A, et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. *Br J Haematol.* 2018;180:831–9 Largest recent retrospective study of primary plasma cell leukemia. Novel treatments induce good initial responses and autologous stem cell transplantation associated to better overall survival.

- [134] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87:78.
- [135] update on PCL 2020 Author: S Vincent Rajkumar, MD Section Editor: Robert A Kyle, MD Deputy Editor: Rebecca F Connor, MD. <https://www.uptodate.com/contents/plasma-cell-leukemia>
- [136] De Larrea CF, Kyle RA, Durie BGM, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria, and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia*. 2013;27:780–91.
- [137] Le Blanc R, Ahmad I, Terra R, Landais S, Sebag M, Lemieux-Blanchard E, et al. Bortezomib consolidation after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation leads to a high incidence of immunophenotypic complete response in young and/or high-risk multiple myeloma patients. *Blood*. 2016;128:2306.
- [138] Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, Langston A, Heffner LT, Gleason C, et al. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. *Leukemia*. 2014;28:690–3.
- [139] An G, Acharya C, Deng S, Yi S, Xu Y, Qin X, et al. Cytogenetic and clinical marks for defining high-risk myeloma in the context of bortezomib treatment. *Exp Hematol*. 2015;43:168–76.
- [140] D’Arena G, Valentini CG, Pietrantonio G, Guariglia R, Martorelli MC, Mansueto G, et al. Frontline chemotherapy with bortezomib containing combinations improves response rate and survival in primary plasma cell leukemia: a retrospective study from GIMEMA Multiple Myeloma Working Party. *Ann Oncol*. 2012;23:1499–502.

- [141] Pretz J, Medeiros BC. Thalidomide-induced pneumonitis in a patient with plasma cell leukemia: no recurrence with subsequent lenalidomide therapy. *Am J Hematol* 2009 ; 84 : 698-9.
- [142] Katodritou E, Terpos E, Kelaidi C, et al. Treatment with bortezomib-based regimens improves overall response and predicts for survival in patients with primary or secondary plasma cell leukemia: Analysis of the Greek myeloma study group. *Am J Hematol* 2014; 89:145.
- [143] Musto P, Pietrantonio G, Guariglia R, et al. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in relapsed primary plasma cell leukemia. *Leuk Res* 2008 ; 32 : 1637-8.
- [144] Guglielmelli T, Merlini R, Giugliano E, Saglio G. Lenalidomide, melphalan, and prednisone association is an effective salvage therapy in relapsed plasma cell leukaemia. *J Oncol* 2009 ; 2009 : 867380.
- [145] Musto P, D'Auria F, Petrucci MT, Levi A, Cascavilla N, Falcone A. Final results of a phase ii study evaluating lenalidomide in combination with low dose dexamethasone as first line therapy for primary plasma cell leukemia. *Blood ASH Annual Meeting Abstracts* 2011 ; 118 [Abstract 2925].
- [146] Iriuchishima I, Ozaki S, Konishi J, Matsumoto M, Murayama K, Nakamura F, et al. Primary plasma cell leukemia in the era of novel agents: a multicenter study of the Japanese Society of Myeloma. *Acta Haematol.* 2016;135:113–21
Retrospective study of the impact of novel drugs in the treatment of primary plasma cell leukemia. Use of novel drugs associated to better survival.
- [147] Saccaro S, Fonseca R, Veillon DM, et al. Primary plasma cell leukemia: report of 17 new cases treated with autologous or allogeneic stem-cell transplantation and review of the literature. *Am J Hematol* 2005; 78:288.

- [148] Hovenga S, de Wolf JT, Klip H, Vellenga E. Consolidation therapy with autologous stem cell transplantation in plasma cell leukemia after VAD, high-dose cyclophosphamide and EDAP courses: a report of three cases and a review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20:901.
- [149] Mahindra A, Kalaycio ME, Vela-Ojeda J, et al. Hematopoietic cell transplantation for primary plasma cell leukemia: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Leukemia* 2012; 26:1091.
- [150] Nishihori T, Abu Kar SM, Baz R, et al. Therapeutic advances in the treatment of primary plasma cell leukemia: a focus on hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19:1144.
- [151] An G, Qin X, Acharya C, Xu Y, Deng S, Shi L, et al. Multiple myeloma patients with low proportion of circulating plasma cells had similar survival with primary plasma cell leukemia patients. *Ann Hematol.* 2015;94:257–64
Prognostic impact of circulating plasma cells on survival in multiple myeloma patients.
- [152] Royer B, Diouf M, Roussel M, Karlin L, Hulin C, Arnulf B, et al. Long term follow-up of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for primary plasma cell leukemia (pPCL): final results of a prospective study of IFM group. *Blood.* 2016;128:4612.
- [153] Beitinjaneh AM, Saliba R, Bashir Q, Shah N, Parmar S, Hosing C, et al. Durable responses after donor lymphocyte infusion for patients with residual multiple myeloma following nonmyeloablative allogeneic stem cell transplant. *Leuk Lymphoma.* 2012;53:1525–9.

- [154] Gröger M, Gagelmann N, Wolschke C, Von Pein UM, Klyuchnikov E, Christopheit M, et al. Long-term results of prophylactic donor lymphocyte infusions for patients with multiple myeloma after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24:1399–405
- [155] Lioznov M, El-Cheikh J, Hoffmann F, Hildebrandt Y, Ayuk F, Wolschke C, et al. Lenalidomide as salvage therapy after alloSCT for multiple myeloma is effective and leads to an increase of activated NK (NKp44(+)) and T (HLA-DR(+)) cells. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:349–53
- [156] Mihalyova J, Jelinek T, Growkova K, Hrdinka M, Simicek M, Hajek R. Venetoclax: a new wave in hematooncology. *Exp Hematol.* 2018;61:10–25
- [157] Gonsalves WI, Buadi FK, Kumar SK. Combination therapy incorporating Bcl-2 inhibition with Venetoclax for the treatment of refractory primary plasma cell leukemia with t(11;14). *Eur J Haematol.* 2018;100:215–7
- [158] Gueneau P, Chretien ML, Cransac-Miet A, Aho LS, Lafon I, Favennec C, et al. Efficacy, safety, and cost of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2018;100:518–25.
- [159] Miguel JS, Weisel MP, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;14:1055–66.
- [160] Yamashita Y, Tamura S, Oiwa T, Kobata H, Kuriyama K, Mushino T, et al. Successful intrathecal chemotherapy combined with radiotherapy followed by pomalidomide and low-dose dexamethasone maintenance therapy for a primary plasma cell leukemia patient. *Hematol Rep.* 2017;23:28–31.

- [161] Mele G, Coppi MR, Guaragna G, Spina A, Melpignano A. Response to pomalidomide plus fixed low-dose dexamethasone in a case of secondary plasma cell leukaemia. *Leuk Res.* 2016;40: 30–2. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.11.009>.
- [162] Touzeau C, Moreau P. Ixazomib in the management of relapsed multiple myeloma. *Future Oncol.* 2018.
- [163] Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma for the TOURMALINE-MM1 Study Group. *N Engl J Med.* 2016;374:1621–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>.
- [164] Combination Chemotherapy and Donor Stem Cell Transplant Followed by Ixazomib Citrate Maintenance Therapy in Treating Patients With Relapsed High-Risk Multiple Myeloma. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504359?term=NCT02504359.&rank=1>. Accessed 17 Apr 2018
- [165] Pomalidomide, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Treated Multiple Myeloma or Plasma Cell Leukemia. [www.clinicaltrials.gov:NCT02547662](http://www.clinicaltrials.gov/NCT02547662). Accessed 17 Apr 2018
- [166] Daratumumab, Bortezomib, Dexamethasone, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Participants With Plasma Cell Leukemia. [www.clinicaltrials.gov: NCT03591744](http://www.clinicaltrials.gov/NCT03591744). Accessed 23 Apr 2018
- [167] Tuazon SA. A Phase 1 Trial of 90Y-BC8-DOTA (anti-CD45) monoclonal antibody in combination with Fludarabine and TBI as conditioning for Allogenic Peripheral Blood Stem Cell transplant to Treat High Risk Multiple Myeloma. [www.clinicaltrials.gov: NCT01503242](http://www.clinicaltrials.gov/NCT01503242). Accessed 23 Apr 2018

- [168] : Klausz K, Buck M, Krohn S, Burger R, Kellner C, Gramatzki M, et al. CD75s represents a therapeutic target for antibody-based immunotherapy of B cell lymphoma and multiple myeloma. *Blood*. 2017;130:1810.
- [169] Wahid M, Jawed A, Mandal RK, Dar SA, Akhter N, Somvanshi P, et al. Recent developments and obstacles in the treatment of melanoma with BRAF and MEK inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;125:84–8.
- [170] Mey UJM, Renner C, Von Moos R. Vemurafenib in combination with cobimetinib in relapsed and refractory extramedullary multiple myeloma harboring the BRAF V600E mutation. *Hematol Oncol*. 2017;35:890–3.
- [171] Mikkilineni L, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for multiple myeloma. *Blood*. 2017;130:2594–602.
- [172] SVN53–67/M57-KLH Peptide Vaccine in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Receiving Lenalidomide Maintenance Therapy. [www.clinicaltrials.gov:NCT02334865](http://www.clinicaltrials.gov/NCT02334865). Accessed 17 Apr 2018
- [173] Benson DM Jr, Smith MK. Effectiveness of lenalidomide (Revlimid) for the treatment of plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007; 48:1423.
- [174] Mina R, Joseph NS, Kaufman JL, et al. Survival outcomes of patients with primary plasma cell leukemia (pPCL) treated with novel agents. *Cancer* 2019; 125:416.
- [175] Pineda-Roman M, Zangari M, Haessler J, et al. Sustained complete remissions in multiple myeloma linked to bortezomib in total therapy 3: comparison with total therapy 2. *Br J Haematol* 2008;140:625.
- [176] Santamaría CM, Chillón MC, García-Sanz R, et al. Molecular stratification model for prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Blood* 2009; 114:148.

- [177] Lawless S, Iacobelli S, Knelange N, et al. Results of autologous and allogeneic transplantation in patients with primary plasma cell leukemia: a large retrospective analysis of the chronic malignancies working party of the EBMT. *Blood* 2018;132:abstract 3425. * **A large EBMT retrospective registry study on the role of AuSCT and AlloSCT in PPCL.**
- [178] Landsburg DJ, Vogl DT, Plastaras JP et al. Melphalan/total body irradiation conditioned myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with primary plasma cell leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(6):e225-228.
- [179] An update on biology, diagnosis and treatment of primary plasma cell leukemia <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1598258>
- [180] Jimenez-Zepeda VH, Reece DE, Trudel S, Chen C, Tiedemann R, Kukreti V. Lenalidomide (Revlimid), bortezomib (Velcade) and dexamethasone for the treatment of secondary plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:232–5.
- [181] Laubach, J. et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 30,1005–1017 (2016).
- [182] Kumar, S. K. et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 21, 1317–1330 (2020).









- [183] Richardson, P. G. et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 20, 781–794 (2019).
- [184] Popat, R. et al. Bortezomib, thalidomide, dexamethasone, and panobinostat for patients with relapsed multiple myeloma (MUK-six): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol.* 3, e572–e580 (2016).
- [185] Lonial, S. et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 373, 621–631 (2015).
- [186] Lokhorst, H. M. et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 373, 1207–1219 (2015).
- [187] Attal, M. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 394, 2096–2107 (2019).
- [188] Vogl, D. T. et al. Selective inhibition of nuclear export with oral selinexor for treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 36, 859–866 (2018).
- [189] Lonial, S. et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 21, 207–221 (2020).
- [190] Gertz, M. A., Garton, J. P., Greipp, P. R., Witzig, T. E. & Kyle, R. A. A phase II study of high-dose methylprednisolone in refractory or relapsed multiple myeloma. *Leukemia* 9, 2115–2118 (1995).

- [191] Richardson, P. et al. Thalidomide for patients with relapsed multiple myeloma after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: results of an open-label multicenter phase 2 study of efficacy, toxicity, and biological activity. *Mayo Clin. Proc.* 79, 875–882 (2004).
- [192] Kneppers, E. et al. Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 Trial. *Blood* 118, 2413–2419 (2011).
- [193] Alsina, M. et al. Lenalidomide maintenance for high-risk multiple myeloma after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 20, 1183–1189 (2014).
- [194] Green, D. J. et al. Tandem autologous/allogeneic hematopoietic cell transplantation with bortezomib maintenance therapy for high-risk myeloma. *Blood Adv.* 1, 2247–2256 (2017).
- [195] Nencioni, A. et al. Proteasome inhibitor bortezomib modulates TLR4-induced dendritic cell activation. *Blood* 108, 551–558 (2006).
- [196] Blanco, B. et al. Bortezomib induces selective depletion of alloreactive T lymphocytes and decreases the production of Th1 cytokines. *Blood* 107, 3575–3583 (2006).
- [197] A clinical perspective on plasma cell leukemia; current status and future directions Tuazon et al. *Blood Cancer Journal* (2021) 11:23 <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00414-6>
- [198] Paludo J, Painuly U, Kumar S, et al. Myelomatous Involvement of the central nervous system. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16(11):644-654.
- [199] Ganzel C, Rouvio O, Avivi I, et al. Primary plasma cell leukemia in the era of novel agents for myeloma - a multicenter retrospective analysis of outcome. *LeukRes.* 2018;68:9-14.

- [200] 200: Nakaya A, Yagi H, Kaneko H, et al. Retrospective analysis of primary plasma cell leukemia in Kansai Myeloma Forum registry. *Leuk Res Rep.* 2018;10:7-10.
- [201] Jurczynszyn A, Castillo JJ, Avivi I, et al. Secondary plasma cell leukemia: a multicenter retrospective study of 101 patients. *Leuk Lymphoma.* 2018; doi:10.1080/10428194.2018.1473574.
- [202] Musto P. Progress in the treatment of primary plasma cell leukemia. *J Clin Oncol.* 2016;34(18):2082-2084.
- [203] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, *et al.* Revised international staging system for multiple myeloma : a report from International myeloma working group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015 ; 33 : 2863-9.

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.





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 بالجميل الذي يستحقونه.
- ✍ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميريه وشر في جعل 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 مرضائي 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 بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ✍ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 274

سنة : 2021

ابيضاض بلازماوي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرفه

السيد مصعب العزوزي

المزداد في 27 دجنبر 1994 بمكناس

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : خلية البلازما؛ ابيضاض بلازماوي؛ المايلوما المتعددة؛
التدفق الخلوي؛ زرع الخلايا الجذعية الذاتية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد عز العرب مسرار

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد عبد الله دامي

عضو

أستاذ في الكيمياء الحيوية والكيمياء

السيد أنس جعايدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي