

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

**ANNEE: 2012**

**THESE N°: 26**

**LEUCEMIE A PLASMOCYTES**

**A PROPOS DE 3 CAS**

**THESE**

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

**PAR**

**Mlle. FORO CORINE LEILA NADIMI**

*Née le 05 Juin 1988 à Ouagadougou (BURKINA FASO)*

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

**MOTS CLES:** Plasmocytes – Leucémie à plasmocytes – Myélome multiple –  
Immunophénotypage.

**JURY**

**Mme. N. MESSAOUDI**

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

**Mme. M. NAZIH**

Professeur Agrégé d'Hématologie

**Mr. A. BELMEKKI**

Professeur d'Hématologie

**Mr. A. MASRAR**

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**



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

**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

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

**PROFESSEURS :**

**Février, Septembre, Décembre 1973**

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Mars, Avril et Septembre 1980**

3. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie  
Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie  
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie  
7. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation  
10. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

11. Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie  
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
13. Pr. BENSOUDA Mohamed Anatomie  
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*

Pneumo-phtisiologie

17. Pr. BALAFREJ Amina

Pédiatrie

18. Pr. BELLAKHDAR Fouad

Neurochirurgie

19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia

Rhumatologie

20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed\*

Neurochirurgie

22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil

Radiothérapie

23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne

24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

25. Pr. NAJI M'Barek \*

Immuno-Hématologie

26. Pr. SETTAF Abdellatif

Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima

Cardiologie

28. Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Neurologie

30. Pr. IHRAI Hssain \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

31. Pr. IRAQI Ghali

Pneumo-phtisiologie

32. Pr. KZADRI Mohamed

Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali

Radiologie

34. Pr. AMMAR Fanid

Pathologie Chirurgicale

35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE

Gastro-Entérologie

36. Pr. EL FASSY FIGHRI Mohamed Taoufiq

Pneumo-phtisiologie

37. Pr. EL HAITEM Naïma

Cardiologie

38. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*

Chimie-Toxicologie Expertise

39. Pr. EL YAACOUBI Moradh

Traumatologie Orthopédie

40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Gastro-Entérologie

41. Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

42. Pr. OHAYON Victor\*

Médecine Interne

43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

- |                                    |                          |
|------------------------------------|--------------------------|
| 44. Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique    |
| 45. Pr. DAFIRI Rachida             | Radiologie               |
| 46. Pr. FAIK Mohamed               | Urologie                 |
| 47. Pr. HERMAS Mohamed             | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. TOLOUNE Farida*                | Médecine Interne         |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- |   |                          |
|---|--------------------------|
| 49. Pr. ADNAOUI Mohamed                 | Médecine Interne         |
| 50. Pr. AOUNI Mohamed                   | Médecine Interne         |
| 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*               | Radiologie               |
| 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali      | Cardiologie              |
| 53. Pr. CHAD Bouziane                   | Pathologie Chirurgicale  |
| 54. Pr. CHKOFF Rachid                   | Pathologie Chirurgicale  |
| 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH | Pédiatrique              |
| 56. Pr. HACHIM Mohammed*                | Médecine-Interne         |
| 57. Pr. HACHIMI Mohamed                 | Urologie                 |
| 58. Pr. KHARBACH Aïcha                  | Gynécologie -Obstétrique |
| 59. Pr. MANSOURI Fatima                 | Anatomie-Pathologique    |
| 60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda     | Neurologie               |
| 61. Pr. SEDRATI Omar*                   | Dermatologie             |
| 62. Pr. TAZI Saoud Anas                 | Anesthésie Réanimation   |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- |  |  |
|--|--|
| 63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia              | Anatomie-Pathologique                          |
| 64. Pr. ATMANI Mohamed*                  | Anesthésie Réanimation                         |
| 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim               | Anesthésie Réanimation                         |
| 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM         | Néphrologie                                    |
| 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader             | Chirurgie Générale                             |
| 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad            | Hématologie                                    |
| 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif  | Chirurgie Générale                             |
| 70. Pr. BENSOU DA Yahia                  | Pharmacie galénique                            |
| 71. Pr. BERRAHO Amina                    | Ophtalmologie                                  |
| 72. Pr. BEZZAD Rachid                    | Gynécologie Obstétrique                        |
| 73. Pr. CHABRAOUI Layachi                | Biochimie et Chimie                            |
| 74. Pr. CHANA El Houssaine*              | Ophtalmologie                                  |
| 75. Pr. CHERRAH Yahia                    | Pharmacologie                                  |
| 76. Pr. CHOKAIRI Omar                    | Histologie Embryologie                         |
| 77. Pr. FAJRI Ahmed*                     | Psychiatrie                                    |
| 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*          | Chirurgie Générale                             |
| 79. Pr. KHATTAB Mohamed                  | Pédiatrie                                      |
| 80. Pr. NEJMI Maati                      | Anesthésie-Réanimation                         |
| 81. Pr. OUAALINE Mohammed*               | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie                                  |
| 83. Pr. TAOUFIK Jamal                    | Chimie thérapeutique                           |

### Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
85. Pr. BENOUDA Amina
86. Pr. BENSOUA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed\*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss\*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
103. Pr. BENJAAFAR Noureddine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUAD Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi\*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed\*
123. Pr. OULBACHA Said
124. Pr. RHRAB Brahim
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
126. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Cardio- Vasculaire  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire

### Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
128. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
129. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
131. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
134. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
136. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
137. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
138. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
139. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
140. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

### Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
146. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
147. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
148. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
150. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
152. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
153. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
154. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
157. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
159. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

162.	<u>Décembre 1996</u>	
163.	Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
164.	Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
165.	Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
166.	Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
167.	Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
168.	Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
169.	Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
170.	Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
171.	Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
172.	Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
173.	Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
174.	Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
175.	Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
176.	Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

#### Novembre 1997

177.	Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
178.	Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
179.	Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
180.	Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
181.	Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
182.	Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
183.	Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
184.	Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
185.	Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
186.	Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
187.	Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
188.	Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
189.	Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
190.	Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
191.	Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
192.	Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
193.	Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
194.	Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
195.	Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
196.	Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

197.	Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
198.	Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
199.	Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
200.	Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
201.	Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale

- |                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| 202. Pr. ER RIHANI Hassan   | Oncologie Médicale       |
| 203. Pr. EZZAITOUNI Fatima  | Néphrologie              |
| 204. Pr. KABBAJ Najat       | Radiologie               |
| 205. Pr. LAZRAK Khalid ( M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

- |                           |                       |
|---------------------------|-----------------------|
| 206. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie           |
| 207. Pr. KHATOURI ALI*    | Cardiologie           |
| 208. Pr. LABRAIMI Ahmed*  | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

- |   |                          |
|---|--------------------------|
| 209. Pr. ABID Ahmed*                    | Pneumophtisiologie       |
| 210. Pr. AIT OUMAR Hassan               | Pédiatrie                |
| 211. Pr. BENCHERIF My Zahid             | Ophtalmologie            |
| 212. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd | Pédiatrie                |
| 213. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine          | Pneumo-phtisiologie      |
| 214. Pr. CHAOUI Zineb                   | Ophtalmologie            |
| 215. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale       |
| 216. Pr. ECHARRAB El Mahjoub            | Chirurgie Générale       |
| 217. Pr. EL FTOUH Mustapha              | Pneumo-phtisiologie      |
| 218. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*          | Neurochirurgie           |
| 219. Pr. EL OTMANY Azzedine             | Chirurgie Générale       |
| 220. Pr. GHANNAM Rachid                 | Cardiologie              |
| 221. Pr. HAMMANI Lahcen                 | Radiologie               |
| 222. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim          | Anesthésie-Réanimation   |
| 223. Pr. ISMAILI Hassane*               | Traumatologie Orthopédie |
| 224. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss         | Gastro-Entérologie       |
| 225. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*            | Anesthésie-Réanimation   |
| 226. Pr. TACHINANTE Rajae               | Anesthésie-Réanimation   |
| 227. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida           | Médecine Interne         |

Novembre 2000

- |                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| 228. Pr. AIDI Saadia                 | Neurologie                              |
| 229. Pr. AIT OURHROUI Mohamed        | Dermatologie                            |
| 230. Pr. AJANA Fatima Zohra          | Gastro-Entérologie                      |
| 231. Pr. BENAMR Said                 | Chirurgie Générale                      |
| 232. Pr. BENCHEKROUN Nabih           | Ophtalmologie                           |
| 233. Pr. CHERTI Mohammed             | Cardiologie                             |
| 234. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma | Anesthésie-Réanimation                  |
| 235. Pr. EL HASSANI Amine            | Pédiatrie                               |
| 236. Pr. EL IDGHIRI Hassan           | Oto-Rhino-Laryngologie                  |
| 237. Pr. EL KHADER Khalid            | Urologie                                |
| 238. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*      | Rhumatologie                            |
| 239. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan    | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 240. Pr. HSSAIDA Rachid*             | Anesthésie-Réanimation                  |

241. Pr. LACHKAR Azzouz  
 242. Pr. LAHLOU Abdou  
 243. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
 244. Pr. MAHASSINI Najat  
 245. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
 246. Pr. NASSIH Mohamed\*  
 247. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurochirurgie  
 Anatomie Pathologique  
 Pédiatrie  
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
 Neurologie

Décembre 2001

248. Pr. ABABOU Adil  
 249. Pr. AOUAD Aicha  
 250. Pr. BALKHI Hicham\*  
 251. Pr. BELMEKKI Mohammed  
 252. Pr. BENABDELJLIL Maria  
 253. Pr. BENAMAR Loubna  
 254. Pr. BENAMOR Jouda  
 255. Pr. BENELBARHDADI Imane  
 256. Pr. BENNANI Rajae  
 257. Pr. BENOUACHANE Thami  
 258. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
 259. Pr. BERRADA Rachid  
 260. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 261. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 262. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 263. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 264. Pr. CHAT Latifa  
 265. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 266. Pr. DAALI Mustapha\*  
 267. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 268. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
 269. Pr. EL HIJRI Ahmed  
 270. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 271. Pr. EL MADHI Tarik  
 272. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 273. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 274. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 275. Pr. ETTAIR Said  
 276. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 277. Pr. GOURINDA Hassan  
 278. Pr. HRORA Abdelmalek  
 279. Pr. KABBAJ Saad  
 280. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 281. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 282. Pr. LEKEHAL Brahim  
 283. Pr. MAHASSIN Fattouma\*

Anesthésie-Réanimation  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne

- |                                     |                                   |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 284. Pr. MEDARHRI Jalil             | Chirurgie Générale                |
| 285. Pr. MIKDAME Mohammed*          | Hématologie Clinique              |
| 286. Pr. MOHSINE Raouf              | Chirurgie Générale                |
| 287. Pr. NABIL Samira               | Gynécologie Obstétrique           |
| 288. Pr. NOUINI Yassine             | Urologie                          |
| 289. Pr. OUALIM Zouhir*             | Néphrologie                       |
| 290. Pr. SABBAH Farid               | Chirurgie Générale                |
| 291. Pr. SEFIANI Yasser             | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 292. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie                         |
| 293. Pr. TAZI MOUKHA Karim          | Urologie                          |

Décembre 2002

- |   |   |
|---|---|
| 294. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*         | Anatomie Pathologique                   |
| 295. Pr. AMEUR Ahmed *                    | Urologie                                |
| 296. Pr. AMRI Rachida                     | Cardiologie                             |
| 297. Pr. AOURARH Aziz*                    | Gastro-Entérologie                      |
| 298. Pr. BAMOU Youssef *                  | Biochimie-Chimie                        |
| 299. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*             | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 300. Pr. BENBOUAZZA Karima                | Rhumatologie                            |
| 301. Pr. BENZEKRI Laila                   | Dermatologie                            |
| 302. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*               | Gastro-Entérologie                      |
| 303. Pr. BERNOUSSI Zakiya                 | Anatomie Pathologique                   |
| 304. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya          | Psychiatrie                             |
| 305. Pr. CHOHO Abdelkrim *                | Chirurgie Générale                      |
| 306. Pr. CHKIRATE Bouchra                 | Pédiatrie                               |
| 307. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique                   |
| 308. Pr. EL ALJ Haj Ahmed                 | Urologie                                |
| 309. Pr. EL BARNOUSSI Leila               | Gynécologie Obstétrique                 |
| 310. Pr. EL HAOURI Mohamed *              | Dermatologie                            |
| 311. Pr. EL MANSARI Omar*                 | Chirurgie Générale                      |
| 312. Pr. ES-SADEL Abdelhamid              | Chirurgie Générale                      |
| 313. Pr. FILALI ADIB Abdelhai             | Gynécologie Obstétrique                 |
| 314. Pr. HADDOUR Leila                    | Cardiologie                             |
| 315. Pr. HAJJI Zakia                      | Ophtalmologie                           |
| 316. Pr. IKEN Ali                         | Urologie                                |
| 317. Pr. ISMAEL Farid                     | Traumatologie Orthopédie                |
| 318. Pr. JAAFAR Abdeloïhab*               | Traumatologie Orthopédie                |
| 319. Pr. KRIOULE Yamina                   | Pédiatrie                               |
| 320. Pr. LAGHMARI Mina                    | Ophtalmologie                           |
| 321. Pr. MABROUK Hfid*                    | Traumatologie Orthopédie                |
| 322. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*          | Gynécologie Obstétrique                 |
| 323. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*          | Cardiologie                             |
| 324. Pr. MOUSTAINE My Rachid              | Traumatologie Orthopédie                |
| 325. Pr. NAITLHO Abdelhamid*              | Médecine Interne                        |
| 326. Pr. OUJILAL Abdelilah                | Oto-Rhino-Laryngologie                  |

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| 327. Pr. RACHID Khalid *               | Traumatologie Orthopédie |
| 328. Pr. RAISS Mohamed                 | Chirurgie Générale       |
| 329. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumophtisiologie       |
| 330. Pr. RHOU Hakima                   | Néphrologie              |
| 331. Pr. SIAH Samir *                  | Anesthésie Réanimation   |
| 332. Pr. THIMOU Amal                   | Pédiatrie                |
| 333. Pr. ZENTAR Aziz*                  | Chirurgie Générale       |
| 334. Pr. ZRARA Ibtisam*                | Anatomie Pathologique    |

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### Janvier 2004

- |                                  |   |
|----------------------------------|---|
| 335. Pr. ABDELLEH El Hassan      | Ophtalmologie                             |
| 336. Pr. AMRANI Mariam           | Anatomie Pathologique                     |
| 337. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas | Oto-Rhino-Laryngologie                    |
| 338. Pr. BENKIRANE Ahmed*        | Gastro-Entérologie                        |
| 339. Pr. BENRAMDANE Larbi*       | Chimie Analytique                         |
| 340. Pr. BOUGHALEM Mohamed*      | Anesthésie Réanimation                    |
| 341. Pr. BOULAADAS Malik         | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 342. Pr. BOURAZZA Ahmed*         | Neurologie                                |
| 343. Pr. CHAGAR Belkacem*        | Traumatologie Orthopédie                  |
| 344. Pr. CHERRADI Nadia          | Anatomie Pathologique                     |
| 345. Pr. EL FENNI Jamal*         | Radiologie                                |
| 346. Pr. EL HANCHI ZAKI          | Gynécologie Obstétrique                   |
| 347. Pr. EL KHORASSANI Mohamed   | Pédiatrie                                 |
| 348. Pr. EL YOUNASSI Badreddine* | Cardiologie                               |
| 349. Pr. HACHI Hafid             | Chirurgie Générale                        |
| 350. Pr. JABOUIRIK Fatima        | Pédiatrie                                 |
| 351. Pr. KARMANE Abdelouahed     | Ophtalmologie                             |
| 352. Pr. KHABOUZE Samira         | Gynécologie Obstétrique                   |
| 353. Pr. KHARMAZ Mohamed         | Traumatologie Orthopédie                  |
| 354. Pr. LEZREK Mohammed*        | Urologie                                  |
| 355. Pr. MOUGHIL Said            | Chirurgie Cardio-Vasculaire               |
| 356. Pr. NAOUMI Asmae*           | Ophtalmologie                             |
| 357. Pr. SAADI Nozha             | Gynécologie Obstétrique                   |
| 358. Pr. SASSENOU ISMAIL*        | Gastro-Entérologie                        |
| 359. Pr. TARIB Abdelilah*        | Pharmacie Clinique                        |
| 360. Pr. TIJAMI Fouad            | Chirurgie Générale                        |
| 361. Pr. ZARZUR Jamila           | Cardiologie                               |

#### 362. Janvier 2005

- |                                |                                    |
|--------------------------------|------------------------------------|
| 363. Pr. ABBASSI Abdellah      | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 364. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale                 |
| 365. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid   | Microbiologie                      |

366. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
367. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
368. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
369. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
370. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
371. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
372. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
373. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
374. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
375. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
376. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
377. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
378. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
379. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
380. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
381. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
382. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
383. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
384. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
385. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
386. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
387. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
388. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
389. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
390. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
391. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie

439. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 442. Pr. JROUNDI Laila  
 443. Pr. KARMOUNI Tariq  
 444. Pr. KILI Amina  
 445. Pr. KISRA Hassan  
 446. Pr. KISRA Mounir  
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saida\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

#### Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 463. Pr. TOUATI Zakia  
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 466. Pr. SELKANE Chakir \*  
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 469. Pr. EL ABSI Mohamed  
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 473. Pr. GHARIB Noureddine  
 474. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 475. Pr. ISMAILI Nadia  
 476. Pr. MASRAR Azlarab  
 477. Pr. RABHI Monsef \*  
 478. Pr. MRABET Mustapha \*  
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine \*

Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie plastique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine interne  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Microbiologie

480. Pr. SEFFAR Myriame  
 481. Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 482. Pr. MRANI Saad \*  
 483. Pr. GANA Rachid  
 484. Pr. ICHOU Mohamed \*  
 485. Pr. TACHFOUTI Samira  
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 487. Pr. MELLAL Zakaria  
 488. Pr. AMMAR Haddou \*  
 489. Pr. AOUI Sarra  
 490. Pr. TLIGUI Houssain  
 491. Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 492. Pr. ACHACHI Leila  
 493. Pr. MARC Karima  
 494. Pr. BENZIANE Hamid \*  
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 496. Pr. EL OMARI Fatima  
 497. Pr. MAHI Mohamed \*  
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 499. Pr. KEBDANI Tayeb  
 500. Pr. SIFAT Hassan \*  
 501. Pr. HADADI Khalid \*  
 502. Pr. ABIDI Khalid  
 503. Pr. MADANI Naoufel  
 504. Pr. TANANE Mansour \*  
 505. Pr. AMHAJJI Larbi \*

Microbiologie  
 Microbiologie  
 Virologie  
 Neuro chirurgie  
 Oncologie médicale  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pharmacie clinique  
 Pharmacie galénique  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Réanimation médicale  
 Réanimation médicale  
 Traumatologie orthopédie  
 Traumatologie orthopédie

### Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. AZENDOUR Hicham \*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*

Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie  
 Cardiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Dermatologie  
 Gastro-entérologie  
 Gynécologie obstétrique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie biologique

Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-ptisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

#### Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

## **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

### *PROFESSEURS*

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

*\* Enseignants Militaires*

# Dédicaces





## Au SEIGNEUR DIEU

*« Tout ce qui existe dans le ciel et sur la terre a été crée par ta puissance céleste »*

*Mon DIEU , c'est grâce à toi, si j'ai perservé dans mes études. Par ta main puissante et bienveillante tu m'as toujours soutenu, sans toi jamais je n'aurais espéré être Docteur en pharmacie. De tout mon cœur je te dis merci et je loue ton nom. A toi DIEU tout puissant tout honneur et toute gloire pour les siècles des siècles. Amen !*





## *A MES PARENTS*

*Vous avez été pour moi tout au long de mes études et de ma vie le plus grand symbole d'amour, de soutien, de dévouement et de bonté. Papa ta générosité et ta bienveillance à mon égard sont pour moi d'un soutien infini. Maman tes prières et tes conseils sont pour moi une source intarissable de reconfort.*

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer toute ma gratitude et le respect que j'ai pour vous.*

*Je vous aime tellement, et je vous suis infiniment reconnaissante pour tous les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être.*

*Veillez trouver dans ce travail le fruit de tous vos sacrifices et mon profond amour, j'espère durant toute mon existence, ne jamais vous décevoir, ni trahir votre confiance.*

*Que le SEIGNEUR DIEU, vous protège et veille sur vous à jamais.*

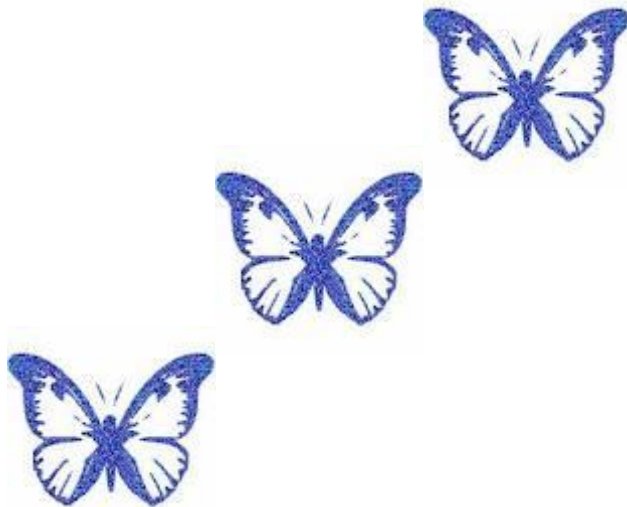
*Je vous aime.*





## *A MON FRÈRE LIONEL*

*Les mots me manquent pour te dire à quel point je te suis reconnaissante. Tu n'as jamais cessé de me soutenir, de me conseiller et de m'encourager à persévérer. Vois en ce travail que je te dédie tout mon amour et toute mon éternelle gratitude. Puisse DIEU veiller sur toi, te protéger et faire de ta vie entière un long chemin de sérénité, de santé, de prospérité, de bonheur en abondance et de succès.*





*A mes frères et sœurs THIERRY,  
ISABELLE, IVAN, KEVIN, BIBIANE FORO*

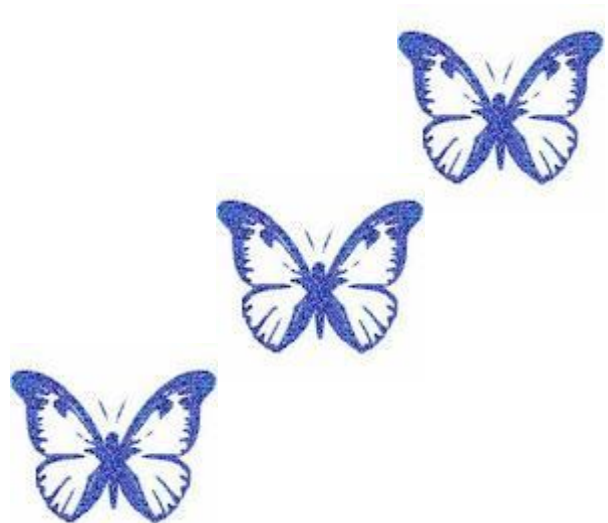
*A ma tante DARGA*

*DJENEBA ANITA*

*Je te suis infiniment reconnaissante pour tout ce que tu as fais pour moi, tu as  
une place spéciale dans mon cœur et je te dédie ce travail.*

*A mes très chères amies Mireille COULIBALY, Raissa  
KOBIANE*

*L'amitié est tellement sacrée, et vous avoir pour amies est si précieux pour moi.  
Les filles je vous dédie ce travail en vous souhaitant tout le bonheur du monde.*





*A tous mes promotionnaires étranger et marocain à la faculté de médecine et de pharmacie.*

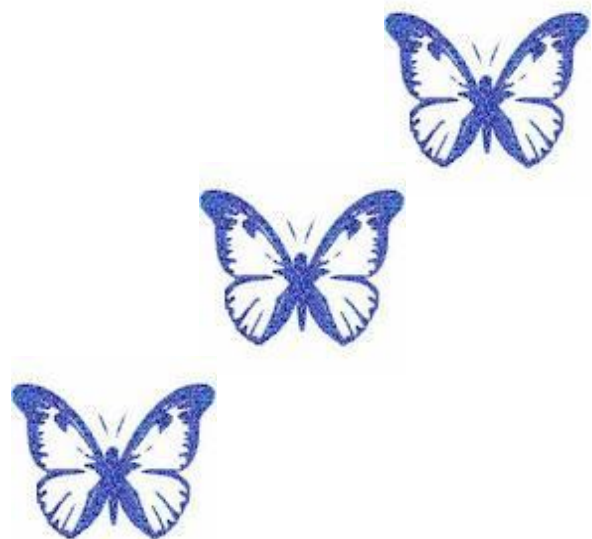
*Etre à vous côté pour mener mes études a été un véritable plaisir, je vous dédie ce travail, à travers lequel je vous montre ma reconnaissance, en particulier à KABORE Bénéwendé Jean Luc, KONATE Boureima et NIYOMWUNGÈRE Alexis merci infiniment pour votre participation à l'élaboration de ce travail, je vous souhaite un avenir radieux.*

*A toute la chorale sainte thérèse de l'enfant Jésus de la cathédrale de Rabat*

*A tous mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines*

*Je vous dédie ce travail en vous souhaitant tout le bonheur du monde, en particulier à ma cousine KADSONDO Didi.*

*A mon très cher ami HARAOUI Mehdi*





**A l'équipe des prêtres de la cathédrale de  
Rabat**

**A mes toutes mes compatriotes et amies à la cité  
internationale**

**A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.**

**A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à  
l'élaboration de ce travail**

*Voyez dans ce travail ma reconnaissance, que DIEU vous protège et vous  
bénisse ; particulièrement le Docteur DERFOUFI Omar je vous remercie  
infiniment pour votre contribution à l'élaboration de cette thèse, à travers les  
images des plasmocytes pathologiques.*



# Remerciements



*A notre maître et président de thèse Madame  
Nezha MESSAOUDI*

*Professeur agrégé d'hématologie biologique*

*C'est un immense honneur et un privilège de vous avoir comme  
président de jury pour juger notre modeste travail.*

*Vos compétences scientifiques et surtout vos qualités humaines  
ont suscité en nous une profonde admiration.*

*Veillez trouver ici, l'expression sincère de notre respect et le  
témoignage de notre profonde considération.*

*Puisse ce travail être le témoignage de l'expression de mes  
sincères remerciements et ma gratitude respectueuse.*



*A notre maître et rapporteur de thèse Madame  
Mouna NAZIH*

*Professeur agrégé d'hématologie*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous avez fait en  
dirigeant ce travail.*

*Sans vos corrections et vos conseils minutieux, ce travail  
n'aurait pu aboutir.*

*Votre amabilité, votre gentillesse, votre sérieux, votre  
compétence, et surtout vos qualités humaines et professionnelles  
nous inspirent une très grande admiration et un profond respect.*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude et  
ma respectueuse considération.*



*A notre professeur et juge de thèse Monsieur  
Abdelkader BELMEKKI  
Professeur d'Hématologie*

*C'est pour nous un grand plaisir de vous compter parmi le jury de  
notre thèse.*

*Nous tenons à vous témoigner notre profonde reconnaissance  
pour avoir aimablement accepté de juger ce travail.*

*Veillez accepter ici, cher maître, l'assurance de notre estime et  
notre profond respect*



*A notre professeur et juge de thèse Monsieur  
Azlarab MASRAR*

*Professeur agrégé d'hématologie biologique*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec  
laquelle vous avez bien voulu siéger parmi notre jury de thèse.*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre  
travail.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre  
reconnaissance et de nos sincères remerciements.*



## LISTE DES FIGURES

Figure N°	Titre	Page
1	<b>Frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa montrant un plasmocyte</b>	4
2	<b>Plasmocyte en microcopie électronique</b>	6
3	<b>Frottis médullaire montrant un plasmocyte flammé</b>	8
4	<b>Frottis médullaire montrant un plasmocyte flammé avec corps de Russel</b>	9
5	<b>Frottis médullaire montrant une cellule de Mott</b>	10
6	<b>Frottis médullaire montrant un plasmocyte binucléé</b>	11
7	<b>Frottis médullaire montrant plasmocyte binucléé et une cellule de Mott</b>	12
8	<b>Frottis médullaire montrant un plasmocyte à trois noyaux</b>	13
9	<b>Stade de différenciation de lymphocytes B</b>	14
10	<b>Activation et différenciation de lymphocytes B en plasmocytes</b>	18
11	<b>Localisation cutanée au cours d'une leucémie à plasmocyte sous forme d'un nodule ulcéré</b>	32

<b>12</b>	<b>Globules rouges en rouleaux</b>	<b>38</b>
<b>13</b>	<b>Cellules néoplasiques en rouleaux</b>	<b>39</b>
<b>14</b>	<b>Lymphome gastrique. Aspect macroscopique pièce opératoire (Dr Izard, Hôpital de Tarbes)</b>	<b>52</b>
<b>15A</b>	<b>Frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa (objectif 100)</b>	<b>70</b>
<b>15B</b>	<b>Plasmocyte dystrophique</b>	<b>70</b>
<b>15C</b>	<b>Frottis de la moelle osseuse coloré au May-Grünwald-Giemsa (objectif 100)</b>	<b>70</b>
<b>16A</b>	<b>Electrophorèse de protéines sériques montrant un pic au niveau de la zone des <math>\gamma</math>-globulines</b>	<b>71</b>
<b>16B</b>	<b>Immunofixation confirmant la présence d'une Ig monoclonale type IgG Kappa</b>	<b>71</b>

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	<b>Classification proposée par l’OMS des hémopathies lymphoïdes B</b>	<b>19</b>
<b>2</b>	<b>Fréquence de la leucémie à plasmocytes chez le sexe mâle par rapport au sexe féminin</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>Anomalies génétiques dans la leucémie à plasmocytes</b>	<b>47</b>
<b>4</b>	<b>Gène p53 dans la leucémie à plasmocytes</b>	<b>50</b>
<b>5</b>	<b>Données de l’hémogramme des 3 patients</b>	<b>54</b>
<b>6</b>	<b>Efficacité des nouvelles drogues dans le traitement de la leucémie à plasmocytes primitive</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>Dosage pondéral des immunoglobulines sériques du premier patient</b>	<b>64</b>
<b>8</b>	<b>Dosage pondéral des immunoglobulines sériques du second patient</b>	<b>67</b>
<b>9</b>	<b>Données biologiques des trois patients</b>	<b>72</b>
<b>10</b>	<b>Caractéristiques biologiques et cliniques de cas de leucémie à plasmocytes et de myélome multiple</b>	<b>77</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ACC</b>	: Anticoagulant circulant
<b>ADN</b>	: Acide désoxuribonucléïque
<b>ALK</b>	: Anaplastic lymphoma kinase
<b>APO</b>	: Apoprotéine
<b>AuSCT</b>	: Auto stem cells transplantation
<b>BCL2</b>	: B cell lymphoma 2
<b>CALLA</b>	: Common acute lymphoblastic leukemia /lymphoma antigene
<b>CCMH</b>	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
<b>CD</b>	: Cluster of differentiation
<b>CHU</b>	: Centre hospitalier universitaire
<b>CIBMTR</b>	: Center for international blood and marrow transplant research
<b>CMH</b>	: Complexe majeur d'histocompatibilité
<b>EBMT</b>	: European group for blood and marrow transplantation
<b>EDTA</b>	: Acide éthylène diamine tétraacétique
<b>EPP</b>	: Electrophorèse des protides
<b>FISH</b>	: Fluorescent in situ hybridization
<b>GEP</b>	: Gene expression programming

<b>GM-CSF</b>	: Granulocyte macrophage colony stimulating factor
<b>GMSI</b>	: Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
<b>HHV</b>	: Human herpes virus
<b>HLA</b>	: Human leucocyte antigen
<b>IF</b>	: Immunofixation
<b>IG</b>	: Immunoglobuline
<b>IGF</b>	: Insulin growth factor
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>LB</b>	: Lymphocytes B
<b>LCP</b>	: Leucémie à plasmocytes
<b>LCP-p</b>	: Leucémie à plasmocytes primitive
<b>LCP-s</b>	: Leucémie à plasmocytes secondaire
<b>LDH</b>	: Lactate déshydrogénase
<b>LNH</b>	: Lymphome non hodgkinien
<b>LT</b>	: Lymphocyte T
<b>MALT</b>	: Mucosa associated lymphoid tissue
<b>MDM2</b>	: Murine Double Minute 2
<b>MGG</b>	: May-Grünwald-Giemsa
<b>MM</b>	: Myélome multiple
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé

<b>P</b>	: Plasmocyte
<b>PFS</b>	: Progression free survival
<b>PKC</b>	: Protéine kinase C
<b>REAL</b>	: Revised european american lymphoma classification
<b>RNTR</b>	: Rupture non traumatique de la rate
<b>TCMH</b>	: Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
<b>TNF</b>	: Tumeur necrosis factor
<b>TRAIL</b>	: Tumeur necrosis factor related apoptosis inducing ligand
<b>VEGF</b>	: Vascular endothelial growth factor
<b>VGM</b>	: Volume globulaire moyen
<b>VS</b>	: Vitesse de sédimentation

INTRODUCTION.....	1
Première partie: Données générales sur les néoplasies plasmocytaires .....	2
I- Rappel sur les plasmocytes .....	3
A- Morphologie du plasmocyte mature .....	3
1- Aspect sur frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa (MGG).....	3
2- Aspect du plasmocyte au microscope électronique .....	5
3- Aspect du plasmocyte en pathologie.....	7
B- Ontogenèse et marqueurs de différenciation.....	14
1- Précurseurs plasmocytaires .....	14
a- Différenciation initiale .....	15
b- Etape ultérieure dépendante de l'antigène.....	15
2- Marqueurs membranaires .....	15
C- Fonctions :.....	17
II- Classification des néoplasies plasmocytaires .....	19
Deuxième partie: La leucémie à plasmocytes.....	21
I- Données de la littérature .....	22
A- Historique.....	22
B- Cadre nosologique de la leucémie à plasmocytes .....	23
C- Epidémiologie.....	24
1- Incidence.....	24
2- Sexe.....	24
3- Age .....	25
4- Race.....	25

5-	Facteurs prédisposants.....	26
D-	Physiopathologie .....	27
1-	Anomalies moléculaires .....	27
2-	Rôle du stroma médullaire et du microenvironnement.....	28
E-	Circonstances de découverte .....	30
F-	Signes cliniques : .....	30
1-	Signes cliniques en cas de leucémies à plasmocytes primitives.....	30
a-	Signes d'insuffisance médullaire .....	30
b-	Syndrome tumoral.....	31
c-	Manifestations cutanées .....	31
d-	Les signes buccaux.....	33
e-	La symptomatologie osseuse clinique et radiologique.....	33
2-	Signes cliniques en cas de leucémies à plasmocytes secondaires .....	33
G-	Complications.....	34
1-	Envahissement viscéral rapide.....	34
2-	Autres complications.....	35
H-	Diagnostic biologique .....	36
1-	Données hématologiques.....	36
a-	Hémogramme + Frottis sanguin .....	36
b-	Vitesse de sédimentation .....	37
c-	Myélogramme.....	39
d-	Biopsie ostéo-médullaire .....	40
e-	Troubles de l'hémostase.....	40
2-	Données biochimiques .....	41

a-	Etude des protides sériques et urinaires .....	41
b-	Anomalie de la fonction rénale .....	42
c-	Anomalie du métabolisme phosphocalcique .....	42
d-	La $\beta$ 2-microglobuline et la lactate Déshydrogénase (LDH) .....	43
e-	La protéine C-réactive .....	43
3-	Immunophénotypage .....	43
4-	Cytogénétique .....	45
a-	Aspect du caryotype .....	45
b-	Les anomalies chromosomiques identifiées par FISH .....	46
5-	Histologie .....	51
a-	Données macroscopiques .....	51
b-	Données microscopiques .....	53
I-	Diagnostic différentiel .....	53
J-	Traitements .....	54
1-	Traitement de la leucémie à plasmocytes primitive .....	54
a-	Association melphalan-prednisone (MP) .....	54
b-	Poly chimiothérapie .....	55
c-	Transplantation des cellules souches hématopoïétiques .....	56
d-	Interférons .....	57
e-	Traitements innovants .....	58
2-	Traitement de la leucémie à plasmocytes secondaire .....	61
K-	Pronostic .....	62
II-	Les trois observations .....	63
A-	Première observation .....	63

B- Deuxième observation .....	66
C- Troisième observation.....	69
III- Discussion .....	75
CONCLUSION.....	79
RESUMES .....	81
REFERENCES.....	85

## **INTRODUCTION**

La leucémie à plasmocytes est une entité rare qui se définit par la présence de plus de 20 % de plasmocytes dans les frottis de sang périphérique ou un nombre de plasmocytes circulants supérieur à 2 Giga/L.

C'est une forme particulière et agressive du myélome multiple qui possède deux variantes :

- la forme secondaire : compliquant une maladie de Kahler connue ;
- la forme primitive : observée *de novo* pouvant révéler un myélome jusque là méconnu.

Cette dernière a des points communs avec le myélome multiple et possède certaines particularités [1] ; notamment l'âge moyen de diagnostic qui est de 55 ans dans la forme primitive, une décennie plus jeune que l'âge moyen de diagnostic du myélome multiple.

L'évolution du myélome multiple en leucémie à plasmocyte est en moyenne de 21 mois dans 1 à 4% de tous les cas de myélome multiple [2] ; c'est en effet une complication commune chez les patients présentant une plus grande longévité.

*Première partie:*  
*Données générales sur les*  
*néoplasies plasmocytaires*

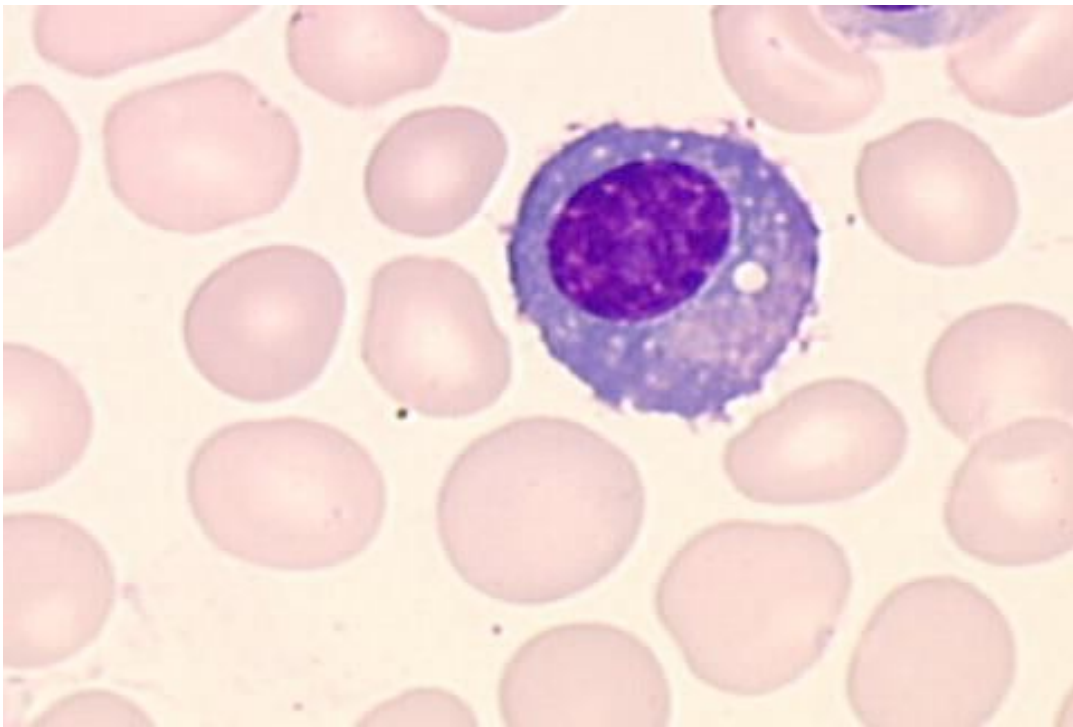
## **I- Rappel sur les plasmocytes**

Le plasmocyte est un globule blanc spécialisé dans la synthèse d'anticorps (ou immunoglobulines), il représente le stade final de différenciation fonctionnelle des lymphocytes B ayant acquis le matériel nécessaire à cette synthèse. Dans les conditions normales, il est absent du sang périphérique et se rencontre au niveau de la moelle osseuse (1 à 3 % des éléments du myélogramme) et dans les organes lymphoïdes périphériques.

### **A-Morphologie du plasmocyte mature**

#### **1- Aspect sur frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa (MGG)**

Sur le frottis sanguin le plasmocyte présente une forme ovale, avec une extrémité plus large que l'autre (écaille d'huître) [3]. Sa taille varie entre 15 et 30  $\mu\text{m}$  de diamètre. Le rapport nucléocytoplasmique est de 0,3. Le noyau est de petite taille, excentré, arrondi ou ovale, tangent au bord le moins large de la cellule. La chromatine est dense, organisée en 5 à 10 blocs sombres de contour vaguement polygonal, disposés régulièrement ou en rayon de roue (cette structure étant très particulière à la cellule), de teinte violette foncée et nettement détachés sur le fond rougeâtre. Le cytoplasme est abondant, très basophile, avec une région claire qui correspond à un lysosome riche en lipides, appelé cors de Gall.



**Figure 1 :** Frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa montrant un plasmocyte normal  
(Photo prise au laboratoire d'hématologie du C.H.U. d'Angers [France])

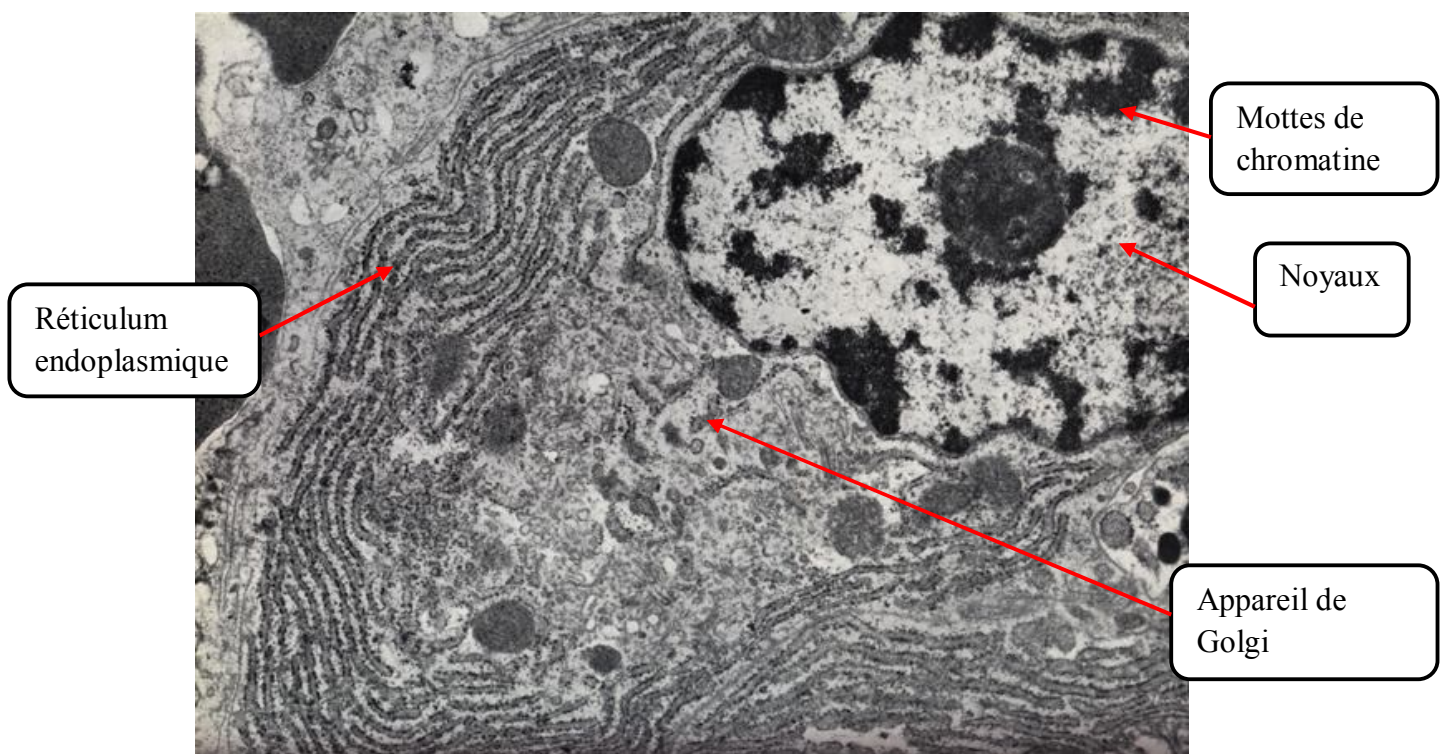
## **2- Aspect du plasmocyte au microscope électronique**

En microscopie électronique le plasmocyte présente un aspect de cellule très active, possédant un arsenal cytoplasmique nécessaire à la synthèse protéique (réticulum endoplasmique (Ergastoplasme), appareil de golgi, mitochondries).

L'ergastoplasme occupe presque tout le cytoplasme en dehors d'une zone paranucléaire. Il est formé de sacs aplatis disposés parallèlement entre eux et entourant le noyau d'une manière concentrique. Ces sacs sont bordés par des polyribosomes, comprenant en général 5 à 15 éléments disposés en chaîne ou en spirale.

Le noyau comprend en général six à huit grosses mottes de chromatine adhérant à la membrane nucléaire. Dans une motte centrale se trouvent les restes du nucléole. L'enveloppe nucléaire présente de nombreux pores communiquant avec le réticulum endoplasmique.

L'appareil de Golgi (centrosome) est particulièrement développé dans le cytoplasme. Il est formé de sacs aplatis plus fins que ceux du réticulum endoplasmique, repoussant l'ergastoplasme et les ribosomes libres, ce qui explique l'absence de la basophilie de cette zone [5].

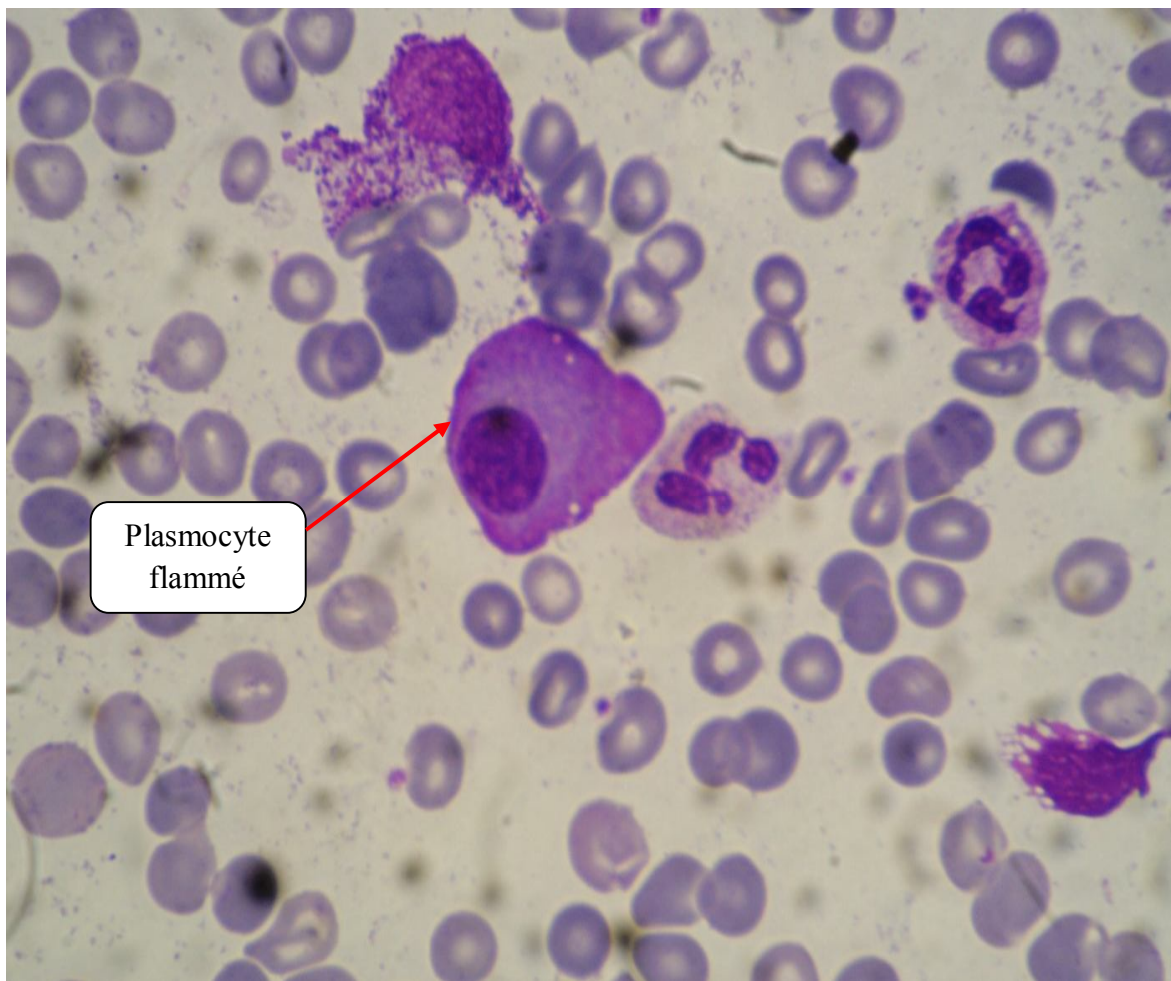


**Figure 2:** Plasmocyte au microscope électronique [20 000x] [5]

### **3- Aspect du plasmocyte en pathologie**

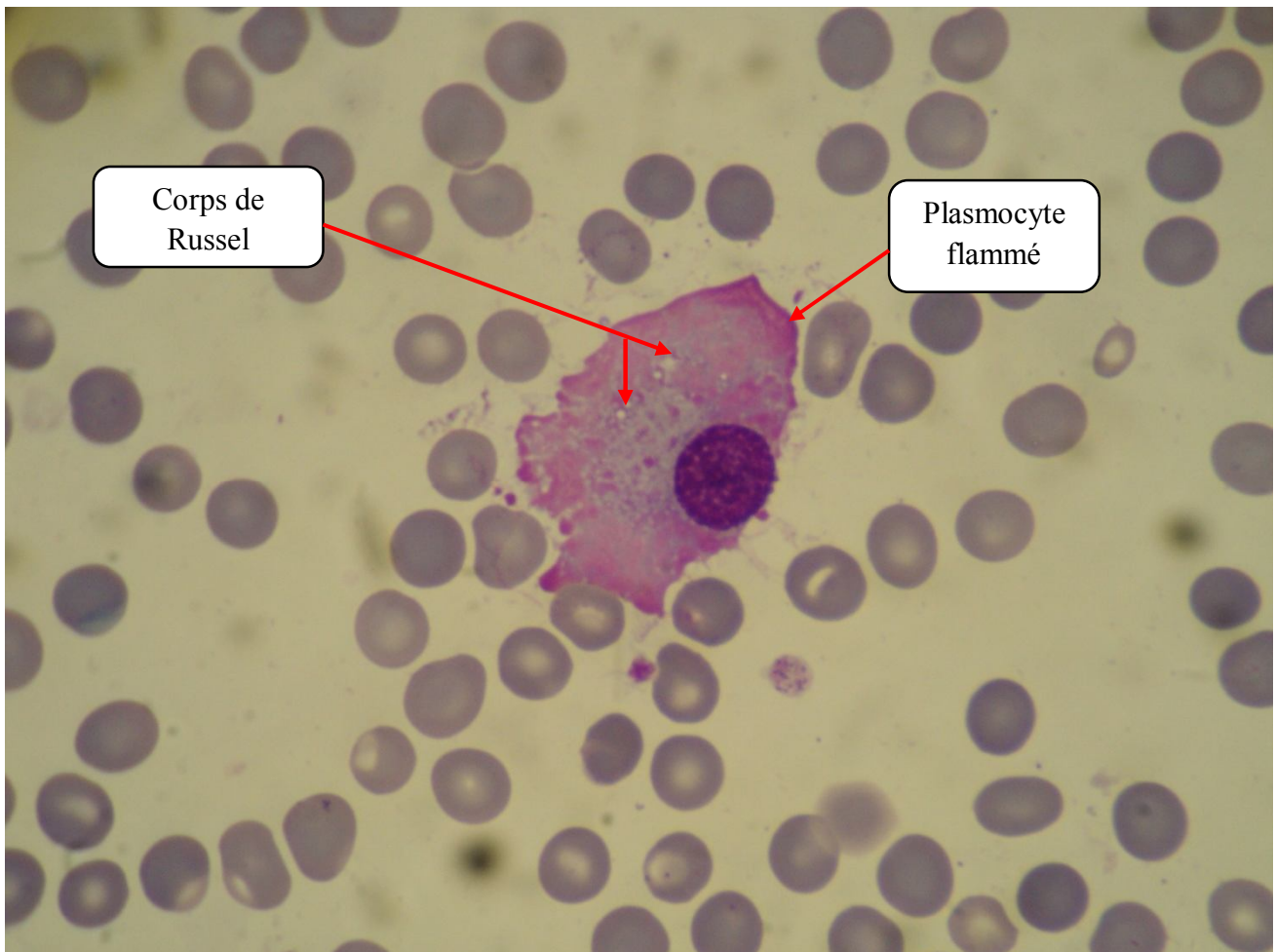
La taille, le noyau, la coloration du cytoplasme ainsi que le déroulement des mitoses des plasmocytes sont modifiés au cours de certaines maladies plasmocytaires. La basophilie du cytoplasme n'est pas constante et peut être mélangée d'acidophilie. Dans certains cas, elle est très intense, diffuse mais plus marquée sur les bords [plasmocytes flammés (**figure 3**)]; parfois, cette sécrétion particulière (mucoprotéines) se localise en des zones nettement circonscrites, rouges [corps de Russel (**figure 4**)] ; elle peut être dissoute partiellement ou totalement par le colorant de May-Grünwald-Giemsa, ne laissant subsister que des points rubis entourés d'une couronne chromophile (« Vogelaugen ») ou même des vacuoles rondes de 2 à 3 µm de diamètre complètement incolores. Les plasmocytes qui les renferment sont communément appelés cellules de Mott (**figure 5**) découvertes dans le liquide céphalo-rachidien de malades atteints de trypanosomiase, elles ont été ensuite retrouvées dans les ganglions et la moelle osseuse, puis au cours de maladies infectieuses ou parasitaires, mais en nombre beaucoup plus restreint, enfin dans certains myélomes.

Les cellules plasmocytaires des myélomes qui constituent de 10 à 90 % des éléments nucléés des myélogrammes, offrent une grande diversité d'aspects. Dans les plasmoblastomes le noyau est plus volumineux que celui du plasmocyte, formé d'une chromatine nettement plus fine et on y trouve éventuellement un volumineux nucléole. Le cytoplasme est étendu sous forme d'une nappe d'aspect flasque, formant plusieurs pseudopodes, ou même un seul. Les cellules myélomateuses, appelées encore paraplasmodocytes, montrent parfois, en dehors de l'hyperplasie nucléolaire, des mitoses avec formation de noyaux inégaux, ou des bourgeonnements nucléaires (**figure 6**).



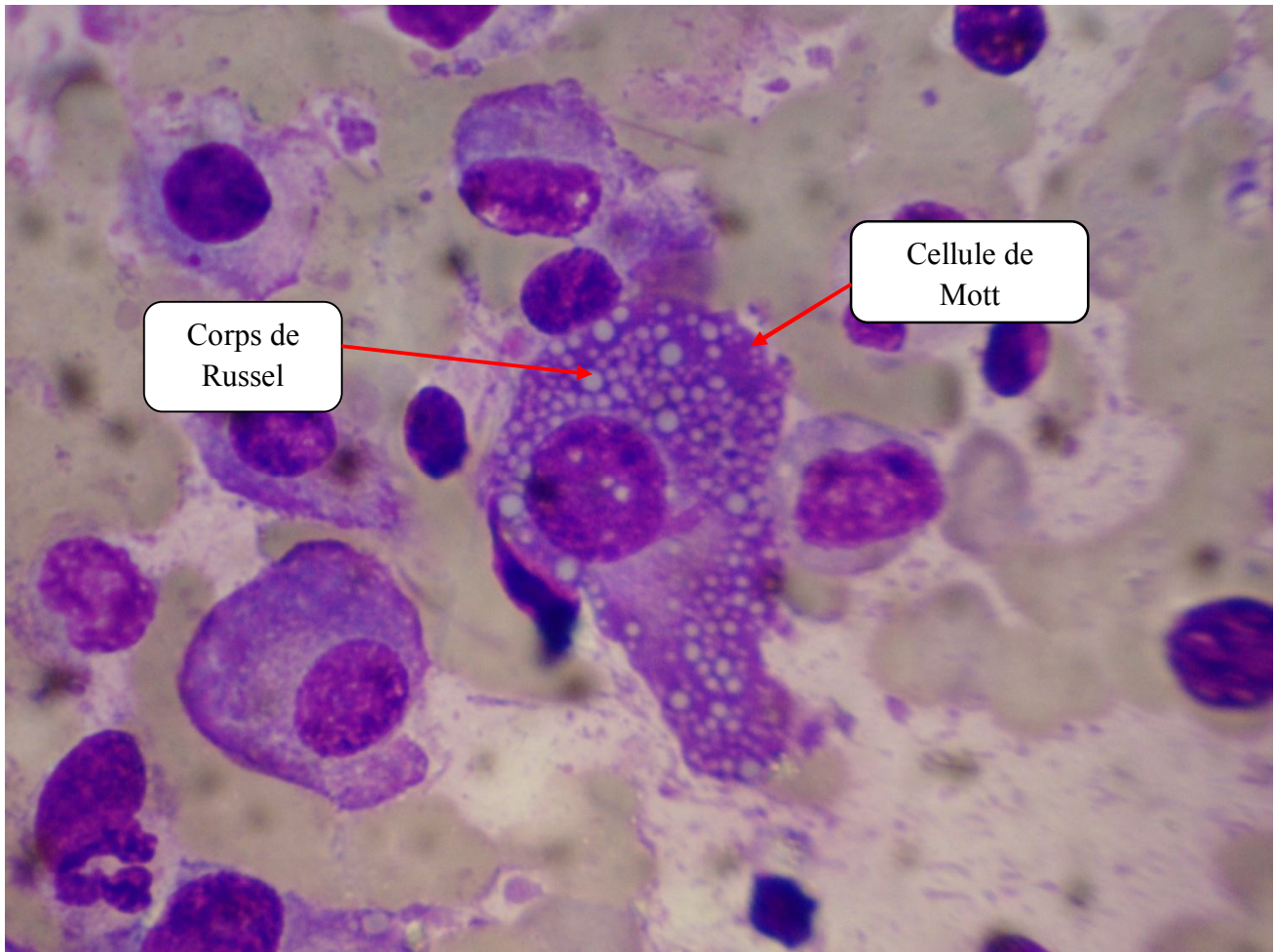
**Figure 3** : Frottis médullaire montrant un plasmocyte flammé.

(Photo prise au laboratoire d'hématologie. Professeur MESSAOUDI)



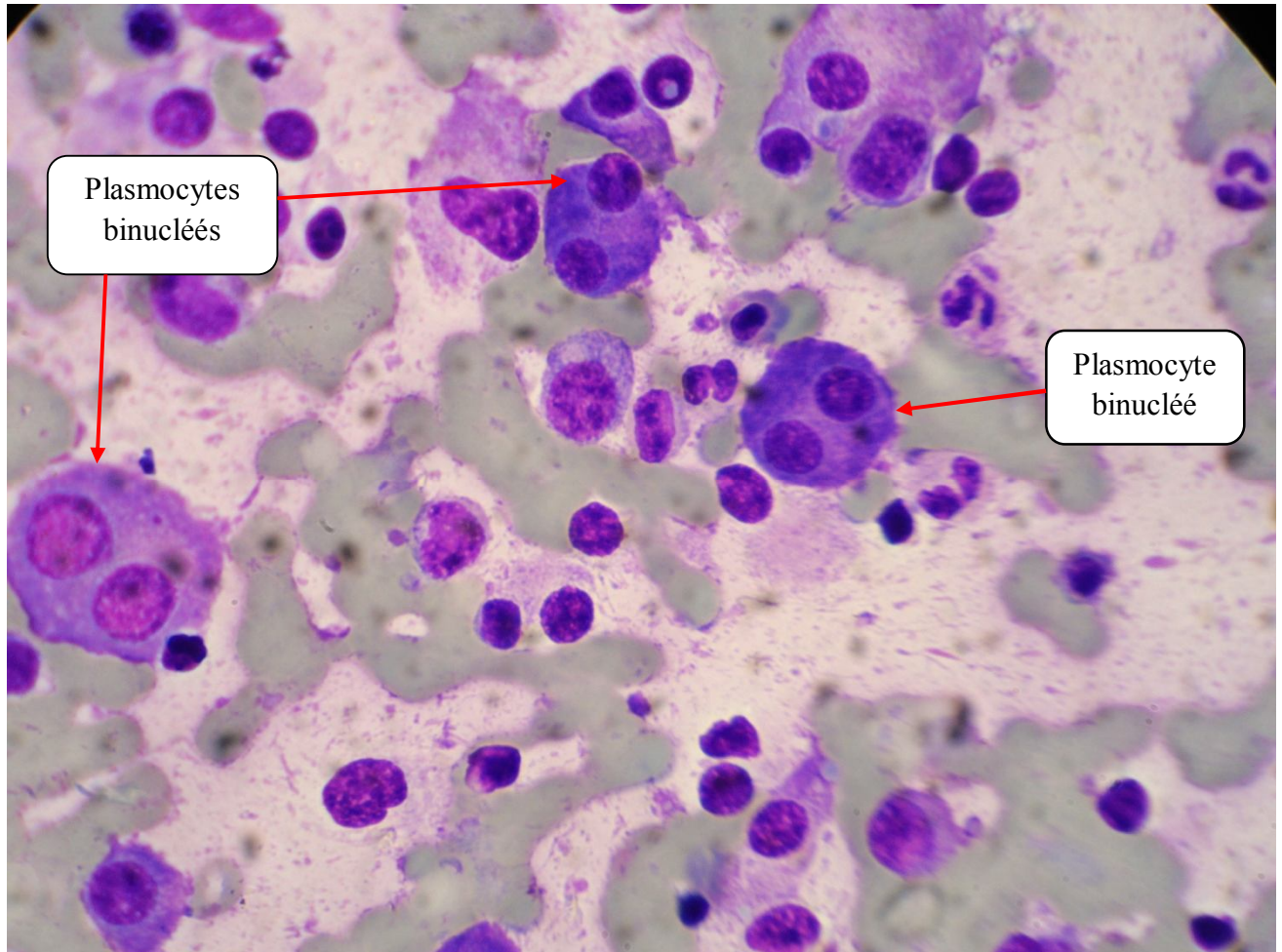
**Figure 4** : Frottis médullaire montrant un plasmocyte flammé avec corps de Russel

(Photo prise au laboratoire d'hématologie. Professeur MESSAOUDI)



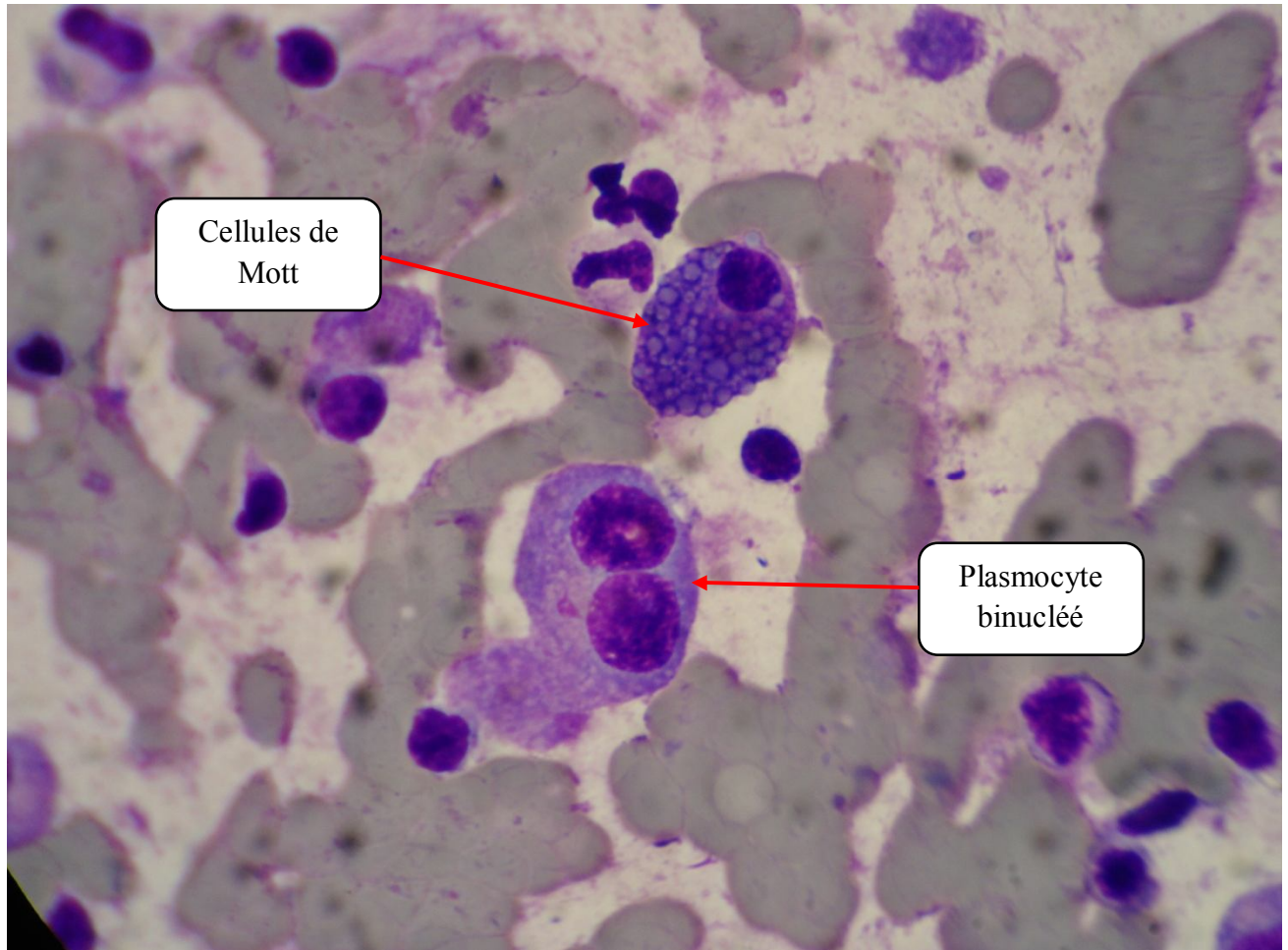
**Figure 5** : Frottis médullaire montrant une cellule de Mott

(Photo prise au laboratoire d'hématologie. Professeur MESSAOUDI)



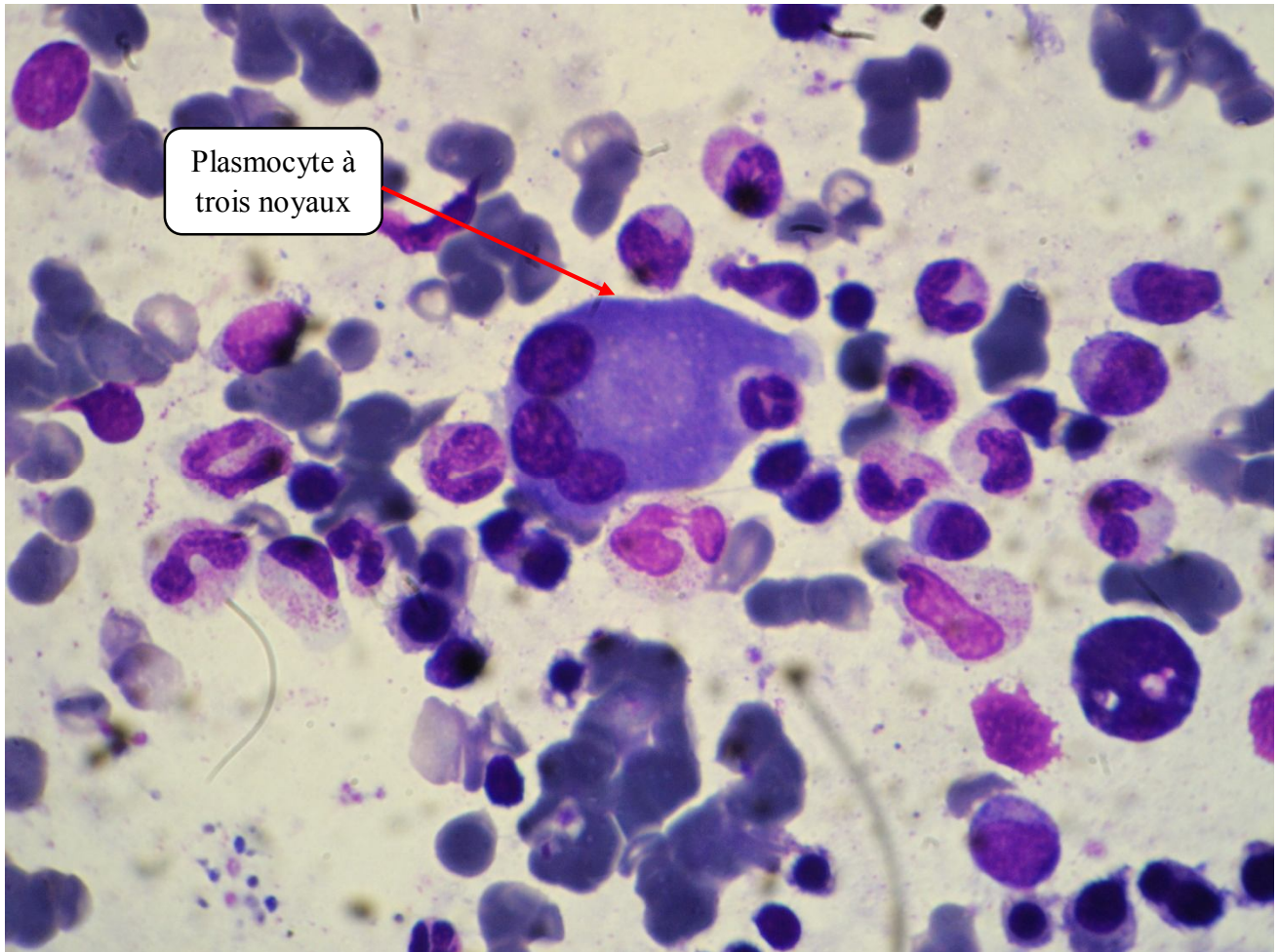
**Figure 6** : Frottis médullaire montrant des plasmocytes binucléés.

(Photo prise au laboratoire d'hématologie. Professeur MESSAOUDI)



**Figure 7** : Frottis médullaire montrant un plasmocyte binucléé et une cellule de Mott

(Photo prise au laboratoire d'hématologie. Professeur MESSAOUDI)



**Figure 8** : Frottis médullaire montrant un plasmocyte à trois noyaux

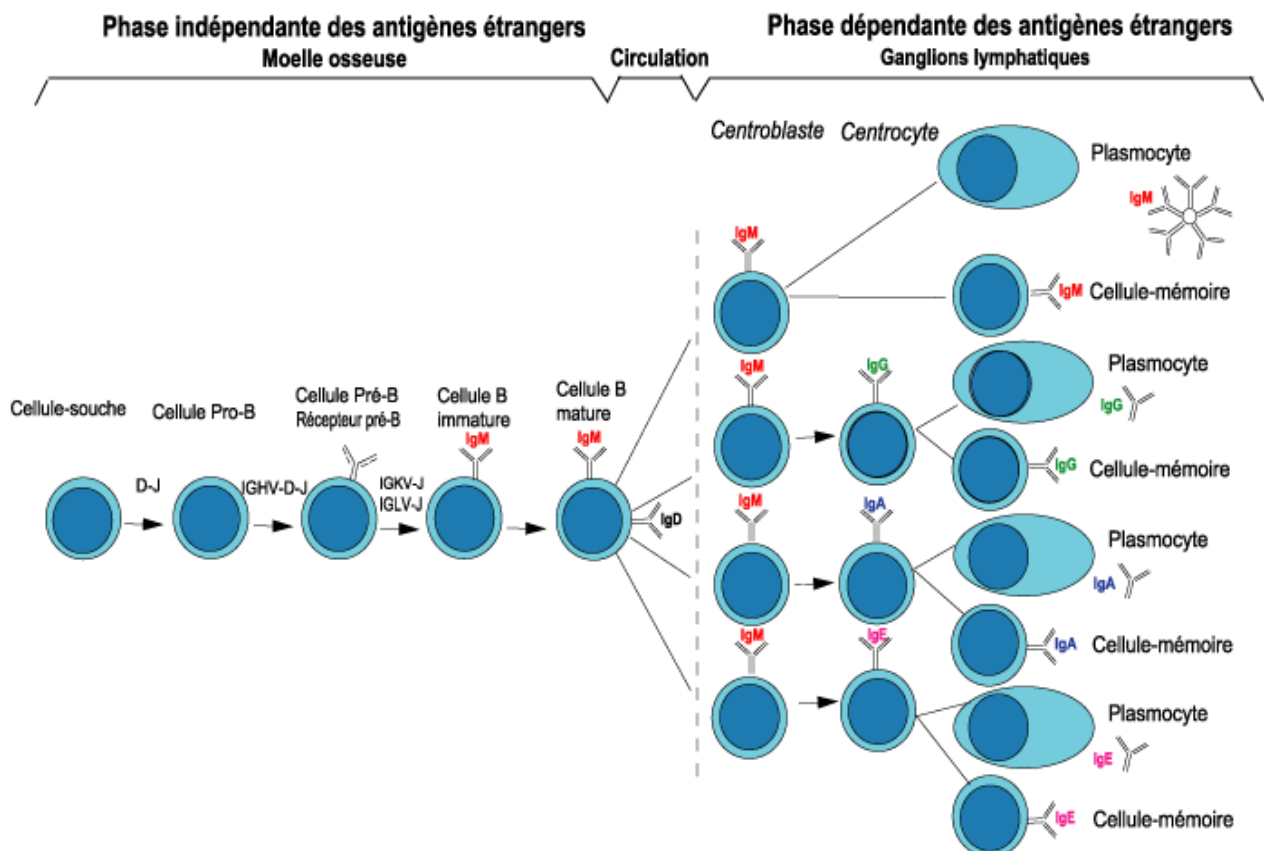
(Photo prise au laboratoire d'hématologie. Professeur MESSAOUDI)

## B-Ontogenèse et marqueurs de différenciation

### 1- Précurseurs plasmocytaires

Les lymphocytes subissent différentes étapes de maturation depuis le progéniteur médullaire jusqu'à la cellule effectrice de l'immunité spécifique, c'est l'ontogénèse. Les lymphocytes B sont issus de précurseurs localisés dans les îlots hématopoïétiques du foie fœtal, dès les 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> semaines de gestation chez l'homme, puis dans la moelle osseuse qui reste, chez l'adulte l'organe producteur essentiel [6].

On distingue deux étapes qui permettent aux lymphocytes B de se différencier en plasmocytes à partir des cellules souches lymphoïdes (**figure 9**).



**Figure 9** : Stades de différenciation des lymphocytes B en plasmocytes [7]

### **a- Différenciation initiale**

Elle se produit en dehors de tout contact antigénique et permet la génération d'immunoglobulines (Ig) de membrane mais seulement des classes  $\mu$  et  $\delta$ . Au cours de cette étape la cellule souche lymphoïde engagée dans la lignée B passe par les stades suivants :

-Les lymphocytes **pré B** : apparition des premiers marqueurs B : molécules CD19 et CD 79a/mb-1 (l'un des marqueurs B les plus précoces). Puis il apparaît par la suite d'autres marqueurs des lymphocytes B, notamment les antigènes CD 22 et CD 20. Ultérieurement, les cellules pré-B expriment l'antigène CALLA (Common Acute Lymphoblastic Leukemia/lymphoma antigene), dit CD10 [8].

-**Les lymphocytes B matures** : expriment sur la membrane de faibles taux d'IgM. C'est à ce stade que les lymphocytes B mûrs quittent le tissu hématopoïétique, passent dans la circulation sanguine et se répartissent dans les zones T indépendantes des organes lymphoïdes secondaires.

### **b- Etape ultérieure dépendante de l'antigène**

Les étapes ultérieures de la différenciation du lymphocyte B en plasmocyte nécessitent son activation par l'antigène et par des interleukines produites par les lymphocytes T. Cette maturation progressive en cellule productrice d'anticorps se caractérise par la perte des Ig de membrane et la synthèse rapide (intracytoplasmique) d'Ig destinées à être excrétées.

## **2- Marqueurs membranaires**

Les marqueurs de membrane varient au cours de la différenciation des lymphocytes B. Leur identification permet donc de rattacher une cellule lymphoïde à la lignée B et de reconnaître son stade de différenciation ou d'activation.

On distingue des récepteurs membranaires et des marqueurs de différenciation.

En plus de ces structures, les lymphocytes expriment, comme la plupart des cellules de l'organisme, les molécules human leucocyte antigen (HLA) de classe I et de classe II.

Le sigle HLA s'utilise en conjonction avec une lettre et des chiffres afin de désigner un allèle spécifique au niveau d'un locus HLA donné : ainsi HLA-DQA1 désigne l'allèle A1 du gène HLA-DQ. Les gènes HLA font partie du complexe majeur d'histocompatibilité (C.M.H.). Certains locus sont plus particulièrement étudiés, notamment HLA-A, HLA-B ou HLA-C (appartenant au CMH de classe I) et HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR (appartenant au CMH de classe II).

#### ✓ **Marqueurs membranaires pour l'antigène**

La fonction de récepteur pour l'antigène, pour le lymphocyte B est assurée par les immunoglobulines de surface. Ces Ig apparaissent sur les lymphocytes B ayant achevé leur maturation.

Grâce à ces Ig, le lymphocyte B peut reconnaître l'antigène et être activé aussi bien in vivo qu'in vitro en plasmocyte, être spécifiquement reconnu par l'utilisation in vitro d'antigène ou d'haptène marqué par un isotope radioactif (autoradiographie), un fluorochrome (immunofluorescence) ou enzyme (immunoenzymologie) [6].

#### ✓ **Marqueurs de différenciation**

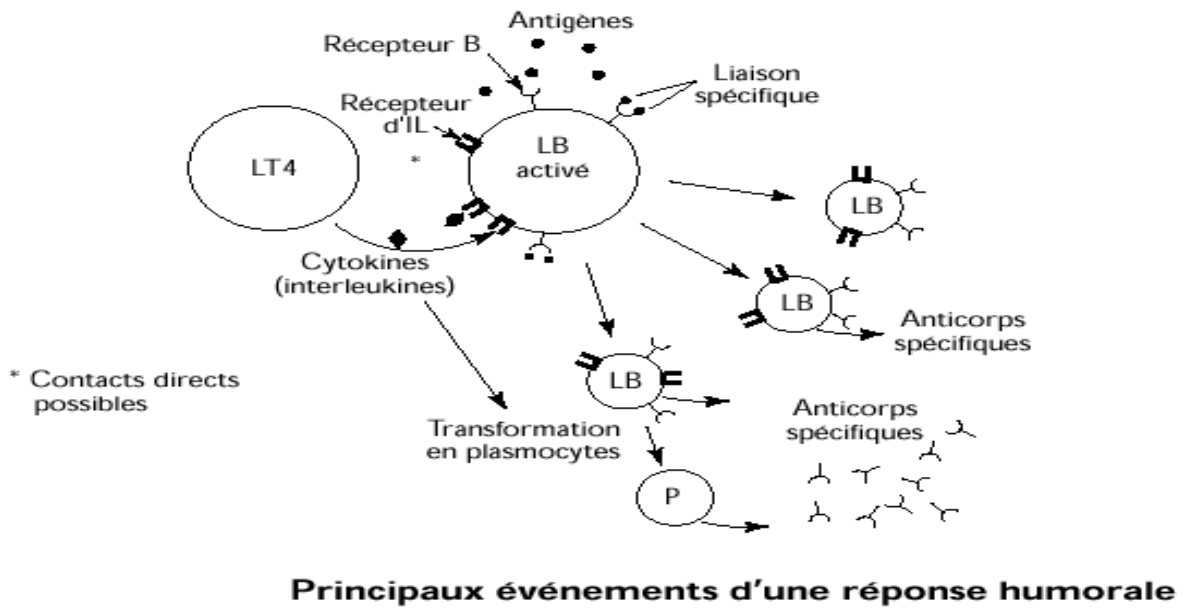
Ils permettent grâce à l'utilisation des anticorps monoclonaux correspondants, le dénombrement des lymphocytes B dans le sang circulant (cytométrie en flux) chez les sujets normaux. Par ailleurs, chez les sujets présentant une prolifération lymphoïde aiguë ou chronique, ces marqueurs permettent de prouver l'origine B de cette prolifération (utilisation d'anti-CD19 et anti-CD20).

## **C-Fonctions :**

Les lymphocytes B sont des cellules immunocompétentes impliquées dans les réactions à médiation humorale.

Lorsqu'un lymphocyte B rencontre un antigène dont la structure tridimensionnelle est complémentaire de celle de ses anticorps membranaires, il s'établit une liaison entre l'antigène et l'anticorps membranaire. La liaison antigène-anticorps déclenche l'activation du lymphocyte B et sa prolifération mais celle-ci nécessite également la participation des lymphocytes T auxiliaires (lymphocytes CD4 ou LT4). Ces LTCD4 ont été activés précédemment en détectant un antigène présenté par une cellule présentatrice d'antigènes. Les LTCD4 sécrètent des interleukines qui provoquent la multiplication des lymphocytes B puis leur différenciation en plasmocytes. Le déclenchement de la réponse résulte donc d'une coopération cellulaire entre lymphocytes TCD4 et lymphocytes B (**figure 10**) [9].

Les plasmocytes sont des globules blancs spécialisés dans la fabrication d'anticorps, ils sécrètent des anticorps ayant le même site antigénique que celui des anticorps de surface des lymphocytes B qui leur ont donné naissance : ceci explique la spécificité de la réponse humorale. Leur prolifération entraîne une surproduction d'anticorps (ou immunoglobulines), dont chaque type correspond à un myélome particulier [10].



**Figure 10** : Activation et différenciation des lymphocytes B en plasmocytes [9]

## **II-Classification des néoplasies plasmocytaires**

Le diagnostic des lymphomes est établi dans 90% des cas sur l'examen morphologique standard associé à une étude immunohistochimique. Dans approximativement 10% des cas, les caractéristiques immunomorphologiques de la prolifération rendent le diagnostic différentiel entre lymphome malin et prolifération lymphoïde réactionnelle bénigne difficile. L'essor des techniques immunohistochimiques, le développement des anticorps monoclonaux, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire ont abouti à de profonds remaniements dans la classification des lymphomes [8] ; en effet de nombreuses propositions de classification se sont succédé pour aboutir en 2001 à une classification unanimement partagée. Elle sépare les hémopathies myéloïdes des hémopathies lymphoïdes [9], celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) faisant suite à la Revised European American Lymphoma classification (dite « REAL »).

Une actualisation a été proposée en 2008 avec l'identification de quelques entités, mais le schéma général est resté inchangé [9].

**Tableau 1** : Classification proposée par l'OMS (2008) des Hémopathies lymphoïdes B [9]

➤ **Précurseurs lymphoïdes B**

Leucémie/lymphome lymphoblastique B

➤ **Hémopathies lymphoïdes B matures**

Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire

Leucémie prolymphocytaire B

Lymphome splénique de la zone marginale

Leucémie à tricholeucocytes

**LNH lymphoplasmocytaire et maladie de Waldenström**

Maladie des chaînes lourdes ( $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$ )

**Myélome multiple**

**Plasmocytome solitaire osseux**

**Plasmocytome extraosseux**

LNH de la zone marginale ; extraganglionnaire (MALT)

LNH de la zone marginale ; ganglionnaire

LNH folliculaire

LNH à cellules du manteau

LNH B diffus à grandes cellules

Lymphomes B riches en cellules T

Lymphome B médiastinal

Lymphome B à grande cellules du système nerveux central

LNH intravasculaire

Granulomatose lymphomatoïde

LNH B à grandes cellules ; ALK +

LNH plasmoblastique

LNH à grandes cellules dans la maladie de Castleman HHV-8 négatives

LNH primitif des séreuses

*Deuxième partie:*

*La leucémie à plasmocytes*

## **I- Données de la littérature**

### **A-Historique**

La première description de la maladie « leucémie » remonte au XIXème siècle, en 1845 par J.H. Bennett qui décrit une hypertrophie de la rate et du foie avec suppuration du sang et une accumulation de cellules nucléés et granuleuses [12].

Les frontières entre Leucémie à Plasmocyte (LCP) et Myélome Multiple (MM) ont été pendant longtemps un sujet de débat. FOA en 1904 était le premier à 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 [1]. Le premier cas rapporté de LCP semble être celui de GLUZINSKI et REICHENSTEIN en 1906. Dans les séries historiques, l'incidence de la leucémie à plasmocytes est estimée entre 1 à 2% des patients atteints du myélome multiple. Dans les séries les plus récentes, elle s'élève entre 2,6 et 4% des patients atteints de myélome multiple, 12% des patients atteints de MM avec une forte masse tumorale et 0,9% des patients atteints de leucémie aiguë [13]. Ce n'est qu'en 1946 que LAMY précisait les caractères cliniques et biologiques de la LCP. C'est une hémopathie diffuse avec passage de plasmocytes dans le sang périphérique et une évolution beaucoup plus rapide [1].

La leucémie à plasmocytes est une entité rare, dans la littérature on ne retrouve que quelques séries de plus de 15 patients [13].

DIMOPOULOS en 1994 groupait 27 cas [14], GARCIA-SANZ en 1999 groupait 26 cas [15] et COSTELLO en 2001 groupait 18 cas [16]. Certaines études regroupent des cas observés sur plusieurs années ; entre 1995 et 2009, MARIA et son équipe ont regroupé 36 cas de leucémie à plasmocytes [23 cas de LCP primitive (LCP-p) et 13 cas de LCP secondaire (LCP-s)] dans le département d'hématologie de l'institut d'hématologie et de médecine transfusionnelle de Varsovie [17].

## **B-Cadre nosologique de la leucémie à plasmocytes**

La LCP est une forme rare de leucémie qui est associée au MM. En effet la frontière entre ces deux pathologies reste ambiguë selon les auteurs. Certains auteurs comme BOUSSER et VERNANT (1950) [18] considéraient que le myélome multiple et la leucémie à plasmocytes sont des maladies voisines entre lesquelles existent des formes de passage.

D'autres auteurs tels que DELISLE [19] séparent la leucémie à plasmocyte du myélome multiple, en effet :

- Le MM se caractérise habituellement par l'accumulation de plasmocytes tumoraux dans la moelle osseuse qui vont sécréter en excès une immunoglobuline monoclonale.
- Dans certains cas les plasmocytes, habituellement restreints à la moelle osseuse, sont retrouvés dans le sang périphérique, caractérisant la leucémie à plasmocytes.

On retient deux formes de LCP : la LCP-s correspondant à un événement tardif chez 1% des patients atteints de MM [20, 21] et la LCP-p survenant de novo chez des patients sans myélome multiple préexistant et diagnostiquée d'emblée par une phase leucémique. Cette dernière bien qu'elle survient sans MM préexistant, se définit comme étant une variante rare du MM [22], dont le diagnostic se fait par la présence de 20% de plasmocytes monoclonaux au niveau du sang périphérique et un nombre absolu de plasmocytes supérieur à  $2 \times 10^9/L$  [9].

Par rapport au myélome multiple, l'incidence des facteurs de mauvais pronostics tels que le taux sérique de  $\beta 2$ -microglobuline, la proportion de plasmocytes en phase S, l'atteinte rénale, la calcémie et le taux sérique de Lactate Déshydrogénase (LDH) est de façon significative plus importante dans la LCP [9].

Un problème d'ordre quantitatif concernant le nombre de plasmocytes circulants se présente car en effet même en cas de plasmocytose sanguine plus modérée, entre 1 et  $1,9 \times 10^9/L$ , le diagnostic d'une leucémie à plasmocytes peut être retenu, si les patients partagent les mêmes caractéristiques cliniques, biologiques, cytogénétiques et pronostiques que ceux présentant une authentique leucémie à plasmocytes[23].

En outre par rapport au MM, la leucémie à plasmocyte est plus fréquemment responsable de localisations extramédullaires. Elle comporte également des particularités biologiques liées à la malignité intrinsèque de la maladie : fréquence des anomalies cytogénétiques défavorables (hypodiploïdie, délétion du chromosome 13), faible ADN index et phénotype plus immature. Ces caractéristiques permettent d'expliquer le caractère souvent chimiorésistant et le plus mauvais pronostic de la LCP par rapport au MM [9].

## **C-Epidémiologie**

### **1- Incidence**

La leucémie à plasmocytes est une hémopathie maligne plasmocytaire extrêmement rare. L'incidence annuelle à l'échelle mondiale de la LCP-p survenant de novo est estimée être inférieure à 0,5-1,3% [24,25]. La LCP-s qui est un évènement tardif survient chez approximativement 1% des patients atteints de MM [20,21, 22]. La LCP-p est plus fréquente que la LCP-s, elle représente 60% des cas de LCP [26].

### **2- Sexe**

Dans quelques rares séries, le sexe féminin est plus touché que le sexe masculin ; la série de GARCIA-SANZ rapporte sur 26 patients, 12 hommes pour 14 femmes.

Par contre dans de nombreuses séries il apparaît que le sexe masculin est plus touché que le sexe féminin (Tableau 2). La distribution selon le sexe est estimée à 3 hommes pour 2 femmes dans les deux formes de leucémie à plasmocytes [27].

Une autre revue à propos de 49 cas répertoriés entre 1965 et 1980, montre une nette prédominance masculine (34 hommes pour 15 femmes) [28].

**Tableau 2** : Fréquence de la LCP chez le sexe masculin par rapport au sexe féminin [29]

	Nombres cas	Sexe féminin(%)	Sexe masculin (%)
COSTELLO	18	39	61
DANIEL L.	25	48	52
HONG CHANG	41	39	61

### **3- Age**

L'âge moyen de diagnostic de la leucémie à plasmocytes primitive est de 55 ans, une décennie plus jeune que dans le MM [30]. En effet la médiane d'âge de diagnostic du MM est de 72ans [31].

Cependant bien que extrêmement rare, des cas de LCP chez des individus de 21ans, ont été rapporté [32].

### **4- Race**

A l'instar du MM, la leucémie à plasmocytes est plus fréquente chez les Afro-américains que chez les caucasiens [33, 34].

## **5- Facteurs prédisposants**

### **❖ Facteurs familiaux**

Les études effectuées sur les cas familiaux de myélome multiple ne permettent pas d'affirmer l'existence formelle d'un facteur génétique dans la genèse de cette maladie [35]. Si dans certaines études comme celle de BROWN et COLL., le risque de myélome est plus élevé chez les sujets ayant un antécédent familial de myélome [36], d'autres par contre ne trouvent pas de mécanisme génétique direct dans le développement du myélome [37].

### **❖ Pathologie associée**

Dans la littérature, quelques cas ont été rapportés où la leucémie à plasmocytes est associé à une autre néoplasie :

- ✓ Le cas d'une patiente de 83 ans ayant à la fois un cancer du sein et une leucémie à plasmocytes primitives [38].
- ✓ Le cas d'un patient de 68 ans ayant simultanément une leucémie à plasmocytes primitive et une leucémie aigue monoblastique [28].
- ✓ Il a été également décrit un cas de leucémie à plasmocytes secondaires associé à une leucémie lymphoïde chronique [28].

## **D-Physiopathologie**

La physiopathologie de la LCP est largement inconnue, c'est à travers les changements phénotypiques des antigènes de surface que les plasmocytes ont la possibilité de quitter la moelle osseuse pour le sang périphérique [39]. Ces changements phénotypiques sont induits par des mutations, translocations ou délétions chromosomiques.

Les évaluations génétiques (Caryotype conventionnel, FISH, GEP et array-CGH), l'immunophénotypage et l'immunohistochimie sont des outils très importants pour comprendre pourquoi les plasmocytes quittent la moelle osseuse et deviennent très agressifs [32]. Après analyse du contenu en ADN des cellules plasmiques, les anomalies les plus souvent rencontrées sont :

### **1- Anomalies moléculaires**

**Les réarrangements et l'amplification du proto-oncogène c-myc** ont été signalés. Sur une série de 11 patients atteints de LCP, CHIECHIO montre que la dérégulation MYC est l'un des événements majeurs dans l'oncogenèse de la LCP [40].

Dans la série de VICTOR le réarrangement MYC a une prévalence de 33% dans la LCP-s comme dans la LCP-p ; 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 [32]. Par ailleurs l'amplification de l'oncogène c-myc et l'hyperexpression concomitante de la protéine C-MYC sont décrites sans différence évidente avec le MM [13].

**Des mutations ponctuelles des gènes K-RAS et N-RAS** sont observées dans 30% des LCP et dans 9 à 31% des MM, avec une prépondérance dans les cas avancés de MM [41]. Dans une autre étude les mutations de N-Ras et/ou K-Ras sont retrouvées dans 27% des LCP-p et 15% des LCP-s [32]. Dans une autre étude, les mutations de N-Ras et/ou K-Ras sont retrouvées dans 54,5 % des MM, 50 % des LCP-p et 12,5 % des gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI) et des MM indolents [42].

**Des réarrangements moléculaires ou des mutations ponctuelles des gènes suppresseurs de tumeur RB1 et P53** ont été rapportés [40]. Les diverses mutations du gène

P53 sont associées à une pathologie avancée dans le MM ou cliniquement agressive dans la LCP [43].

**L'hyperexpression de MDM2 (Murine Double Minute 2)** est retrouvée dans tous les cas de LCP analysés [13].

**Une hyperméthylation du gène P16** est retrouvée dans la majorité des cas de MM ou de LCP [44].

**L'expression de Bcl2** existe dans le MM et dans la LCP avec une corrélation inversement proportionnelle entre le taux de Bcl2 et l'index de prolifération [15,45].

## **2- Rôle du stroma médullaire 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 I (insulin growth factor 1) [1].

### **❖ Rôle de la lectine**

Les lectines sont des glycoprotéines qui jouent divers rôles dans l'organisme. Elles sont impliquées dans la synthèse de 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 LCP elles sont impliquées dans l'adhésion cellulaire. En effet elles permettent l'adhésion des plasmocytes sur les cellules endothéliales. Grâce à cette propriété, les plasmocytes pourraient quitter le stroma médullaire pour migrer vers d'autres tissus par la circulation sanguine [46].

### **❖ Rôle de l'interleukine 6**

L'interleukine 6 (IL6) est la cytokine la plus importante dans le MM en progression ou associé à une atteinte osseuse [47]. Dans une série de patients atteints de LCP, toutes les cellules ont une croissance spontanée après 5 jours en culture, qui est nettement stimulée par l'apport exogène d'IL6 [47]. En effet dans les proliférations plasmocytaires, notamment dans les LCP, sont retrouvés des taux sériques élevés de récepteurs solubles à l'IL6 [48].

L'immunothérapie utilisant des anticorps monoclonaux anti-IL6 peut transitoirement bloquer la prolifération plasmocytaire [49, 50]. Dans les lignées cellulaires de MM et de LCP, l'IL6 est capable d'exercer un effet anti-apoptotique en modulant les cascades de signalisation intéressant Ras/Raf/MAPK [51].

#### ❖ **Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)**

Le VEGF (vascular endothelial growth factor) est également une cytokine clé dans la physiopathologie des proliférations plasmocytaires. Il stimule l'angiogenèse en augmentant la production d'IL6 par les cellules stromales de la moelle osseuse et a une action directe sur la croissance des plasmocytes dans le MM et la LCP. Les cellules tumorales issues des patients atteints de LCP et de MM synthétisent et sécrètent le VEGF. Celui-ci 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 LCP suggèrent un rôle important dans la transition d'un MM vers une LCP [95].

#### ❖ **L'IGF 1 (Insulin Growth factor-1)**

L'IGF1 entraîne également la prolifération des plasmocytes et une résistance à la dexaméthasone ou à l'apoptose induite par Apo2L/TRAIL (Apo2 ligand/TNF related apoptosis inducing ligand) [52]. Le récepteur à IgF1 est exprimé sur les lignées cellulaires de MM et joue un rôle majeur dans la croissance tumorale [53].

#### ❖ **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 [54].

## **E-Circonstances de découverte**

- ✓ La symptomatologie clinique montre au début une altération de l'état général avec une asthénie liée à un syndrome anémique.
- ✓ Un syndrome hémorragique cutanéomuqueux en cas de thrombopénie profonde [38] constitue parfois un signe d'appel, avec des troubles types épistaxis, gingivorragies ou autres.

## **F-Signes cliniques :**

### **1- Signes cliniques en cas de leucémies à plasmocytes primitives**

La leucémie à plasmocytes primitive comporte une présentation clinique classique associant asthénie, douleurs osseuses, syndrome anémique et hémorragique. Le tableau est plus agressif que celui du MM avec une plus grande fréquence des atteintes extramédullaires présentes entre 23 et 100% des cas et dont les principales sont les atteintes hépatiques et spléniques, respectivement dans 40 à 52 % des cas de LCP-p et dans moins de 20% des cas de LCP-s [13].

#### **a- Signes d'insuffisance médullaire**

L'insuffisance médullaire se manifeste généralement par une asthénie en rapport avec une anémie profonde. Les infections à répétition observées à l'examen clinique sont dues à la neutropénie et à l'immunodépression, et sont rapportées dans 35% des cas de LCP primitive et 56% de cas de LCP secondaire. Elles contribuent à une part conséquente de la morbidité et de la mortalité de cette pathologie [13].

La neutropénie occasionne le développement des infections fongiques : candidoses, aspergilloses et des 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 : virus respiratoire syncytial, influenza et para-influenza, parvovirus, astrovirus [55].

## **b- Syndrome tumoral**

A l'examen clinique les lésions extramédullaires sont plus évidentes dans la LCP-p que dans la LCP-s. Par ailleurs elles sont plus importantes dans la LCP que dans le MM (4% dans le MM, contre 23% à plus de 50% dans la LCP) [56, 20, 14, 15,16].

Les localisations extramédullaires observées, correspondent généralement à une hépatomégalie et/ou une splénomégalie, voire des adénopathies ou une localisation pulmonaire, méningée ou cutanée [23].

En effet dans la série de MARIA parmi 37 patients atteints de LCP-p on observe 60% d'hépatomégalie, 50% de splénomégalie et 20% de lymphadénopathie [57].

Dans la série de COSTELLO présentant 18 patients atteints de LCP-p, on observe 5 patients avec une splénomégalie et /ou une hépatomégalie et 9 cas présentent une lymphadénopathie [16].

## **c- Manifestations cutanées**

Les atteintes cutanées sont rares mais présentent un caractère péjoratif [1]. L'infiltration tissulaire plasmocytaire souvent importante peut s'expliquer par le gain d'affinité des molécules d'adhésion (CD56, N-CAM, I-CAM, LFA...) pour certains tissus, c'est le cas des plasmocytomes cutanés [58]. En outre une prolifération de plasmocytes sécréteurs de protéines monoclonales entraîne parfois des manifestations cutanées qui peuvent en être révélatrices [59] et qui sont diverses :

### **❖ Lésions tumorales**

Cliniquement, les lésions tumorales sont le plus souvent des papules de surcharge, des plaques ou des nodules tumoraux (**figure 11**). Elles sont engendrées par des immunoglobulines ou fragments d'immunoglobulines qui se déposent dans la peau au cours de la LCP. 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 (thioflavine T, rouge Congo, etc.), aux techniques

immunohistochimiques (anticorps antiCD20, anti-chaînes légères, anti-CD79a, anti-CD138, etc.), et parfois à l'immunofluorescence (dépôt d'immunoglobulines, de chaînes légères), est souvent nécessaire [59].



**Figure 11** : Localisation cutanée au cours d'une LCP sous forme d'un nodule ulcéré [59]

#### ❖ Dépôt intravasculaire d'immunoglobulines

Les patients atteints de LCP peuvent présenter à l'examen clinique les signes cutanés suivants :

- Un gonflement douloureux des extrémités
- Une acrocyanose
- Une livedo
- Un purpura rétifforme
- Une urticaire

- Des macules, des papules ou des plaques
- Des nodules érythémateux, parfois purpuriques
- Des vésicules et/ou des bulles de nécroses
- Des ulcérations cutanées plus ou moins extensives

Ces observations cliniques sont dues à des cryoglobulinémies. Il s'agit de dépôts intravasculaires d'immunoglobulines [59].

#### **d- Les signes buccaux**

Des atteintes de la sphère ORL peuvent être révélatrices telles les gingivo-stomatites, les aphtes multiples, les angines. Un patient atteint de LCP-p diagnostiqué par l'équipe du Pr MESSAOUIDI au service d'hématologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat présentait une telle symptomatologie [1].

#### **e- La symptomatologie osseuse clinique et radiologique**

Les douleurs osseuses sont très fréquentes chez les patients atteints de LCP. Sur 18 patients COSTELLO observe des douleurs osseuses chez 7 patients et 11 patients présentent des lésions osseuses [16]. Sur 29 patients AVET-LOISEAU observe des lésions osseuses chez 17 patients, soit 59% [23]. Elles sont plus fréquentes dans les LCP-s (90%) que dans les LCP-p (25%). La fréquence des lésions osseuses lytiques est plus faible que dans le myélome multiple : entre 40 et 60 % [23, 15]. Cependant il est rapporté que les patients atteints de myélome multiple comportant une phase leucémique avaient moins d'atteintes osseuses lytiques [60]. Les lésions osseuses lytiques sont bien entendu plus fréquentes dans la LCP-s avec une incidence comparable à celle du MM d'approximativement 70 % [21]. Des lésions ostéocondensantes extensives ont été rapportées à une occasion [61]. Une évolution sur un mode amyloïde est très rare [62].

## **2- Signes cliniques en cas de leucémies à plasmocytes secondaires**

La leucémie à plasmocytes secondaire est la transformation leucémique d'un MM déjà connu. Les signes cliniques sont comparables à ceux d'un myélome multiple agressif avec une extension tumorale rapide, on observe une altération de l'état général, des douleurs osseuses

et/ou radiculaires, des infections à répétition ou des fractures spontanées et une insuffisance rénale.

## **G-Complications**

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

### **1- Envahissement viscéral rapide**

#### **❖ L'envahissement pulmonaire et pleural**

Les proliférations plasmocytaires peuvent être localisées dans 8 à 10% des cas, soit au niveau osseux, soit au niveau des tissus mous réalisant le plasmocytome extramédullaire. L'atteinte pulmonaire primitive est exceptionnelle (moins de 2% des plasmocytomes extramédullaires). Le plasmocytome médullaire est alors volontiers nodulaire, unique et guérit 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 parenchymateuses et bronchiques sont exceptionnelles [63].

Parmi les 18 patients atteints de LCP de COSTELLO, 2 présentent des épanchements pleuraux dus à une infiltration de plasmocytes, et un nodule pulmonaire formé de plasmocytes est observé chez 1 patient [16].

#### **❖ Infiltration méningée diffuse**

Dans la LCP les atteintes neuroméningées peuvent être observées au diagnostic [15, 16], ou plus souvent en rechute localisée [64]. COSTELLO observe chez un patient atteint de LCP une myélomatose méningée [16].

#### **❖ Plasmocytome intra-cérébral**

Divers troubles neurologiques ont été observés chez 8 patients atteints de LCP-s et 13 patients atteints de LCP-p et dans 3 cas, ils ont pris la forme d'une parésie du nerf

occulomotoric. Dans 2 cas de LCP-p une infiltration leucémique du système nerveux central a été observée [57].

#### ❖ **Infiltration testiculaire**

Dans 1 cas de LCP-s une infiltration du testicule par des cellules plasmatiques a été observée [57].

#### ❖ **Infiltration rénale**

L'insuffisance rénale est une manifestation commune dans les LCP, dans la série de 18 patients de COSTELLO, 10 présentaient une insuffisance rénale [16]. Dans une autre étude portant sur 63 patients atteints de LCP, 8% des patients présentaient une insuffisance rénale aiguë qui nécessitait une dialyse [57]. L'insuffisance rénale est plus fréquente dans la LCP-p que dans le MM [57].

#### ❖ **Infiltration du tractus gastro-duodéal**

Les manifestations gastro-intestinales sont assez rares [66].

## **2- Autres complications**

#### ❖ **Rupture spontanée de la rate**

Les ruptures non traumatiques ou spontanées de la rate (RNTR) sont des entités rares mais potentiellement mortelles. La mortalité de cette affection est essentiellement liée au retard diagnostique et thérapeutique ainsi qu'aux risques liés au terrain [67]. Les hémopathies malignes représentent 27% des cas, parmi lesquelles 9% sont dues à des leucémies aiguës [68]. Dans la littérature 2 cas de LCP ont présenté une rupture spontanée de la rate [69].

#### ❖ **Le syndrome d'hyperviscosité**

C'est une complication qui se rencontre rarement dans le MM [31], dans la LCP il est présent dans 2 à 4% des cas. Ses signes cliniques sont neurosensoriels (troubles visuels ou auditifs), neuropsychiques (céphalées, vertiges, convulsions, coma) et hémorragiques

(hémorragies au fond d'œil, épistaxis). En cas de suspicion clinique, le diagnostic est facilement confirmé par la réalisation en urgence d'un fond d'œil, retrouvant des lésions telles que dilatations veineuses, hémorragie rétinienne, micro anévrysmes, exsudats et œdème papillaire [31].

### ❖ **L'amylose AL**

L'amylose AL : A pour amylose et L pour chaîne légère, est considérée comme une maladie primitive et le diagnostic du myélome doit être écarté [70,71]. Cependant une amylose AL peut compliquer l'évolution de 5-10 % des myélomes. L'amylose AL est une maladie « systémique » pouvant toucher tous les organes, principalement le rein, le cœur (pronostic le plus sombre par cardiomyopathie restrictive avec troubles de conduction), le système nerveux périphérique, le tube digestif et les articulations.

## **H-Diagnostic biologique**

### **1- Données hématologiques**

#### **a- Hémogramme + Frottis sanguin**

L'hémogramme est une technique automatisée, et correspond à une étude quantitative et qualitative des éléments figurés du sang. Il est réalisé à partir d'un prélèvement de sang veineux en utilisant comme anti coagulant l'acide éthylène diamine tétraacétique (EDTA). Pour rechercher des cellules anormales circulantes, la confection d'un frottis sanguin est indispensable ; il consiste en une observation microscopique d'une goutte de sang étalée sur lame après coloration par MGG qui est un mélange de méthanol, d'éosine, de bleu de méthylène et d'azur de méthylène. La qualité du frottis et de la coloration est un pré requis nécessaire pour une analyse correcte de la lame.

- ✓ L'anémie observée dans la LCP est habituellement :
  - Normocytaire (valeur normale du volume globulaire moyen [VGM] :80 à 95  $\mu^3$ )

- Normochrome (valeur normale de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine [CCMH] : 32 à 36% ; valeur normale de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine [TCMH] : 27 à 33 %).

Le taux d'hémoglobine est inférieur à 10g/dL chez 45 à 87,5% des patients avec une médiane à 8,5g/dL [72]. Dans une autre étude le taux moyen d'hémoglobine est estimé à 9g/dL (valeur normale chez l'adulte : 12-16g/dL) [16].

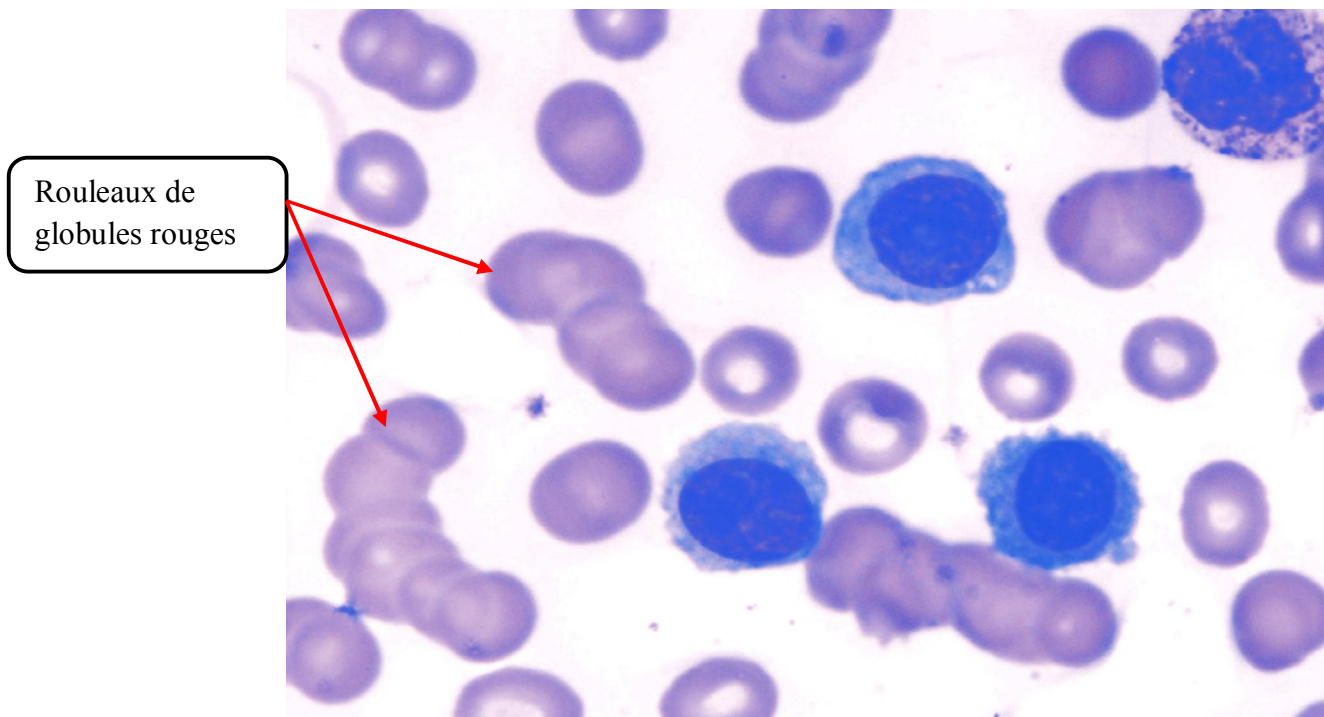
- ✓ La thrombopénie est fréquemment rencontrée. En effet un nombre de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9 /L$  est présent chez 50% des patients atteints de LCP contre 10% des patients atteints de MM [72] et chez 50% des patients atteints de LCP-p contre 71% des patients atteints de LCP-s. Par ailleurs le taux de plaquettes est plus haut dans la LCP-p ( $94 \times 10^9 /L$ ) que dans la LCP-s ( $26 \times 10^9 /L$ ) (valeur normale : 150 à  $400 \times 10^9 /L$ ). Dans une autre étude de 18 cas de LCP-p le taux de plaquettes est en moyenne de  $69 \times 10^9 /l$ , le minimum observé est de  $9 \times 10^9 /l$  et le maximum  $342 \times 10^9 /l$  [16].
- ✓ Une hyperleucocytose composée essentiellement de plasmocytes peut être observée, dans la série de COSTELLO le taux moyen de leucocytes compté est de  $24 \times 10^9 /L$  (valeur normale : 4,0 à  $10 \times 10^9 /L$ ). Ce taux de leucocyte est très variable, avec un maximum à  $62 \times 10^9 /L$ , et un minimum de  $4 \times 10^9 /L$ . Les plasmocytes représentent en moyenne 46% des leucocytes, correspondant à une moyenne de  $7,5 \times 10^9 /L$  [16]. L'étude du frottis sanguin révèle la présence d'hématie en rouleaux.

### **b- Vitesse de sédimentation**

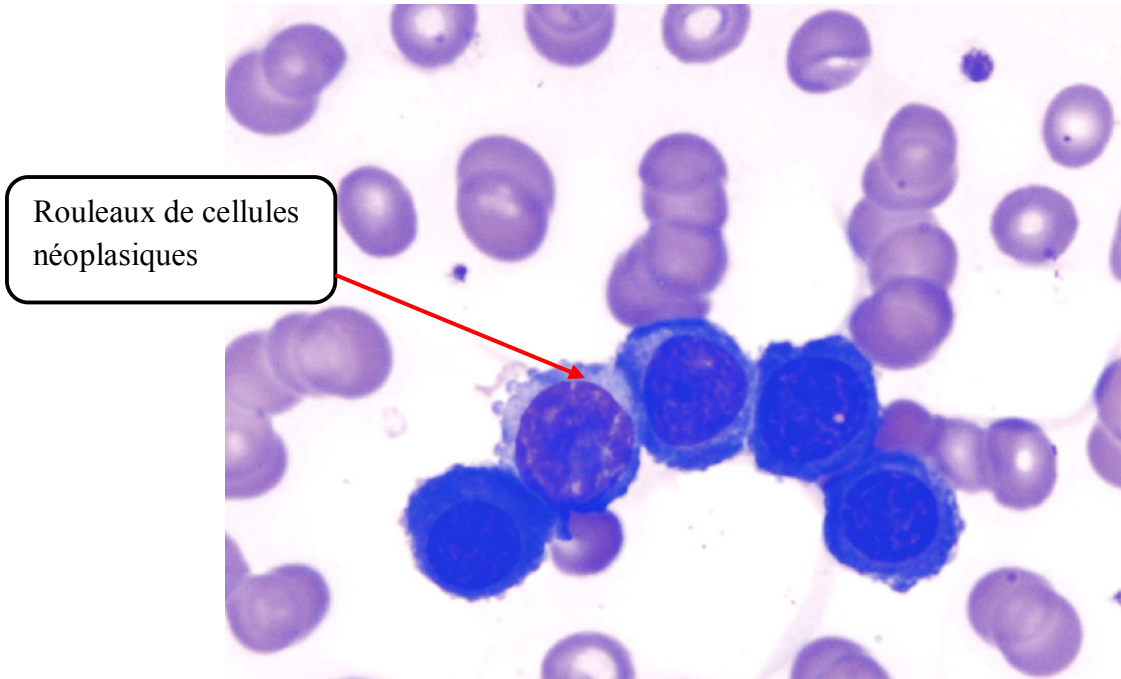
La **vitesse de sédimentation** (VS), est une mesure non spécifique de l'inflammation, utilisée fréquemment comme test médical d'orientation.

Pour effectuer ce test, du sang anti coagulé est placé dans un tube vertical, et la vitesse à laquelle les globules rouges tombent est reportée en mm/h (de manière plus simple, les résultats sont donnés en mm à la première heure). Quand il y a un processus inflammatoire, la haute teneur en fibrinogène du sang fait que les globules rouges se collent ensemble. Les globules rouges en rouleaux sédimentent plus vite. SUN RANG rapporte un cas de leucémie à plasmocytes avec des globules rouges en rouleaux (**figure 12**), mais également des cellules

néoplasiques en rouleaux (**figure 13**) [73]. La VS est toujours très élevée dans la LCP : supérieure à 100mm à la 1<sup>ère</sup> heure (Valeurs normales : inférieur à 20 pour les hommes et inférieur à 30 pour les femmes) [74].



**Figure 12** : Globules rouges en rouleaux [74]



**Figure 13** : Cellules néoplasiques en rouleaux [74]

### **c- Myélogramme**

Le myélogramme est l'ensemble des éléments fournis par l'examen au microscope d'un frottis de moelle osseuse hématopoïétique recueillie par ponction-aspiration. L'aspiration de la moelle montre une infiltration massive par les plasmocytes [16]. Cette infiltration plasmocytaire est plus significative dans la LCP avec des valeurs moyennes allant de 76 à 83% des cellules nucléées de la moelle, que dans le MM, où ce pourcentage est d'environ 40% [19]. Dans la LCP-p la moelle peut être à 100% envahie par des plasmocytes [16].

#### **d- Biopsie ostéo-médullaire**

L'examen anatomopathologique de biopsie ostéo-médullaire retrouve une infiltration diffuse plasmocytaire variant de 50 à 100 % de la surface médullaire, cette infiltration étant supérieure à l'envahissement sanguin. Les plasmocytes sont classiquement bien différenciés avec un noyau excentré, un cytoplasme fortement basophile et une zone claire paranucléaire. Des plasmocytes atypiques sont également rencontrés assez souvent. Dans de rares cas, les cellules sont de type lymphoïde-*like* ou petites et arrondies avec un cytoplasme basophile ou avec des corps de Russell [13].

#### **e- Troubles de l'hémostase**

Les thrombopénies observées au cours des LCP sont à l'origine de divers troubles de l'hémostase. Par ailleurs d'autres facteurs sont impliqués dans l'apparition de ces troubles tels que :

- Une fonction plaquettaire anormale (par liaison non spécifique des Ig à la surface des plaquettes)
- Un effet inhibiteur de l'Ig sur certains facteurs de coagulation
- Une liaison de l'Ig circulante avec des facteurs de coagulation entraînant la clairance rapide des complexes [19].
- Des anticoagulants circulants (ACC) qui sont des inhibiteurs pathologiques de la coagulation, excluant de ce cadre les inhibiteurs physiologiques [75].

## **2- Données biochimiques**

### **a- Etude des protides sériques et urinaires**

#### **❖ Les protéines totales dans le sérum**

Dans 55% des cas, il existe une hypo-protidémie (43,3 à 61,2g/l), dans 72% des cas, on a une hyper protidémie (86 à 129g/l) et dans 18% des cas, la protidémie est normale (60 à 75g/l) [80].

#### **❖ L'albuminémie**

Elle est diminuée dans 82% des cas (valeur normale : 50 à 60% des protides totaux) [80].

#### **❖ L'électrophorèse des protéines sériques**

La plupart des patients atteints de LCP ont un pic monoclonal sérique ou urinaire mais des cas de LCP non sécrétants ont été rapportés. Une protéine monoclonale est détectée dans 95,3% des cas de LCP [57]. Elle n'est pas associée à une sécrétion privilégiée d'un isotype particulier d'immunoglobulines ou de chaînes légères [77]. Le dosage sérique médian du pic monoclonal au diagnostic est plus faible dans la LCP-p que dans la LCP-s mais est comparable entre le MM et la LCP-s [4, 78].

#### **❖ L'immunoélectrophorèse**

Une étude menée par COSTELLO montre dans 3 cas la présence d'une protéine monoclonale majoritaire IgG  $\kappa$ , la présence de l'IgA  $\kappa$  dans 4 cas, d'une IgM  $\kappa$  dans 1 cas, d'une IgG  $\lambda$  dans 2 cas, des chaînes légères  $\kappa$  dans 4 cas, des chaînes légères  $\lambda$  dans 1 cas. Cette même étude a révélé une forme non sécrétante vraie dans 3 cas [16]. Le taux de tumeurs sécrétant des chaînes légères seules est nettement plus élevé dans la LCP-p (14,4%) que dans la LCP-s (3,8%). En revanche une protéine monoclonale IgA a été détectée à 2,9% dans la LCP-p, et à 42,4% dans la LCP-s. Un cas extrêmement rare d'une protéine monoclonale IgE a été détecté dans un seul cas de LCP-p [57].

### ❖ Immunofixation

La généralisation de la pratique de l'électrophorèse des protéines dans les laboratoires conduit souvent à la découverte de pics d'immunoglobulines monoclonales, situés essentiellement dans les zones des bêta et gamma globulines. Il y'a longtemps on utilisait l'immunoélectrophorèse des protéines sériques et urinaires qui est actuellement remplacée par l'immunofixation qui permet le typage et l'identification des immunoglobulines monoclonales. L'immunofixation permet notamment de détecter les immunoglobulines monoclonales présentes dans des maladies telles que le myélome, la leucémie à plasmocytes ou la maladie de Waldenström.

### **b- Anomalie de la fonction rénale**

En fonction du taux de la créatininémie l'insuffisance rénale est plus ou moins avancée. Elle est plus fréquente dans la LCP que dans le MM [14]. Dans des séries récentes, une créatininémie supérieure à 180  $\mu\text{mol/L}$  (valeur normale : 60 à 120  $\mu\text{mol/L}$ ) est rapportée chez 37 % des patients, comme dans les cas de MM avec forte masse tumorale [14]. Dans la série de COSTELLO sur 18 patients atteints de LCP la créatininémie est en moyenne de 130 $\mu\text{mol/L}$  la valeur minimale enregistrée est de 74  $\mu\text{mol/L}$  et la valeur maximale enregistrée est de 1177  $\mu\text{mol/L}$ , 9 présentent une créatininémie supérieure à 120 $\mu\text{mol/L}$  [16].

### **c- Anomalie du métabolisme phosphocalcique**

L'hypercalcémie est souvent notée dans la LCP et représente un facteur de mauvais pronostic. Dans la série de COSTELLO 9 patients sur 18 ont une calcémie supérieure à 2,5mmol/L [valeur normale de la calcémie: 2,25 à 2,6 mmol/L] et la calcémie moyenne est de 2,5mmol/L [16]. Dans certaines séries une calcémie supérieure à 2,86 mmol/L est rapportée chez 44% des patients [14]. L'augmentation du taux de calcium dans le sérum est plus fréquente dans la LCP-p (56%) que dans la LCP-s (25%) [57]. Par ailleurs l'hypercalcémie est plus fréquente dans la LCP que dans le MM.

#### **d- La $\beta$ 2-microglobuline et la lactate Déshydrogénase (LDH)**

Le taux de  $\beta$ 2-microglobuline  $>5,5\text{mg/l}$  est décrit dans la littérature comme l'un des plus importants facteurs de mauvais pronostic [39]. Sur une étude de 18 patients le taux moyen  $\beta$ 2-microglobuline était de  $6\text{mg/l}$  (valeur normale :  $0,8$  à  $2,4\text{mg/l}$ ), chez tous les patients le taux de  $\beta$ 2-microglobuline était supérieur à  $2,2\text{mg/l}$  [16]. Le taux de  $\beta$ 2-microglobuline est plus élevé dans la LCP-p (moyenne :  $5,6\text{mg/l}$ ) que dans le LCP-s (moyenne :  $2,3\text{mg/l}$ ) [57]. Le taux moyen de LDH est de  $407\text{UI/l}$  (valeur normale est inférieure à  $240\text{UI/l}$ ), chez la moitié des patients le taux de LDH était supérieur à  $220\text{UI/l}$  [16].

#### **e- La protéine C-réactive**

La protéine C réactive, reflet de la quantité d'interleukine 6 circulante (qui stimule la synthèse hépatique de cette protéine) est augmentée dans  $61\%$  des LCP, contre seulement  $18\%$  des myélomes multiples de stade III [19].

### **3- Immunophénotypage**

Quelques études [15] analysant le profil immunophénotypique de cas de LCP montrent que les plasmocytes de la LCP présentent un immunophénotype identique dans la moelle osseuse et dans le sang périphérique et partagent avec le MM une hyperexpression des **antigènes de surface CD38 et CD138** [80,81]. Une étude de JOURDAN montre la limitation du CD138 uniquement sur les cellules myélomateuses vivantes. En effet les cellules apoptiques en sont dépourvues [82]. En outre il existe une relation entre l'expression du CD138 et la prolifération des plasmocytes, car elle joue le rôle de cofacteur pour les nombreux facteurs de croissance des cellules myélomateuses (BAFF/APRIL, EGF, HGF) [17].

- **L'expression de CD11a/CD18** est presque absente, tandis que **leur ligand CD54** est exprimé fortement sur les plasmocytes de la moelle osseuse. Cette observation ressemble à une expression commune du myélome des cellules plasmatiques de la moelle osseuse [17]. Cependant il est intéressant de noter que ces antigènes peuvent être affectés par l'environnement dans lequel ils résident. En effet les cellules

leucémiques formant les tumeurs cutanées montrent une forte expression CD11a/CD18, tandis que l'expression de CD54 est presque absente, immunophénotype inverse de celui observé ci-dessus [17].

- **La glycoprotéine CD44** est très importante dans la prolifération des plasmocytes au cours de la leucémie à plasmocytes [83,84]. Elle est impliquée à la fois dans les interactions entre les cellules de la tumeur avec les autres cellules de la moelle osseuse, et les interactions entre les cellules de la tumeur et la matrice extracellulaire de la moelle dues à son lien avec l'acide hyaluronique. Une étude menée par MARIA sur 36 patients atteints de leucémie à plasmocytes montre une expression élevée et uniforme du CD44 sur les plasmocytes de la moelle osseuse et du sang périphérique [17].
- **L'expression de Fas/Apo1 (CD95)** est décrite dans la majorité des lignées de plasmocytes dans toutes les LCP et dans la majorité des MM, en particulier ceux qui sont associés à une atteinte extramédullaire. Cette expression est corrélée à un taux sérique élevé de Lactate déshydrogénase [80,81].
- **L'expression du CD20** est plus importante dans la LCP-p que dans le MM. En revanche, les **CD9, CD56, CD117 et l'antigène HLA-DR** sont plus fréquents dans le MM. **L'absence d'expression de CD56 (N-CAM)** sur les plasmocytes tumoraux a été considérée comme la signature d'une LCP et d'un sous groupe particulier de MM. Les plasmocytes tumoraux des patients atteints de LCP expriment le CD56 dans moins de 20% des cas tandis que chez les patients présentant un MM, le CD56 est surexprimé au diagnostic dans 60 à 70% des cas. Dans les séries évaluant les LCP-s, l'expression du CD56 est absente au diagnostic de MM, ce qui montre que cet antigène n'est pas régulé négativement en phase terminale de la maladie mais n'est pas non plus régulé positivement au diagnostic de ce sous-groupe de patient. Le sous-groupe de patient atteint de MM n'exprimant pas ou peu le CD56 au diagnostic présente des caractéristiques communes avec la LCP, notamment un faible potentiel ostéolytique et une phase leucémique plus fréquente.
- **L'expression du CD27** semble importante sur les cellules de LCP par rapport aux plasmocytes de MM et conférerait in vitro une résistance à l'apoptose.

- **Le CD28** est associé à une évolution tumorale dans le MM et permettrait de distinguer les LCP-s des LCP-p. Dans une étude récente, le CD28 a été détecté dans 92% des cas de LCP-s, et ce fut, plus fréquemment dans le sang périphérique que dans la moelle osseuse, et dans seulement 33% des LCP-p.

Quelques rares études ont analysé l'expression des molécules d'adhésion considérées comme responsables de l'ancrage des plasmocytes dans le stroma de la moelle osseuse [13]. En effet d'un point de vue physiopathologique, de nombreuses mutations sur les gènes codant pour les molécules d'adhésion (CD56, N-CAM, I-CAM, LFA...) entraînant une perte d'affinité des plasmocytes de la LCP pour le stroma médullaire seraient à l'origine de leur passage extramédullaire [38]. A l'inverse, une infiltration tissulaire plasmocytaire souvent importante s'explique par le gain d'affinité de ces cellules pour certains tissus (plasmocytome cutané, pulmonaire) [58].

#### **4- Cytogénétique**

La caractérisation cytogénétique de la leucémie à plasmocyte primitive permet d'observer une forte incidence des translocations t (11;14) et t (14;16) [39]. Ces diverses aberrations sont plus fréquentes dans la LCP-p que dans le MM [57]. Les anomalies chromosomiques suivantes sont classées comme facteurs de mauvais pronostic : la translocation t (4;14) et la délétion del (17p) [85].

##### **a- Aspect du caryotype**

Les anomalies cytogénétiques observées dans la leucémie à plasmocytes consistent généralement en un caryotype complexe hypodiploïde ou pseudodiploïde. Dans deux des plus grandes études où des informations sur le caryotype ont été obtenus chez 34 et 38 patients atteints de leucémie à plasmocytes, 23 et 24 cas respectivement montrent que plusieurs cas étaient non-hyperploïdes constituant des caryotypes complexes hypodiploïdes ou pseudodiploïdes (67 et 63% respectivement) [30,23]. Dans le MM environ 60% des patients présentaient un caryotype hyperdiploïdie [24,86].

### **b- Les anomalies chromosomiques identifiées par FISH**

Dans diverses publications de série de leucémie à plasmocytes certaines anomalies chromosomiques identifiées par FISH (hybridation fluorescente in situ) sont fréquemment rapportées (**Tableau 3**).

#### **❖ Translocation IgH**

La translocation 14q32 se trouve chez 82% de patients atteints de leucémie à plasmocytes primitive et 87% de patients atteints de leucémie à plasmocytes secondaire. Dans la leucémie à plasmocytes primitive les translocations IgH impliquent presque exclusivement 11q13, tandis que dans la leucémie à plasmocytes secondaire plusieurs oncogènes sont impliqués, y compris 11q13, 4p16 et 16q23 [30]. AVET-LOISEAU et ses collègues ont décrit une prévalence très élevée des translocations t (11; 14) et t (14; 16) dans la leucémie à plasmocytes par rapport au MM (33 et 13% contre 16 et 1% respectivement). Cependant l'incidence de la translocation t (4; 14) était identique dans les deux pathologies (12%) [23].

**Tableau 3** : Anomalies génétiques dans la leucémie à plasmocytes [2]

Anomalies	Tiedemann			Avet-Loiseau
	pPCL	sPCL	p	pPC
IgH Tr	87	82	0,62	80%
t (11;14)	65	49	0,60	33%
t (4;14)	0	16	0,35	12%
t (14;16)	0	16	0,35	16%
t (11;14)	71	23	0,03	-
-13q	85	67	0,56	68%

Les aberrations génétiques telles que t (4,14) ; del (13q14) ; del (17p); del (1p21) et del (1q21) sont des facteurs de risques défavorables dans le MM mais leur signification dans la LCP reste peu claire (ils indiquent habituellement un pronostic sombre, ce qui est doué d'ubiquité dans la LCP) [87,88].

Récemment CHANG et ses collègues ont étudié 41 cas de leucémie à plasmocytes pour détecter l'amplification du chromosome 1q et la délétion 1p et comparer ces aberrations génétiques avec celles observées dans 220 cas de MM. Ils ont reporté que les aberrations suivantes del (17p), del (13q14), del (1p21), del (1q21) et t (4,14) étaient plus fréquentes dans le MM que dans la LCP. Ils ont également montré que les patients avec la délétion 1p21 ont une survie globale courte par rapport aux patients ne présentant pas cette aberration. Les patients ayant une translocation t (4,14) ont une survie globale courte par rapport aux patients

ne présentant pas cette aberration (1,5 mois contre 21,6 mois). La présence des aberrations del (13q14) ; del (17p) ; t (11,14) et del (1q21) n'influençaient pas la survie globale [89].

### ❖ **Chromosome 13**

GARCIA SANZ reporte dans sa série de 26 patients une délétion du chromosome 13 chez 84% des patients atteints de LCP contre 26% pour ceux atteints de MM [15]. Dans l'étude de MAYO par utilisation de la technique FISH nous constatons que la perte 13q est très commune dans la LCP primitive (85%) par rapport au MM (54%), mais aucune différence de prévalence entre la LCP primitive et la LCP secondaire. Comme attendu, dans les cas de non-hyperdiploïdies, AVET-LOISEAU reporte une haute fréquence de monosomie 13 (85%) [23].

### ❖ **Délétion 17p13 et inactivation TP53**

Les études précédentes ont montré que la délétion 17p13 est un évènement qui intervient tardivement dans le MM et est retrouvée uniquement chez 10% des patients [94], et la mutation TP53 uniquement dans 3% des cas [91].

Dans un groupe de 80 patients la délétion 17p13 causant une perte du TP53 était observée chez 50% des patients atteints de LCP primitive et 75% des patients atteints de LCP secondaire.

Par ailleurs chez 24% de patients atteints de LCP, en plus de la délétion du gène TP53 on observe une mutation de celui-ci, contribuant ainsi à une prévalence élevée de l'inactivation du gène TP53 (56% dans la LCP primitive et 83% dans la LCP secondaire).

11% des tumeurs dans la LCP primitive et 33% des tumeurs dans la LCP secondaire montrent l'inactivation biallélique du TP53 avec simultanément une délétion allélique et une mutation [30]. Fait intéressant l'inactivation biallélique ou monoallélique du gène TP53 n'est pas corrélée de façon significative à la survie dans la LCP secondaire, contrairement au MM où la délétion 17p13 annonce un pronostic sombre [92,93]. L'inactivation de la fonction p53 peut également se produire par la surexpression des éléments de régulation négative tels que

MDM2 ou par la diminution de l'activité des CDKN2A (p14ARF), qui est un régulateur négatif de MDM2 [94,95].

Pour étudier les mécanismes qui conduisaient à l'activation de MDM2 ou à la suppression de p14ARF, TIEDEMANN et son équipe ont sélectionné des échantillons de LCP [30]. Aucun élément entraînant l'amplification de MDM2 n'a été détecté. En outre des tumeurs entraînant la suppression du p14ARF ont été ciblées dans 29% des cas de LCP secondaire, montrant un mécanisme par lequel l'activité du gène p53 peut être inhibée (**Tableau 4**) [96,97].

**Tableau 4** : Gène p53 dans la leucémie à plasmocytes [30]

Gène P53	N	LCPp	LCPs	Pourcentage
Mutation d'un allèle de p53	25	25	23	-
Délétion d'un allèle de p53	20	50	75	0,37
Perte des deux allèles de p53	15	11	33	0,52
Amplification MDM2	18	0	0	-
Mutation RAS	24	27	15	0,63
P16 méthylation	24	27	38	0,68
P14 méthylation	27	0	29	0,10

❖ **Anomalies MYC et mutation RAS**

Le réarrangement MYC a été identifié dans 33% de tumeurs dans la LCP primitive et secondaire et est généralement complété par une amplification MYC ou une translocation MYC chez respectivement 8 et 17% des patients [30]. Les réarrangements MYC ont tendance à être associés à une survie globale faible (survie globale de 8,6 mois contre 27,8 mois sans

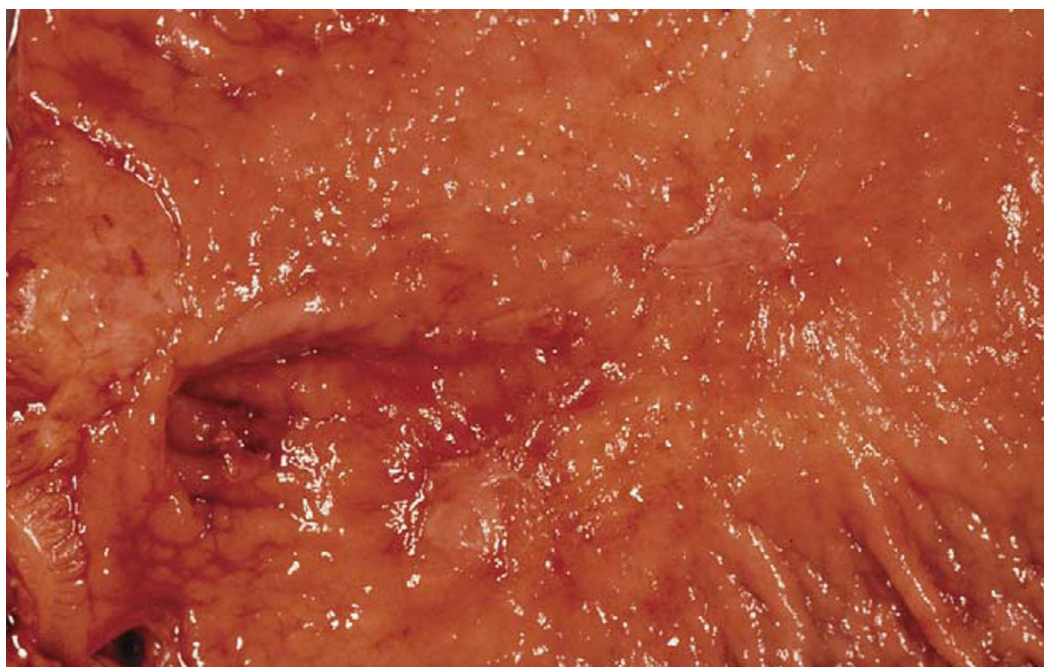
réarrangement). D'autre part les mutations du gène K-RAS ou N-RAS au niveau des codons 12, 13 ou 61[97] ont été observées dans 27% des cas de LCP primitive et 15% des LCP secondaire [30]. L'activation des mutations RAS est associée à un pronostic sombre dans la LCP primitive. Cependant la mutation K-RAS ou N-RAS dans la LCP secondaire est comparable dans le MM (21%) [98], ce qui laisse entrevoir l'importance de la mutation RAS dans la transformation leucémique du MM.

## **5- Histologie**

L'aspiration de la moelle osseuse ainsi que les différentes biopsies réalisées dans la leucémie à plasmocytes, montrent une augmentation du nombre de plasmocytes monoclonaux [13], ainsi que leur infiltration diffuse en diverses localisations. Ces infiltrations sont à l'origine de lésions dont l'aspect est variable.

### **a- Données macroscopiques**

Au cours de la LCP des modifications macroscopiques importantes peuvent être observées. Les adénopathies et la splénomégalie sont fréquemment rencontrées. Des nodules sont observés au niveau de la peau [59]. Les lymphomes digestifs sont rares dans la pathologie, ceux pouvant être observés sont plus souvent gastriques que intestinaux, et se présentent sous forme de plaques surélevées et ulcéreuses [99].



**Figure 14** : Lymphome gastrique. Aspect macroscopique, pièce opératoire (Dr Izard, Hôpital de Tarbes) [99].

## **b- Données microscopiques**

### **❖ Lésions ostéo-médullaires**

Une infiltration plasmocytaire massive est observée au niveau médullaire. Les cellules plasmocytaires sont dispersées au sein de la moelle, cet aspect est fréquent dans la pathologie.

### **❖ Foie, rate, ganglions**

Les ganglions sont complètement envahis par les plasmocytes, au niveau du foie, l'infiltration plasmocytaire est quasi-totale, au niveau de la rate, elle se rencontre à tous les niveaux, mais elle est parfois limitée à des petits îlots [4].

## **I- Diagnostic différentiel**

Le diagnostic de la leucémie à plasmocytes est généralement simple, et implique la différenciation des autres situations où sont observés des cellules lymphocytaires ou des plasmacytoïdes circulants. Ceci inclut la leucémie lymphoïde chronique à cellules B, la leucémie à tricholeucocytes et les lymphomes de la zone marginale, avec des lymphocytes circulants. Dans la majorité des cas la distinction se fait par la morphologie et est confirmée par la cytométrie en flux ou l'immunohistochimie.

Rarement la leucémie à plasmocyte a besoin d'être différenciée des plasmocytoses réactives polyclonales d'origine infectieuse ou liées à des troubles auto-immuns [2]. Ces plasmocytoses réactionnelles sont le plus souvent quantitativement modérées, tandis que chez l'adulte une plasmocytose sanguine supérieure à 2000 plasmocytes/mm<sup>3</sup> est le témoin habituel d'une leucémie à plasmocytes. Il a été montré que les plasmocytoses réactionnelles ont un immunophénotype caractéristique (CD138 +/-, CD38+, **CD19+**,CD40 +, CD45+, **CD56-**,CD49e-,CD11a+) les différenciant des plasmocytes tumoraux (**CD19-**,**CD56+**) [4].

Trois plasmocytoses sanguines inhabituellement élevées ont été rapportées au centre hospitalier de Nantes au cours des 8 dernières années (**Tableau 5**)

**Tableau 5** : Données de l'hémogramme des trois patients [4].

N°1	F 77ans	GB =84 680/mm <sup>3</sup> (44 880/ mm <sup>3</sup> Pl.)	Hb=7,1g/dL	Plaquettes= 97 000/ mm <sup>3</sup>
N°2	F80 ans	GB =36 000/mm <sup>3</sup> (21 600/ mm <sup>3</sup> Pl.)	Hb=11,5g/dL	Plaquettes= 147 000/ mm <sup>3</sup>
N°3	F79ans	GB =11 710/mm <sup>3</sup> (4215/ mm <sup>3</sup> Pl.)	Hb=8,2g/dL	Plaquettes= 91 000/ mm <sup>3</sup>

On ne notait aucun argument clinique en faveur du myélome. L'aspect cytologique des plasmocytes ne permettait pas de porter un diagnostic définitif mais le phénotype plasmocytaire était celui d'une plasmocytose réactionnelle (CD138+, CD38+, **CD19+**, CD45+, **CD56-**). L'étiologie fut rapportée à des infections dans les deux cas et à une maladie de système type Gougerot-Sjogren dans 1 cas [100]. L'évolution était marquée par le décès des trois patientes dans des délais variables.

## **J- Traitements**

### **1- Traitement de la leucémie à plasmocytes primitive**

#### **a- Association melphalan-prednisone (MP)**

Un examen de 9 études rétrospectives incluant 184 patients atteints de leucémie à plasmocytes primitive traités par chimiothérapie « standard » généralement utilisé dans le myélome multiple (essentiellement un ou plusieurs agents alkylants) révèle une moyenne globale de survie de 8 mois [20]. Sur les 41 cas de leucémie à plasmocytes primitive étudiés par l'équipe de TIEDEMANN et al, la moyenne de survie était de 11,2 mois. Les patients traités par melphalan-prednisone ont eu une survie de 4 mois, et pour ceux recevant des combinaisons plus complexes le chiffre était de 15,4 mois [22].

L'expérience la plus complète de traitement par melphalan seul (avec ou sans prednisone) correspond à la revue de la littérature de 52 patients réalisée par NOEL et KYLE [20]. Avec cette approche, 16 patients (31 %) obtenaient une réponse complète, 12 (23 %) une réponse partielle et 24 (46 %) n'avaient pas de réponse mais la définition de la réponse manquait de précision. La médiane de survie était d'au moins 1 an pour les patients en réponse complète ou partielle et moins de 1 mois pour les patients réfractaires (la médiane de survie des 52 patients au total était de 3 mois).

Parmi les 15 patients de la Mayo Clinic, 2 étaient en réponse objective et 5 en réponse partielle (la réponse objective était définie par une réduction de plus de 50 % du nombre de plasmocytes circulants et une réduction de plus de 50 % du taux sérique ou urinaire du pic monoclonal, une réponse partielle était définie par une réduction de 25 à 50 % du nombre de plasmocytes circulants ou de 25 à 50 % du taux sérique ou urinaire du pic monoclonal. Dans une série plus récente, il n'y avait pas de répondeur parmi les 10 patients recevant **l'association melphalan-prednisone (ou dexaméthasone à forte dose)** et la médiane de survie était seulement de 2 mois [14]. La dexaméthasone à forte dose seule n'est pas recommandée [16]. De rares patients présentaient une réponse prolongée avec un **agent alkylant** seul. L'**ifosfomide** a été utilisé dans 2 cas de LCP et 1 patient a présenté une réponse persistante de 8 mois après la fin du traitement. La **gemcitabine** induit un certain degré d'apoptose dans les lignées cellulaires de MM ou de LCP *in vitro*, mais il n'y a pas d'étude clinique rapportée [13].

### **b- Poly chimiothérapie**

Des combinaisons variables de polychimiothérapie ont été utilisées (VAD ou vincristine, doxorubicine, dexaméthasone), VAD modifié avec doxorubicine liposomale, VAMP (vincristine, doxorubicine, méthyl-prednisolone), VBAP (vincristine, BCNU, doxorubicine, prednisone), VMD (vincristine, mitoxantrone, dexaméthasone), CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone), et VMBCP (vincristine, BCNU, melphalan, cyclophosphamide, prednisone). Ces traitements ont montré des taux de réponse entre 50 et 75 % [14, 101, 16, 102]. Dans la LCP-p, deux études rétrospectives ont démontré que la survie globale était significativement plus longue chez les patients traités par

polychimiothérapie que chez les patients traités par MP (18 contre 3 mois et 20 contre 2 mois) [14, 15].

L'absence d'obtention d'une réponse de 50 % sur la plasmocytose cellulaire avant le 10e jour après le début du traitement est un facteur prédictif d'échec thérapeutique avec une médiane de survie de 12 mois. En revanche, chez les patients répondeurs d'emblée, la durée de la réponse est identique à celle des patients comportant un MM avec forte masse tumorale [14].

### **c- Transplantation des cellules souches hématopoïétiques**

#### **❖ Auto transplantation de cellules souches (AuSCT)**

Dans une série reportée par TIEDEMANN et al., 6 patients atteints de leucémie à plasmocytes primitive ayant subi une AuSCT après une poly chimiothérapie ( Vincristine-adriamycine-dexaméthasone [VAD] ou Vincristine-carmustine-méphalan-cyclophosphamide-prednisone [VBMCP]) avaient un avantage de survie de 22 mois ( globalement 34 mois contre 11,3 mois) comparé à 15 patients atteints de leucémie à plasmocytes primitive recevant le même traitement, mais sans AuSCT.

Le Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) a récemment présenté une étude de 160 patients atteints de leucémie à plasmocytes primitive dont 107 ont été traités par AuSCT, 52 par AlloSCT et 1 patient par une synergie de ces deux types de transplantation [103]. Après un suivi de 38 mois en moyenne, 38% des patients étaient vivants dans le groupe ayant reçu une AlloSCT contre 64% dans le groupe des patients ayant reçu une AuSCT. La majorité des décès (86%) dans le groupe ayant reçu une AuSCT était due à la progression de la maladie contre seulement 38% dans le groupe des patients ayant reçu une AlloSCT. En outre la probabilité de mortalité liée au traitement de 3 ans était de 2% après une AuSCT et 40% après une AlloSCT [22].

Une étude rétrospective menée par l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) l'année dernière (2010) analysait les caractéristiques et les résultats de 272 patients atteints de leucémie à plasmocytes primitive ayant subi une AuSCT entre 1980 et 2006. Cette étude montre que la probabilité d'obtenir une réponse complète 100 jours

après la transplantation est significativement plus élevée dans la leucémie à plasmocytes primitive (41,2%) que dans le MM (28,2%). Cependant la Progression-Free Survival (PFS qui est le pourcentage de patients dans le groupe dont la maladie est susceptible de rester stable et ne pas montrer des signes de progression) et la survie moyenne des patients atteints de leucémie à plasmocytes primitive est inférieure par rapport au MM ; respectivement 14,3 mois pour la LCP-p contre 27,4 mois pour le MM et 25,7 mois pour le LCP-p contre 62,3 mois pour le MM, cela est dû à la courte durée de réponse du transplant [104].

#### **d- Interférons**

Les interférons (INFs) mis en évidence dès 1957 par ISAACS et LINDENMANN, n'ont fait l'objet de développements thérapeutiques qu'à partir de la fin des années 1970. La nature des interférons diffèrent selon qu'il s'agit d'INF  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\gamma$ . Ce sont des protéines qui agissent après s'être fixées sur des récepteurs cellulaires. Leur sécrétion est induite par des stimuli (virus, antigène, ARN double brin, mitogène...). Ils induisent la synthèse de protéines et ont des effets biologiques multiples : effet anti-viral, anti-prolifératif, anti-tumoral, immuno-modulateur. La leucémie à tricholeucocytes est traitée en première intention par INF [105]. En effet dans une revue de différents essais thérapeutiques CHESON et MARTIN rappellent que les IFN  $\alpha$ -2a et  $\alpha$ -2b sont efficaces dans environ 80 % des cas de leucémie à tricholeucocytes [106].

L'INF  $\alpha$  a montré son efficacité dans le MM. En effet chez des malades préalablement traités plusieurs études, portant le plus souvent sur de petits nombres de malades, ont permis d'obtenir des taux de réponses se situant autour de 20 % et se maintenant environ 6 mois [107]. Des résultats globalement comparables ont été obtenus en traitement de première intention avec cependant des taux de réponses atteignant pour certains 50 % [108]. L'administration d'IFN  $\alpha$ -2a,  $\alpha$ -2b ou  $\alpha$ -2c en association à des chimiothérapies (ou à la seule dexaméthasone) a permis d'obtenir des taux de réponse d'au moins 30 % et, le plus souvent, supérieurs à 50 % pour atteindre jusqu'à 80 % [109]. C'est probablement dans le cadre d'un traitement d'entretien que l'IFN  $\alpha$  devrait trouver sa meilleure place. C'est ce qui semble ressortir en particulier des publications de MANDELLI et COLL [110], qui dans leurs

analyses les plus récentes, observent un taux inférieur de rechutes (50 % contre 80 %) et une prolongation de la durée de réponse (26 mois contre 14 mois) chez les malades recevant de l'INF  $\alpha$  en traitement d'entretien par rapport à ceux qui n'en reçoivent pas.

Cependant le traitement par interférons a des résultats controversés dans quelques études [14, 111, 112]. Deux études décrivent des patients développant une LCP induite par un traitement par l'INF  $\alpha$  [113, 114] ; l'évolution leucémique d'un de ces deux patients a disparu après interruption du traitement par INF  $\alpha$  [113].

### **e- Traitements innovants**

Dans la LCP-p les cellules néoplasiques expriment le CD20 plus fréquemment que dans le MM, ainsi l'antigène CD20 peut présenter une piste intéressante dans le traitement. Cependant l'anticorps monoclonal dirigé contre la molécule CD20 a rarement été utilisé dans le traitement de la LCP-p et les résultats sont incertains [22].

Durant les dernières années, la disponibilité des immunomodulateurs tels que le thalidomide et son analogue le lenalidomide ainsi que l'inhibiteur du protéasome bortezomib a clairement modifié le schéma thérapeutique du MM et a significativement augmenté le taux globale de survie. Par conséquent ces nouvelles drogues sont progressivement entrées dans le traitement de la LCP-p. Due à la rareté de la maladie, les informations récoltées sur l'efficacité et la fiabilité de ces drogues dans la LCP-p dérivent encore des seuls cas rapportés et de petites séries de quelques patients (**Tableau 6**). Il existe cependant quelques rares exceptions : dans une étude rétrospective de 30 patients recevant du bortezomib et/ou du thalidomide on avait détecté une diminution du risque de rechute par rapport aux autres traitements, avec une limite statistique significative [115].

**Tableau6** : Efficacité des nouvelles drogues dans le traitement de la LCP-p [115]

Mécanisme d'action		Efficacité dans la LCP-p	Référence
Thalidomide	Agent immuno-modulateur	✓ Diminution du risque de rechute chez 30 patients ayant reçu en traitement de base du Thalidomide avec du cyclophosphamide ou du bortezomib	[115]
		✓ Réponse passagère avec du thalidomide seul ou du thalidomide en traitement de base dans un cas rapporté de patient résistant, incluant une rechute après AuSCT	[116,117]
		✓ Deux réponses partielles et une stabilisation de la maladie pendant 14 mois, avec de faibles doses de thalidomide (100-150mg/j)	[118]
		✓ Réponse rapide et excellente avec une thérapie CVAD combiné avec du thalidomide, et une durée encore prolongée par une AlloSCT	[119]
		✓ Une réponse complète prolongée après une synergie entre une AlloSCT et AuSCT par maintien avec de faible dose de thalidomide	[120]
		✓ Deux patients n'ont montré aucune réponse au thalidomide et sont morts en deux mois	[121]
		✓ De possibles effets secondaires cardiaques et pulmonaires ont été associés à l'utilisation du thalidomide.	[122,123]

Mécanisme d'action		Efficacité dans la LCP-p	Référence
Lenalidomide	Agent immuno-modulateur	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Un cas rapporté de réponse passagère (4-6 mois) chez un patient, incluant une régression complète de toutes les maladies extramédullaires. Ce patient était auparavant traité avec de bortezomib et/ou du thalidomide et recevait une combinaison de lenalidomide avec de la dexaméthasone comme thérapie de sauvetage.</li> </ul>	[123,124, 125]
		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Le lenalidomide induit un effet du greffon contre la leucémie chez un patient qui a fait une rechute après une AlloSCT</li> </ul>	[126]
		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 32 mois de contrôle de la pathologie avec la combinaison lenalidomide et dexaméthasone, après une polythérapie initiale incluant : bortezomib, thalidomide, cyclophosphamide, liposomal doxorubicin et dexaméthasone</li> </ul>	[127]
		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Une étude en phase II sur 18 patients traités au moment du diagnostic avec de lenalidomide et de faibles doses de dexaméthasone, montre une survie globale de 12 mois chez 50% des patients.</li> </ul>	[128]

Mécanisme d'action		Efficacité dans la LCP-p	Référence
Bortézomib	Inhibiteur du protéasome	✓ Une réponse complète durable est obtenue avec des combinaisons à base de bortézomib, en particulier avec de la dexaméthasone ou du méphalan, même si le patient avait un pronostic sombre.	[129,130]
		✓ Une combinaison de bortézomib avec de la doxorubicine et de la dexaméthasone induit une réponse complète chez deux patients.	[131,132]
		✓ Une étude rétrospective de 25 patients ayant reçu différentes combinaisons de chimiothérapie contenant du bortézomib comme première ligne thérapeutique, montre un taux de réponse globale de 83,3% (10 réponses partielles, 2 rémissions partielles et 8 réponses complètes)	[133]
		✓ Aucune réponse dans une série rétrospective de 3 cas traités pas du bortézomib comme traitement de base.	[134]

## **2- Traitement de la leucémie à plasmocytes secondaire**

Le traitement de la LCP secondaire à l'instar de la LCP primitive et du MM, a pour but de prolonger la survie et d'améliorer au maximum la qualité de vie du patient. En effet il n'est pas reconnu comme un traitement curatif [135]. L'efficacité du bortézomib utilisé seul ou associé à d'autres thérapies a été rapportée dans la LCP secondaire comme dans la LCP primitive. MUSTO a rapporté sur une étude de 12 patients atteints de LCP primitive ou

secondaire une phase de rémission de haute qualité, incluant 5 rémissions partielles, 4 réponses partielles et 2 remissions complètes [136].

### **K-Pronostic**

La LCP est extrêmement agressive et présente habituellement un pronostic sombre. Elle est associée à une survie très courte et avec le traitement la survie atteint seulement 7 à 11 mois [2]. Dans différentes études 28% des patients meurent dans les premiers mois après le diagnostic [20, 30,23]. La survie est encore plus courte lorsque la LCP apparaît dans un contexte de rechute du MM. Dans l'une des plus grandes séries une survie globale de 1,3 mois pour la LCP-s et une survie globale de 11,2 mois pour la LCP-p ont été rapportées [30]. Un pronostic précis de la LCP est entravé par le faible nombre de cas étudiés et la prise de conscience que la pathologie est toujours associée à une issue défavorable. Plusieurs études confirment que certaines variables prédisent une évolution agressive de la pathologie [15]. GARCIA-SANZ a montré dans une très petite série que plusieurs variables peuvent prédire les résultats ; elles sont toutes associées à une forte masse tumorale et à la prolifération des cellules [15]. FLAVIO a mené une étude testant de nombreux facteurs génétiques mais il n'est pas arrivé à la conclusion de l'existence d'un facteur majeur influençant le pronostic [2]. AVET-LOISEAU a rapporté une survie plus longue, mais toujours limitée chez les patients ayant au moins une translocation t (11,14). Cependant d'autres séries ne sont pas arrivées aux mêmes conclusions [137, 138].

## **II-Les trois observations**

### **A-Première observation**

Le patient K.B., âgé de 40 ans, sans antécédents pathologiques notables a été hospitalisé pour une asthénie sévère. Le début de la symptomatologie clinique remonte à 15 jours par l'apparition brutale d'une rhinopharyngite dysphagique fébrile avec catarrhe nasale, une hyperhémie conjonctivale.

L'examen clinique à l'admission montre une altération de l'état général, des conjonctives normalement colorées. On note aucun purpura ni hypertrophie gingivale. Il n'y a pas de syndrome tumoral ; en particulier pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie. Les aires ganglionnaires sont libres.

L'examen à la bandelette urinaire a mis en évidence une protéinurie et une hématurie.

L'hémogramme a montré une hyperleucocytose à  $52\,000/\text{mm}^3$ . Il n'y avait pas d'anémie ni de thrombopénie.

Sur le frottis sanguin, le taux des plasmocytes était à  $31\,500/\text{mm}^3$ , avec une myélémie faite de myélocytes ( $1000/\text{mm}^3$ ) et de métamyélocytes ( $500/\text{mm}^3$ ).

Au myélogramme, la moelle osseuse était envahie à 80% par des plasmocytes souvent dystrophiques (présence de vacuoles, aspect en flamme, double noyau).

Le patient n'a pas bénéficié d'étude immunophénotypique.

La vitesse de sédimentation était de 4mm (Valeurs normales : inférieur à 20 pour les hommes et inférieur à 30 pour les femmes).

L'exploration des autres paramètres biologiques a mis en évidence un taux de protides à 68 g/l (valeur normale : 60 à 75 g/l). Les données du protidogramme ont montré une hypogammaglobulinémie ainsi que la présence d'une bande très fine d'allure monoclonale

migrant dans la zone des gammaglobulines. Les résultats du dosage pondéral des immunoglobulines justifient la réalisation d'une immunofixation (**tableau 7**). Celle-ci a révélé la présence d'une bande fine homogène au niveau des chaînes légères totales sans correspondance au niveau des chaînes lourdes G, A et M. Une seconde immunofixation des immunoglobulines a permis de retrouver des chaînes légères libres monoclonales de type lambda. La recherche de chaînes lourdes D et E n'a pas été réalisée.

**Tableau 7** : Dosage pondéral des immunoglobulines sériques du premier patient

	Valeurs du patient n°1	Valeurs physiologiques
IgA	<0,234	0,7-4 g/l
IgG	4,25	7-16 g/l
IgM	<0,17	0,4-2,3 g/l
Kappa	1,1	1,7-3,7 g/l
Lambda	2,9	0,9-2,1 g/l
K /L	0,38	1,35-2,65

L'analyse des protides urinaires a montré une protéinurie de 1g/24h (valeur normale : <0,150 g/24h). L'immunofixation a révélé la présence de chaînes légères libres monoclonales de type lambda.

Le bilan rénal était perturbé avec une insuffisance rénale aigue à diurèse conservée : urémie à 2,08g/l (valeur normale : 0,1 à 0,5 g/l) et créatininémie à 143 mg/l (valeur normale : 7 à 13g/l).

Le bilan phosphocalcique a montré une calcémie à 103 mg/l (valeur normale : 90 à 110 mg/l), avec une légère augmentation de la phosphorémie à 63 mg/l (valeur normale : 25-30 mg/l).

On notait également une hyperuricémie à 149 mg/l (valeur normale : 40-70 mg/l).

Les autres données biologiques sont résumées dans le **tableau 9**.

Concernant le bilan radiologique, une échographie abdominale a montré une discrète hépatomégalie et une splénomégalie homogènes et à contours réguliers, avec absence d'adénopathies profondes. Les radiographies du fémur, bassin, grill costal étaient sans anomalies.

Le patient a été transféré en France pour une éventuelle greffe de moelle, il est décédé juste après son voyage.

## **B-Deuxième observation**

Il s'agit du patient L.A., âgé de 70 ans admis aux urgences pour fracture du fémur droit. Dans ses antécédents, on note des troubles urinaires depuis 4 ans en rapport avec un problème prostatique non précisé.

La découverte de sa maladie remonte au jour de son admission par la sensation par le patient lors de la descente des escaliers d'un craquement au niveau de la cuisse droite associé à des douleurs et impotence fonctionnelle. Par ailleurs le patient signale une altération de l'état général, une asthénie et une anorexie durant les quatre derniers mois.

L'examen du membre fracturé montre à l'inspection une attitude vicieuse en adduction, rotation externe et raccourcissement. La palpation révèle des douleurs à la mobilisation du membre. Les pouls périphériques étaient présents. Le reste de l'examen locomoteur ne trouvait pas de tuméfactions ou de douleurs osseuses diffuses.

L'examen des autres organes n'a pas objectivé de syndrome tumoral.

Le reste de l'examen somatique était sans anomalies.

L'hémogramme a montré une hyperleucocytose à  $40\,900/\text{mm}^3$ , une légère anémie à 11,4 g/dl (12-16g/dl) normochrome, normocytaire ; le taux de plaquettes était respecté. Le frottis sanguin a montré la présence de plasmocytes à un taux de  $15\,113/\text{mm}^3$ .

Au myélogramme, la moelle était infiltrée à 80% par des plasmocytes souvent dystrophiques.

Le patient n'a pas bénéficié d'étude immunophénotypique également.

Le reste du bilan hématologique a objectivé un syndrome inflammatoire avec une vitesse de sédimentation à 48 mm à la première heure (Valeurs normales : inférieur à 20 pour les hommes et inférieur à 30 pour les femmes) avec une hypogammaglobulinémie à l'électrophorèse des protides sériques. L'immunofixation a montré la présence d'une gammopathie monoclonale constituée de chaînes légères libres de type lambda (**tableau 8**).

**Tableau 8** : Dosage pondéral des Ig sériques du second patient

	Valeurs du patient n°2	Valeurs physiologiques
IgA	<0,23	0,7-4 g /l
IgG	1,57	7-16 g/l
IgM	<0,17	0,4-2,3 g/l
Kappa	0,305	1,7-3,7 g/l
Lambda	2,62	0,9-2,1 g/l
K /L	0,11	1,35-2,66

L'analyse des protides urinaires a révélé une protéinurie à 0,67 g/24h (valeur normale : <0,15g/24h), avec la présence d'une protéinurie de Bence-Jones de type Lambda à l'immunofixation.

L'étude de la fonction rénale a montré une insuffisance rénale avec urée à 1,69g/l (Valeur normale : 0,1-0,5 g/l) et créatinine à 28mg/l (Valeur normale : 7-13mg/l). Le reste biologique est résumé dans le **tableau 9**. Le bilan radiologique montre une fracture de la diaphyse fémorale du fémur droit sur une image ostéolytique secondaire. Les autres radiographies du grill costal, du crâne et du rachis étaient sans anomalies.

Le geste opératoire est décidé pour fracture pathologique sur métastase osseuse du cancer prostatique non documenté (vu les antécédents de prostatisme chez le patient).

La découverte à la numération sanguine et au frottis sanguin d'une hyperleucocytose faite de plasmocytes circulants a fait reconsidérer le diagnostic et soulevé l'éventualité d'une leucémie à plasmocytes primitive ou sur un myélome multiple jusque là méconnu.

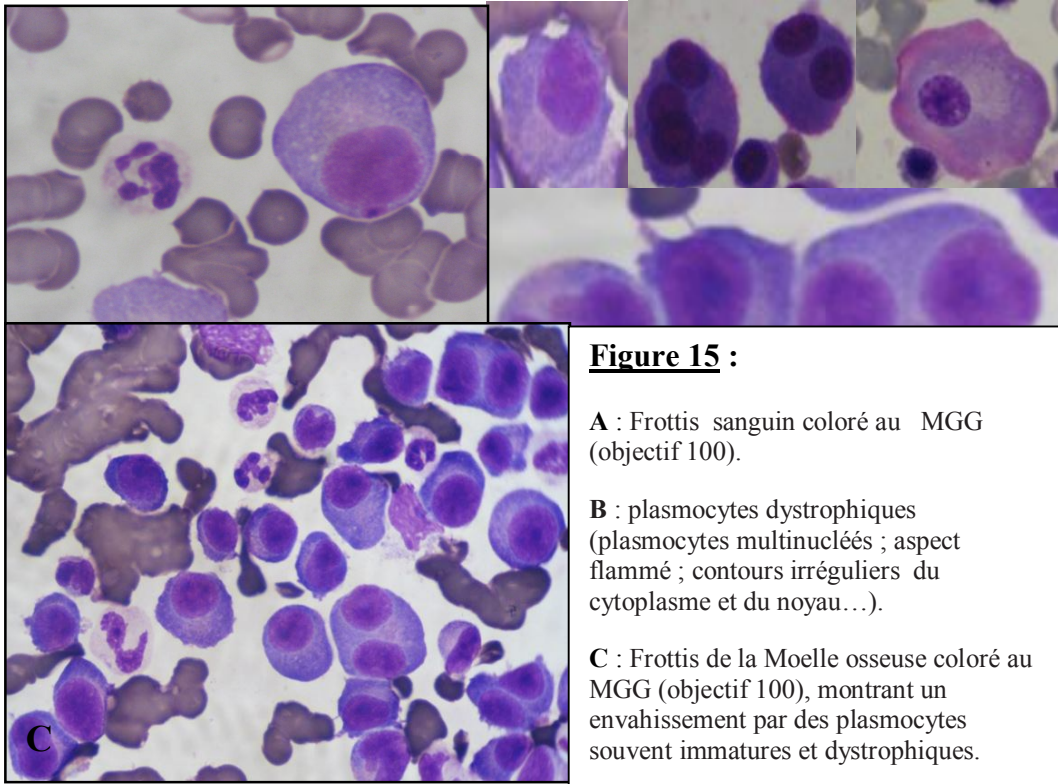
Le patient est décédé quatre jours après son hospitalisation.

### **C-Troisième observation**

Patiente de 65 ans, suivie pour une psychose sous antipsychotiques, qui présente depuis plusieurs mois des douleurs lombaires et des membres inférieurs rebelles aux antalgiques habituels, et depuis un mois une altération progressive de son état général. Une semaine avant son hospitalisation, la patiente présente des troubles de la conscience d'aggravation progressive ainsi que des vomissements compliqués d'une pneumopathie d'inhalation. À son admission, la patiente présente un Glasgow Coma Score à 3 et le bilan fait en urgence objective une insuffisance rénale sévère avec une clairance évaluée à 10,2 ml/min, une TDM cérébrale normale. L'hémogramme trouve une bicytopenie avec une anémie normochrome normocytaire arégénérative (Hb : 9,7 g/dl) et une thrombopénie à 112 Giga/L (valeur normale : 150 à 400 Giga/L), un taux de globule blancs à 9,1 Giga/L (valeur normale : 4 à 10 Giga/L). Le frottis sanguin (**figure 15A**) montre une plasmocytose périphérique à 24% soit une valeur absolue de 2,18 Giga/L faite de plasmocytes souvent dystrophiques (**figure 15B**). Le myélogramme montre une moelle diluée envahie à 60 % par des plasmocytes ayant les mêmes caractéristiques cytologiques que ceux retrouvés dans le sang périphérique (**figure 15C**). La vitesse de sédimentation était accélérée : 82 mm à la 1<sup>re</sup> heure. Le bilan biochimique révèle une hyperprotidémie à 111 g/L (valeur normale : 60 à 75 g/L) avec une hypoalbuminémie à 22,3g/L (valeur normale : 30-45g/L [50 à 60% des protides sériques]) et une hypercalcémie corrigée à 135mg/L, un taux de LDH élevé à 1894 UI/L, et un taux de  $\beta$ 2-microglobuline à 13,8mg/L (Valeurs normales : 0,7-1,8mg/L). L'électrophorèse des protides sériques met en évidence un pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines à 69,2 g/L (**figure 16A**), l'immunofixation confirme la présence d'une immunoglobuline monoclonale de type IgG kappa (**figure 16B**).

Les données biologiques sont résumées dans le **tableau 9**.

Les radiographies standards du squelette osseux ont objectivé une déminéralisation osseuse diffuse avec des images lytiques à l'emporte pièce au niveau du crâne et du bassin. La patiente est décédée dans les 72h suivant son admission.

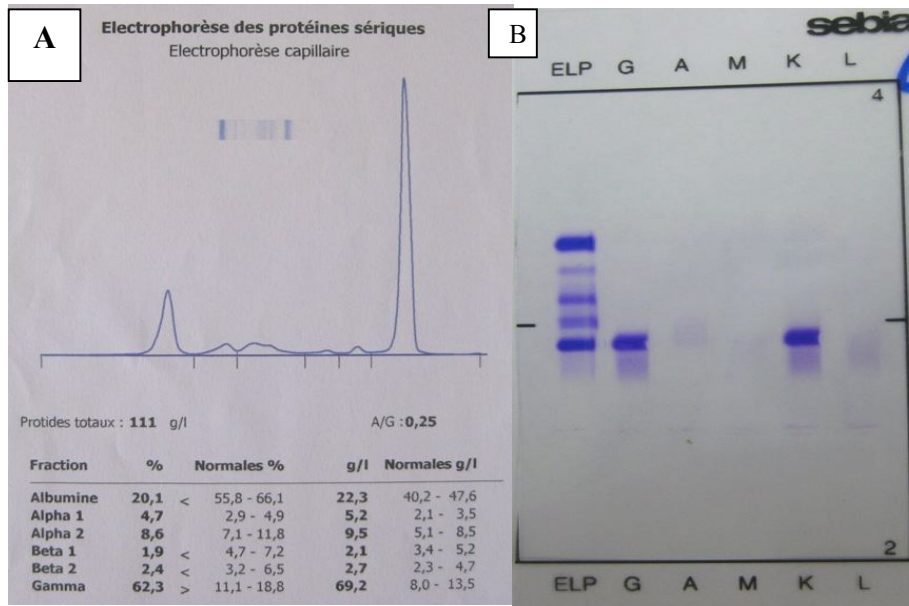


**Figure 15 :**

**A :** Frottis sanguin coloré au MGG (objectif 100).

**B :** plasmocytes dystrophiques (plasmocytes multinucléés ; aspect flammé ; contours irréguliers du cytoplasme et du noyau...).

**C :** Frottis de la Moelle osseuse coloré au MGG (objectif 100), montrant un envahissement par des plasmocytes souvent immatures et dystrophiques.



**Figure 16** : **A** : EPP des protéines sériques montrant un pic au niveau de la zone des  $\gamma$ -globulines.

**B** : immunofixation confirmant la présence d'une Ig monoclonale type IgG Kappa.

**Tableau 9** : Données biologiques des 3 patients

Données biologiques	Observation n°1	Observation n°2	Observation n°3	Valeurs usuelles
Hémoglobine (g/dL)	13,4	11,4	9,7	12-16
Globules blancs (mm <sup>3</sup> )	52000	40900	9100	4000-10000
Plaquettes (mm <sup>3</sup> )	149000	151000	112000	150000-450000
Plasmocytes circulants	60% 315000/mm <sup>3</sup>	37% 15113/mm <sup>3</sup>	24% 2180/mm <sup>3</sup>	-
Plasmocytes médullaires	80%	80%	60%	-
VS (mm à la première heure)	04	48	82	<20 chez la femme <30 chez l'homme
Urémie (g/L)	2,08	1,69	-	0,15-0,45

Créatininémie (mg/L)	143	28	-	7-13
Calcémie (mg/L)	103	155	135	80-102
Protidémie (g/L)	68	50	-	60-75
LDH (UI /L)	527	-	1894	<240
Protéinurie	1g/24h	0,67g/24h	-	<0,15g/24h
Electrophorèse de protides (EPP)	Hypogamma-globulinémie	Hypogamma-globulinémie	Hypergamma-globulinémie	-
Dosage pondéral des Ig sériques	effondrées	effondrées	-	-
Dosage des chaînes légères sériques	Kappa 1,1 Lambda 2,9 K/L 0,38	Kappa 0,305 Lambda 2,62 K/L 0,11	-	1,7-3,7 g/l 0,9-2,1g/l 1,35-2,66
Dosage des chaînes légères urinaires	Kappa 12,1mg/l Lambda 3150 mg/l	-	-	-

IF protéines sériques	Chaînes légères libres lambda	Chaînes légères libres Lambda	-	-
IF protéines urinaires	Protéinurie de Bence Jones type Lambda	Protéinurie de Bence Jones type Lambda	-	-
Clairance	-	-	10,2ml/mn	
Albumine (g/L)	-	-	22,3	30-45
$\beta$ 2-microglobuline (mg/L)	-	-	13,8	0,8 - 2,4

### **III- Discussion**

Dans notre travail nous rapportons trois observations de LCP-p colligées au laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat. Le diagnostic de la LCP a été en majeure partie biologique. Il reposait sur les données de l'hémogramme et le frottis sanguin coloré au MGG qui montre la présence d'une plasmocytose sanguine supérieure à 2 Giga/L ou un taux de plasmocytes circulants supérieur à 20% de la formule leucocytaire [1,9].

Deux de nos patients sont de sexe masculin, et un patient de sexe féminin. Dans la littérature de nombreuses séries estiment que 3 hommes pour 2 femmes sont atteints dans les deux formes de leucémie à plasmocytes [27]. L'âge moyen de survenue de la LCP-p est compris entre 51,5 et 65 ans [13] et cela concorde avec nos trois patients dont la moyenne d'âge est de 58 ans. Chez nos patients la présentation clinique associait de façon constante une asthénie et une altération de l'état général. Deux de nos patients avaient été hospitalisés pour ces deux raisons ; ils présentaient des douleurs osseuses et à la radio des lésions osseuses étaient observées. Dans la littérature il s'agit là de la clinique classique observée au cours de la LCP-p [13]. Dans la série d'AVET-LOISEAU 59% des patients présentaient des lésions osseuses [23] et 61% dans la série de COSTELLO [16]. Cependant l'anémie sévère qui est classiquement rencontrée ne s'observe pas chez nos trois patients. Seul un de nos patients présente une anémie qui reste légère avec un taux d'hémoglobine à 9,7 g/dL (valeur normale : 12 à 16g/dL).

L'hyperleucocytose est fréquemment observée et est composée essentiellement de plasmocytes. Dans la série de COSTELLO le taux moyen de leucocytes compté est de 24Giga/L (valeur normale : 4,0 à 10 Giga/L). Deux de nos patients présentaient une hyperleucocytose et un avait un taux de globules blancs normal. Notons que des leucopénies peuvent être retrouvées [1].

Le myélogramme ou la biopsie ostéo-médullaire montre une infiltration diffuse plasmocytaire variant de 50 à 100 % [13,16]. L'envahissement était très important chez nos patients avec des plasmocytes souvent dystrophiques, 80% chez deux patients et 60% chez un patient.

A l'examen clinique, aucun syndrome tumoral en particulier pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie, n'a été détecté chez nos patients. Cependant à l'échographie abdominale un patient présentait une hépatomégalie discrète et une splénomégalie homogène. Dans la littérature un syndrome tumoral est fréquemment observé au cours de la LCP (**tableau 10**). MARIA rapporte dans sa série 60% d'hépatomégalie, 50% de splénomégalie et 20% de lymphadénopathie [57]. COSTELLO quant à lui, rapporte 27,7% de splénomégalie et/ou hépatomégalie, et 50% de lymphadénopathie [16].

L'insuffisance rénale et l'hypercalcémie sont observées chez nos trois patients ; une créatininémie élevée est retrouvée chez deux de nos patients (pas de données pour le troisième patient). Dans la littérature l'hypercalcémie et la créatininémie élevée sont rapportées respectivement chez 44% et 37% des patients [14]. COSTELLO dans sa série enregistre une créatininémie atteignant 1177  $\mu\text{mol/L}$  (valeur normale : 60-120  $\mu\text{mol/L}$ ) [16].

Le dosage sérique du LDH était de 527 UI/L pour le premier patient et 1894UI/L pour le troisième patient (pas de données pour le second patient). Un taux élevé de LDH est fréquemment observé dans la littérature. DIMOPOULOS note chez 63% de ses patients un taux de LDH supérieur à 300UI/L (valeur normale : <240UI/L) [14].

Un taux de  $\beta$ 2-microglobuline supérieur à 5,5mg/L est parmi les facteurs de mauvais pronostics [16] ; chez notre troisième patient le taux de  $\beta$ 2-microglobuline est de 13,8 mg/L (pas de données chez les autres patients), il décéda 72h après hospitalisation.

La VS est très souvent élevée dans la LCP, néanmoins il existe des cas où la VS reste normale [74], ceci concorde avec nos trois cas rapportés : deux de nos patients présentent une VS élevée, et un patient a une VS normale.

La présence d'un pic monoclonal dans la LCP est une caractéristique très fréquente, dans la littérature un pic monoclonal étant retrouvé dans 95,3% des cas de LCP [57]. Tous nos trois patients présentaient une LCP sécrétante avec un pic monoclonal au niveau sérique et urinaire, fait chez deux patients de chaînes légères de type lambda , chez le troisième patient, l'Ig était de type IgG kappa.

**Tableau 10** : Caractéristiques biologiques et cliniques de cas de LCP et de MM [2]

<b>Caractéristiques</b>	<b>MM</b>	<b>LCP-p</b>	<b>LCP-s</b>
Nombres de patients	439	39	41
Age moyen	66	65,7	54,5
Plasmocytomes extra osseux (%)	-	6	22
Lésions ostéolytiques(%)	81	53	35
Splénomégalie(%)	-	8	18
Hépatomégalie(%)	-	11	32
Plasmocytose du sang périphérique (%)	0	52	46
Plasmocytose du sang périphérique ( $\times 10^9/L$ )	0	6,3	7,2
Hémoglobine (g/dL) (moyenne)	10,9	9,1	9,4
Plaquettes( $\times 10^9$ ) (moyenne)	242	53	98
Créatinine du sérum (mg/dL) (moyenne)	1,2	1,4	1,9

Chaîne Kappa (%)	66	58	42
Chaîne Lambda (%)	34	42	58
Plasmocytose dans la MO (%)	46	63	78

## **CONCLUSION**

En 2011, la LCP dite en anglais plasma cells leukemia reste un désordre lymphoprolifératif rare. Bien qu'il existe une forme primitive de cette pathologie qui apparaît d'emblée sans l'existence au préalable d'un MM, la LCP est considérée comme une variante agressive du MM.

La LCP reste une maladie quasi-constamment incurable, mais les avancées thérapeutiques de ces dix dernières années avec l'avènement de nouveaux agents ont permis d'améliorer le pronostic des patients. Des avancées ont eu lieu également dans la compréhension de la maladie avec notamment la définition d'anomalies cytogénétiques et moléculaires permettant d'améliorer les modèles pronostiques. Actuellement le choix des traitements n'est pas individualisé, les futures études de génomiques permettront probablement à l'avenir d'identifier les patients les plus à même de bénéficier de thérapeutiques spécifiques ouvrant la voie à la perspective de traitement individualisé donc adapté à chaque patient. Dans un avenir proche, plusieurs questions seront élucidées, notamment la place du traitement d'entretien, l'intérêt du suivi de la maladie résiduel et le traitement en première intention des myélomes asymptomatiques à haut risque d'évolutivité.

# Résumés

## **RESUME**

**Titre** : Leucémie à plasmocytes : à propos de 3 cas

**Auteur** : FORO Corine Leïla Nadimi

**Mots clés** : Plasmocytes-Leucémie à plasmocytes-Myélome multiple- Immunophénotypage

La leucémie à plasmocytes est une dyscrasie plasmocytaire rare, caractérisée par la prolifération maligne des plasmocytes dans la moelle osseuse et le sang périphérique. On distingue la leucémie à plasmocytes primitive qui se manifeste d'emblée sur un mode leucémique et la leucémie à plasmocytes secondaire compliquant un myélome multiple connu.

Dans les conditions normales, les plasmocytes sont absents du sang périphérique et sont rencontrés au niveau de la moelle osseuse et dans les organes lymphoïdes périphériques. Le diagnostic de la LCP est confirmé par la présence de plus de 20% de plasmocytes dans les frottis de sang périphérique ou un nombre de plasmocytes circulants supérieur à 2 Giga/L. La majorité des patients atteints de LCP ont un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques ou urinaires, cependant des cas de LCP non sécrétantes ont été rapportés. Au cours de la LCP les taux sériques de  $\beta$ 2-microglobuline, la calcémie, la créatininémie et le taux de LDH sont fréquemment augmentés. La survie globale est de 7mois chez les patients atteints de LCP, cependant la greffe de la moelle et les molécules actuelles en particulier le lenalinomide et le bortezomib donnent des résultats prometteurs avec des survies prolongées.

Nous avons rapporté trois observations de LCP, diagnostiquées au laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V à Rabat. Les signes révélateurs étaient une altération de l'état général et chez le premier malade un syndrome tumoral objectivé à la radiographie, le deuxième patient présentait une fracture sur un os pathologique, le troisième patient présentait une déminéralisation osseuse avec douleurs aux lombaires et aux membres inférieurs rebelles aux antalgiques habituels. Le diagnostic a été posé par l'hémogramme qui montrait une hyperleucocytose, le frottis sanguin montrait une infiltration plasmocytaire massive faite de plasmocytes dystrophiques. Les trois patients sont décédés quelques jours après le diagnostic de la maladie.

## SUMMARY

**Title** : Plasma cells leukemia : about 3 cases

**Author** : FORO Corine Leïla Nadimi

**Key words** : Plasma cells-Plasma cells leukemia-Multiple myeloma-Immunophenotypage

Plasma cell leukemia is a rare plasma cell dyscrasia characterized by malignant proliferation of plasma cells in bone marrow and peripheral blood. We distinguish the primitive plasma cell leukemia, that occurs immediately on a mode leukemic and the secondary plasma cell leukemia complicating multiple myeloma known.

Under normal conditions, plasma cells are absent from peripheral blood and are met at the bone marrow and peripheral lymphoid organs. The diagnosis of plasma cell leukemia is confirmed by the presence of more than 20% plasma cells in the peripheral blood smear or a number of circulating plasma cells greater than 2 Giga / L. The majority of patients suffering from plasma cell leukemia have a monoclonal plasma cells in serum protein electrophoresis and urine, however, cases of non-secreting plasma cell leukemia have been reported. During the plasma cell leukemia the serum  $\beta$ 2-microglobulin, calcium, creatinine and LDH levels are frequently increased. The overall survival was 7 months in patients with plasma cell leukemia, however, the marrow graft and the news molecules in particular lenalinomide and bortezomib shows promising results with prolonged survival.

We reported three cases of plasma cell leukemia diagnosed in the Hematology laboratory of the military hospital Mohamed V in Rabat. The warning signs were deterioration of general condition and in the first patient a tumor syndrome objectified in radiography, the second patient had a fracture of a pathologic bone, The third patient had bone demineralization with pain of lumbar and lowers members refractory to conventional analgesics . The diagnosis was made by the complete blood count that showed leukocytosis, blood smear showed a massive plasma cells infiltration composed of dystrophic plasma cells . Three patients died a few days after diagnosis of the disease.

## ملخص

**العنوان:** ابيضاض بلازماوي بصدد 3 حالات

**من طرف:** ليلي فورو كوغيين نادمي

**الكلمات الأساسية:** بلازما - ابيضاض بلازماوي - المايلوما المتعددة - المناعي الظاهري .

البلازما خلايا خبيث تكاثر تتميز نادر بلازماوي اضطراب هو بلازماوي ابيضاض و فجأة يحدث الذي بدائي الخلية ازما بل الدم سرطان يوجد .محيطي والدم عظم الفقري العمود في معروف متعدد المايلوما مشدد ثانوي بلازماوي ابيضاض

قبل من ويؤكد بلازماوي ابيضاض من التشخيص .محيطي دم غائبة البلازما خلايا عادة إلى أعلى تعميم البلازما خلايا عدد أو محيطي دم مسحة في البلازما خلايا %20 من أكثر وجود النسيلة وحيدة الذروة لديها البلازمية الخلايا لوكيميا مع المرضى معظم .لتر / جيجا 2 إفراز عدم بلازماوي ابيضاض الحالات لكن ,البولية أو الدم مصل البروتينات الكهربائي إلى ,الكلسيوم ,المكروغلوبولين 2 بيتا الدم مصل في كميات بلازماوي ابيضاض خلال .وأفيد تطعيم لكن أشهر 7 بعد على تقع شامل بقاء .زيادة ما كثيرا نازعة لاكتات والكرياتينين طويل بقاء منح بورتيزومييب يناليدومييد

المستشفى الدم أمراض المختبر تشخيص بلازماوي ابيضاض حالات ثلاث لدينا يض المر في ورم متلازمة مريض اول في العامة الحالة تدهور علامات .الرباط V محمد العسكري إلى صهر السفلية الأطراف في ألم الظهر آلام انخفاض المريض الثالث كسر عظم الثاني واسعة وتسلل البيضاء الدم خلايا من فائض إلى يستند التشخيص .التقليدية المسكنات قليلة أيام بعد الثلاثة المرضى جميع توفي .مشوه البلازما خلايا البلازما خلايا من المرض تشخيص من

# Références

## **REFERENCES**

- 1- 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
- 2- FLAVIO ALBARRACIN, RAFAEL FONSECA**  
Plasma cell leukemia, Blood Reviews, Volume 25, Issue 3, May 2011
- 3- MAURICE PIETTE**  
Cytologie des maladies du sang, éditions médicales flammariion 20,rue de Vaugirard, PARIS\_ VI e 1968
- 4- Mr. ABDERRAHIM ELKTAIBI**  
Leucémie à plasmocytes à propos de deux cas ; revue de littérature, thèse médecine 2007. Université Mohamed V-Souissi
- 5- FACULTE DE MEDECINE DE L'UNIVERSITE DE RENNE 1:** Cours d'hématologie  
[www.facmed.univ-rennes.fr](http://www.facmed.univ-rennes.fr)
- 6- ALBERT NAJMAN, ELISABETH VERDY, GERARD POTRON, FRANCOISE ISNARD-GRIVAUX**  
Hématologie, précis des maladies du sang Tome
- 7- WWW.IMGT.ORG/IMGTeducation/Tutorials/IGandBcells/\_FR/Differentiation B/figure1.html**  
Immunoglobulines et lymphocytes B
- 8- G. RUSSANO DE PAIVA, C. LAURENT, L. LAMANT, G. DELSOL, P. BROUSSET**  
Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaires des lymphomes non hodgkiniens, 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**9- M. MAYNADIE**

Expositions professionnelles responsables d'hémopathies malignes, 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**10- [HTTP://WWW.DIDIER-POL.NET/01ANT06C.HTML](http://www.didier-pol.net/01ANT06C.html)**

Mécanisme de l'immunité humorale

**11- [HTTP://WWW.DIDIER-POL.NET/6NC0996C.HTML](http://www.didier-pol.net/6NC0996C.html)**

Les plasmocytes sont de cellules sécrétrices d'anticorps

**12- Mme Emmanuelle LEVINE**

Leucémie myéloïde chronique de l'enfant de moins de deux ans, thèse médecine 2010. Université PARIS DESCARTES (PARIS 5)

**13- 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

**14- DIMOPOULOS MA, PALUMBO A, DELASALLE KB, ALEXANIAN R.**

Primary plasma cell leukaemia. Br Haematol 1994 ; 88 :754-9

**15- GARCIA-SANZ R, ORFAO A, GONZALEZ M, TABERNERO MD, BLADE J, MORO MJ, ET al.**

Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. Blood 1999; 93: 1032-7.

**16- COSTELLO R, SAINTY D, BOUABDALLAH R, FERMAND JP, DELMER A, DIVINE M et al.**

Primary plasma cell leukaemia: a report of 18 cases. Leuk Res 2001; 25: 103-7

**17- MARIA KRAJ, JOANNA KOPEC-SZLEZAK, RYSZARD POGŁOD, BARBARA KRUK**

Flow cytometric immunophenotypic characteristics of 36 cases of plasma cell Leukemia. Leukemia Research 35 (2011) 169–17

**18- BOUSSER and VERNANT**

Les maladies de Khaler sans manifestations osseuses.

Sang. 1950, 21,21-28

**19- V. DELISLE, F. TOLLIS, M. TRUCHAN-GRACZYK, M.C. ROUSSELET-CHAPEAU, N. IFRAH, M. ZANDECKI, F**

La leucémie à plasmocytes : une forme agressive du myélome multiple Annales de Biologie Clinique. Volume 60, Numéro 1, 89-95, Janvier - Février 2002, Pratique quotidienne

**20- NOEL P, KYLE RA.**

Plasma cell leukemia: an evaluation of reponse to therapy. Am J Med 1987;83:1062-8

**21- PASQUALETTI P, FESTUCCIA V, COLLACCIANI A, ACITELLI P, CASALE R.**

Plasma cell leukemia. A report on 11 patients and review of the literature.

Panminerva Med 1996 ; 38 : 179-84.

**22- PELLEGRINO MUSTO, LIVIO PAGANO, MARIA TERESA PETRUCCI, FORTUNATO MORABITO, TOMMASO CARAVITA, FRANCESCO DI RAIMONDO, LUCA BALDINI, PATRIZIA TOSI, SARA BRINGHEN, MASSIMO OFFIDANI, PAOLA OMEDE, ANTONINO NERI, FIORELLA D'AURIA, GIOVANNI BATTISTA BOCHICCHIO, MICHELE CAVO, MARIA BOCCADORO, ANTONIO PALUMBO.**

Primary plasma cell leukemia in the era of new drugs: has something changed? Critical Reviews in Oncology/Hematology, In Press, Corrected Proof, Available online 29 June 2011

**23- 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.

**24- BLADE J, KYLE RA.**

Non secretory myeloma, immunoglobulin D myeloma and plasma cell leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 1999;13:1259-72.

- 25- LIEDTKE M, MEDEIROS BC.**  
Plasma cell leukemia: concepts and management. *Exp Rev Hematol* 2010;3:543–9
- 26- JIMENEZ ZEPEDA VH, DOMINGUEZ VJ.**  
Plasma cell leukemia: a rare condition. *Ann Hematol* 2006;85:263–7.
- 27- I. CHARLOT-LAMBRECH, JH SALMON, L. GAGNEUX-LEMOUSSU, P. BROCHOT, J.P. ESCHARD**  
Myélome multiple. 2011 elsevier masson. SAS tout droit reserve
- 28- LAFOREST DENIS**  
Leucémie à plasmocytes à propos d'un cas; revue de littérature, these medicine 1990.  
Université de caen
- 29- DANIEL LEBOVIC LING ZHANG, MELISSA ALSINA, TAIGA NISHIHORI, KENNETH H. SHAIN, DANIEL SULLIVAN, JOSE L. OCHOA-BAYONA, IMOHAMED A. KHARFAN-DABAJA, RACHID BAZ**  
Clinical Outcomes of Patients With Plasma Cell Leukemia in the Era of Novel Therapies and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Strategies: A Single-Institution Experience. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, Vol. xx, No. x, xxx © 2011. Published by Elsevier Inc.
- 30- TIEDEMANN RE , GONZALEZ-PAZ N, KYLE RA, et al.**  
Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008;22:1044–52.
- 31- S. MANIER, X. LELEU**  
Myélome multiple : diagnostic clinique et persepective de traitement ; recommandations de l'international myeloma working group (IMWG)  
Elsevier masson France 2011, 26, 125-136
- 32- 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

**33- YAMAMOTO JF, GOODMAN MT.**

Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008;19:379–90.

**34- PEI LIN**

Plasma cell neoplasms Mini-Symposium: pathology of bone marrow disorders 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**35- Mlle. NGONE GÙEYE**

myélome multiple aspects cliniques et évolutifs(a propos de 22 observations colligées à la clinique médicale 1 chuaristide le dantec) 2011. universite cheikh anta diop de dakar

**36- BROWN LM., LINET MS., GREENBERG RS., SILVERMANN DT., HAYES RB., SWANSON GM., SCHWARTZ AG., SCHOENBERG JB., POTTERN LM., FRAUMENI JF. JR.**

Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the u.s.*Cancer* 1999 ; 85 : 2385 – 2390

**37- HERRINGTON LI., WEISS NS., KOEPEL ID., DALING IR., TAYLOR IW., LYON IL., SWANSON GM., GREENBERG RS.**

Exposure to hair- colouring products and the risk of multiple myeloma *American journal of public health* 1994 ; 84 : 1142 - 1144

**38- C. RODRIGUEZ, J.C. PONT, I. GOUIN-THIBAUT, A. G. ANDRIEU, T.MOLINA, A. LE TOURNEAU, M. LE GARFF-TAVERNIER, V. SIGURET, P. CHAIBL**

Leucémie à plasmocytes, *annale de biologie clinique*, vol.63,n°5, septembre octobre 2005

**39- 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

- 40- CHIECCHIO L, DAGRADA GP, WHITE HE et al.**  
Frequent upregulation of MYC in plasma cell leukemia. *Genes, Chromosomes Cancer* 2009; 48: 624-36.
- 41- 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.
- 42- BEZIEAU S, DEVILDER MC, AVET-LOISEAU H, MELLERIN MP, PUTHIER D, PENNARUN E, 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.
- 43- 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.
- 44- 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.
- 45- 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.
- 46- KALAZS V., PAP T., CSANAKY G.**  
Endothelial cell receptors on leukemic plasma cells leuk. Res. , 1989, 13, N°9, 963-868.
- 47- ZHANG XG, BATAILLE R, WIDJENES J, KLEIN B.**  
Interleukin-6 dependence of advanced malignant plasma cell dyscrasias. *Cancer* 1992 ; 69 : 1373-6.

- 48- 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.
- 49- 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.
- 50- 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.
- 51- 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.
- 52- 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.
- 53- 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.
- 54- 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

**55- F. BLOT**

Pronostic des infections en oncohématologie Service de réanimation polyvalente, institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif, France. Reçu le 30 décembre 2002 ; accepté le 7 janvier 2003. Elsevier 2003

**56- R. GARCÍA-SANZ,A. ORFÃO, M. GONZALEZ, M.D. TABERNERO,J. BLADE,M.J. MORO, J. FERNANDEZ-CALVO, M.A. SANZ, J.A. PEREZ-SIMON, A. RASILLO, AND J.F. SAN MIGUEL**

Primary Plasma Cell Leukemia: Clinical, Immunophenotypic, DNA Ploidy, and Cytogenetic Characteristics

Blood February 1, 1999 vol. 93 no. 3 1032-1037

**57- MARIA KRAJ, RYSZARD POGLOD, JOANNA KOPEC-SZLEZAK, BARBARA KRUK, MAGDALENA LETOWSKA**

Plasma cell leukemia: clinical and immunophenotypic characteristics, treatment and survival NOWOTWORY Journal of Oncology ,2011, volume 61

**58- COSTELLO R., CHAÏBI P., ROUSSELOT P.**

La leucémie à plasmocytes, une forme particulière du myélome multiple, hématologie 1996;2: 296-300.

**59- 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.

**60- WITZIG TE, GERTZ MA, LUST JA, KYLE RA, O’FALLON WM, GREIPP PR.**

Peripheral blood monoclonal plasma cells as a predictor of survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 1996 ; 88 : 1780-7.

**61- KUO MC, SHIH LY.**

Primary plasma cell leukemia with extensive dense osteosclerosis: complete remission following combination chemotherapy. *Ann Hematol* 1995 ; 71 : 147-51.

**62- KYLE RA, GREIPP PR.**

Amyloidosis (LA): clinical and laboratory features in 229 cases. Mayo Clinique Proc 1983 ; 58 : 665-8.

**63- 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

**64- 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.

**65- SIMONS M, COHN A, MILLER K.**

Plasma cell leukemia with meningeal involvement. N Y State J Med 1986 ; 86 : 539-40.

**66- KHALID HASSAN, HUMAIRA RIZWAN QAZI, NAGHMI ASIF,TAHIRA ZAFAR**

Plasma Cell Leukemia case report Ann. Pak. Inst. Med. Sci. 2008; 4(4): 237-239

**67- DEBNATH D, VALERIO D.**

Atraumatic rupture of the spleen in adults. J R Coll Surg Edinb 2002;47:437–45.

**68- 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

**69- 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

**70- MERLINI G., BELLOTI V.**

molecular mechanism of amyloidosis. N. engl j med 2003, 349, 583-96

**71- GERTZ MA, LACY MQ, DISPENZIERI A, HAYMAN SR.**

amyloidosis : diasgnosis and management. Clin lymphoma myeloma 2005; 6: 208-19

- 72- KOSMO MA, GALE RP.**  
Plasma cell leukemia. Semin Hematol 1987 ; 24 : 202-8.
- 73- GERACI JM, HASEN RM , KUECK BD**  
Plasma cell leukemia and hyperviscosity syndrome. South med j 1990, 83 800-5
- 74- SUNG RAN CHO, M.D., PH.D.**  
Plasma cell leukemia with rouleaux formation involving neoplastic cells and RBCThe  
Korean Journal of Hematology Volume 46 · Number 3 · September 2011
- 75- P. GODEAU, O. BLI~TRY, J.C. PIETTE, B. WECHSLER**  
Anticoagulant s circulants, les conditions cliniques du diagnostic Rev. M6d.  
Interne, 1985, 6, 523-541.
- 76- DENIS GAISON**  
leucémie à plasmocytes à propos de deux cas et revue de littérature these medicine N°  
494, 1987 Université Claude Bernard-LYON
- 77- ENDO T, OKUMURA H, KIKUCHI K, MUNAKATA J, OTAKE M, NOMURA  
T, et al.**  
Immunoglobulin E (IgE) multiple myeloma: a case report and review of the  
littérature. Am J Med 1981 ; 70 : 1127-32.
- 78- WAGNER W, WEIN F, RODERBURG C, SAFFRICH R, DICHLMANN A,  
ECKSTEIN V, HO AD.**  
Adhesion of human hematopoietic progenitor cells to mesenchymal stromal cells  
involves CD44. Cells Tissues Organs 2008;188:160-9.
- 79- N. GHRAIRI , H. BOUAKKEZ, A. DAHMOUNI, I. NAHDI, L. MECHMECHE,  
L. BOUGHNIM, S. YALAOUI,**  
Difficultés au cours de l'immunofixation sérique Rec,u le 21 novembre 2008 ;  
accepté le 31 janvier 2009  
Disponible sur Internet le 21 mars 2009. 2009 Publi'e par Elsevier Masson SAS
- 80- ALONSO ML, RUBIOL E, MATEU R, ESTIVILL C, BELLIDO M, BALMANA  
J, et al.**  
cCD79a expression in a case of plasma cell leukemia. Leuk Res 1998;22: 694-53

- 81- HATA H, MATSUZAKI H, TAKEYA M, YOSHIDA M, SONOKI T, NAGASAKI A, et al**  
Expression of Fas/Apo-1 (CD95) and apoptosis in tumor cells from patients with plasma cell disorders. *Blood* 1995; 86: 1939-45
- 82- JOURDAN M, FERLIN M, LEGOUFFE E, HORVATHOVA M, LIAUTARD J, ROSSI JF, et al.**  
The myeloma cell antigen syndecan-1 is lost by apoptotic myeloma cells. *Br J Haematol* 1998;100:637-46
- 83- NAOR D, WALLACH-DAYAN SB, ZAHALKA MA, SIONOV RV.**  
Involvement of CD44, a molecule with a thousand faces in cancer dissemination. *Semin cancer boil* 2008; 18:260-7
- 84- WAGNER W, WEIN F, RODEBURG C, SAFFRICH R, DICHLMANN A, ECKSTEIN V, HO AD.**  
Adhesion of human hematopoietic progenitor cells to mesenchymal stromal cells involves CD44. *Cells Tissues Organs* 2008;188:160-9.
- 85- AVET-LOISEAU H, ATTAL M, MOREAU P, CHARBONNEL C, GARBAN F, HULIN C et al.**  
Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007, 109: 3489-3495
- 86- TANIWAKI M, NISHIDA K, UEDA Y, TAKASHIMA T.**  
Non-random chromosomal rearrangements and their implications in clinical features and outcome of multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996;21:25-30.
- 87- FONSECA R, BARLOGIE B, BATAILLE R, ET AL.**  
Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 2004;64:1546-58.
- 88- AVET-LOISEAU H, ATTAL M, MOREAU P, ET AL.**  
Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007;109:3489-95.

- 89- 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;33:259–62.
- 90- FONSECA R, BLOOD E, RUE M, ET AL.**  
Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003;101:4569–75
- 91- CHNG WJ, PRICE-TROSKA T, GONZALEZ-PAZ N, ET AL.**  
Clinical significance of TP53 mutation in myeloma. *Leukemia* 2007;21:582–4.
- 92- 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.
- 93- 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
- 94- 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
- 95- 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.
- 96- ESTELLER M, CORDON-CARDO C, CORN PG, ET AL.**  
p14ARF silencing by promoter hypermethylation mediates abnormal intracellular localization of MDM2. *Cancer, Res* 2001;61:2816–21
- 97- MAGDINIER F, WOLFFE AP.**  
Selective association of the methyl-CpG binding protein MBD2 with the silent p14/p16 locus in human neoplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4990–5.
- 98- 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.

- 99- A.RUSKONE-FOURMESTRAUX , A. LAVERGNE-SLOVE B, A. DELMER C**  
Lymphomes primitifs du tube digestif 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés
- 100- TOUZEAU C , GASTINNE T , ACCARD F, AVET-LOISEAU H , ROBILLARD N , JEGO G , LE GOUILL S , HAROUSSEAU JL , MOREAU P**  
Cyim © soumission congrès 2006
- 101- BERNASCONI C, CASTELLI G, PAGNUCCO G, BRUSAMOLINO E.**  
Plasma cell leukemia: a report on 15 patients. Eur J Haematol 1989 ; 51(suppl.) 76-83.
- 102- CHRISTOU L, HATZIMICHAEL E, CHAIDOS A, TSIARA S, BOURANTAS KL.**  
Treatment of plasma cell leukemia with vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone. Eur J Haematol 2001 ; 67 : 51-3.
- 103- MAHINDRA A, VESOLE D, KALYCIO ME, ET AL.**  
Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HCT) is a safe and effective treatment for primary plasma cell leukemia: the CIBMTR experience. Blood 2009;114:532 [abstract].
- 104- DRAKE MB, IACOBELLI S, VAN BIEZEN A, ET AL.**  
Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. Haematologica 2010;95:804-9.
- 105- J.A. GASTAUT**  
Les interférons Rev Med Interne 1990; 11 : 389-398
- 106- CHESON BD, MARTIN A,**  
Clinical trials in hairy-cell leukemia. Ann Intern Med 1987 ; 106 : 871-8.
- 107- COSTANZI J, COOPER MR, SCARFFE JH ET AL.**  
Phase II study of recombinant alpha-2 interferon in multiple myeloma. J Clin Onco11985 ; 3 : 654-9.
- 108- QUESADA JR, ALEXANIAN R, HAWKINS MET AL.**  
Treatment of multiple myeloma with recombinant alpha-interferon. Blood 1986 ; 67 : 275-8.

**109- COOPER MR, FEFER A, THOMPSON J ET AL.**

Alpha 2 interferon-Melphalan-Prednisone in previously untreated patients with multiple myeloma : a phase I – II trial. *Cancer Treat Rep* 1986 ; 70 : 473-6.

**110- MANDELL F, AVISSATI G, AMADORI SET AL.**

Maintenance treatment with recombinant interferon alfa-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *N Engl J Mecl* 1990 ; 322 : 1430-4.

**111- PANIZO C, RIFON J, RODRIGUEZ-WILHELMI P, CUESTA B, ROCHA E.**

Long-term survival in primary plasma cell leukemia after therapy with VAD, autologous blood stem cell transplantation and interferon-alpha. *Acta Haematol* 1999 ; 101 : 193-6.

**112- YAMAGATA N, SHIMAZAKI C, GOTO H, HIRATA T, ASHIHARA E, OKU N, ET AL.**

IgE plasma cell leukemia successfully treated with combination VAD (vincristine, doxorubicin, dexamethasone) and MP (melphalan, prednisolone) followed by interferon-alpha. *Am J Hematol* 1994 ; 45 : 262-4.

**113- BLADE J, LOPEZ-GUILLERMO A, TASSIES D, MONTSERRAT E,ROZMAN C.**

Development of aggressive plasma cell leukaemia under interferon-alpha therapy. *Br J Haematol* 1991 ; 79 : 523-5

**114- SAWAMURA M, MURAYAMA K, UI G, MATSUSHIMA T,TAMURA J, MURAKAMI H, ET AL.**

Plasma cell leukaemia with alphainterferon therapy in myeloma. *Br J Haematol* 1992 ; 82 : 631.

**115- PAGANO L, VALENTINI CG, DE STEFANO V, ET AL.**

Primary plasma cell leukemia: a retrospective multi center study of 73 patients. *Ann Oncol.* 2011 Jan 20. [Epub ahead of print].

**116- BAUDUER F.**

Efficacy of thalidomide in the treatment of VAD-refractory plasma cell leukaemia appearing after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002;117(June 4):996–7.

**117- BRÜCK P, MOUSSET S, BÜHME A, HOELZER D, ATTA J.**

Nonsecretory primary plasma cell leukemia with good response to thalidomide-based treatment. *Int J Hematol* 2007;86:66–8.

**118- JOHNSTON RE, ABDALLA SH.** Thalidomide in low doses is effective for the treatment of resistant or relapsed multiple myeloma and for plasma cell leukaemia. *Leuk Lymphoma* 2002;43:351–4.

**119- MURTHY V, MWIRIGI A, WARD S, RASSAM SMB.**

Rapid and excellent response to hyper-CVAD, particularly with thalidomide, in plasma cell leukaemia and long term remissions following allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2009;114:4263 [abstract].

**120- ABE M, YOKOYAMA H, TOHMIYA Y, ET AL.**

Plasma cell leukemia maintaining complete remission by syngeneic stem cell transplantation combined with low-dose thalidomide maintenance therapy. *Intern Med* 2009;48:1833–5.

**121- PETRUCCI MT, MARTINI V, LEVI A, ET AL.**

Thalidomide does not modify the prognosis of plasma cell leukemia patients: experience of a single center. *Leuk Lymphoma* 2007;48:180–2.

**122- BALLANTI S, MASTRODICASA E, BOLLI N, ET AL.**

Sustained ventricular tachycardia in a thalidomide-treated patient with primary plasma-cell leukemia. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:722–5.

**123- 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.

**124- MUSTO P, PIETRANTUONO G, GUARIGLIA R, ET AL.**

Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in relapsed primary plasma cell leukemia. *Leuk Res* 2008;32:1637–8.

**125- 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, epub.

**126- OLIVIERI A, ATTOLICO I, CIMMINIELLO M, DISCEPOLI G, CIFARELLI RA.** Lenalidomide can induce graft versus leukemia effect in primary plasma cell leukemia: a case report. *Leuk Res* 2009;33:e191–3.

**127- SHER T, MILLER KC, DEEB G, LEE K, CHANAN-KHAN A.**

Plasma cell leukaemia and other aggressive plasma cell malignancies. *Br J Haematol* 2010;150:418–27.

**128- MUSTO P, D'AURIA F, PETRUCCI MT, ET AL.**

Lenalidomide plus low dose dexamethasone as first line therapy in patients with primary plasma cell leukemia: planned interim analysis of a pilot study from the GIMEMA/Italian Myeloma Network. *Haematologica* 2010;95(Suppl. 2):394 [abstract].

**129- FINNEGAN DP, KETTLE P, DRAKE M, ET AL.**

Bortezomib is effective in primary plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2006;47:1670–3.

**130- LIBBY E, CANDELARIA-QUINTANA D, MOUALLA H, ABDUL-JALEEL M, RABINOWITZ I.**

Durable complete remission of primary plasma cell leukemia with the bortezomib plus melphalan and prednisone (VMP) regimen. *Am J Hematol* 2010;85:733–4.

**131- CHAN SM, GEORGE T, CHERRY AM, MEDEIROS BC.**

Complete remission of primary plasma cell leukemia with bortezomib, doxorubicin, and dexamethasone: a case report. *Cases J* 2009;2:121.

**132- AL-NAWAKIL C, TAMBURINI J, BARDET V, ET AL.**

Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone association is an effective option for plasma cell leukemia induction therapy. *Leuk Lymphoma* 2008;49: 2012–4.

**133- MUSTO P, VALENTINI C, D'AURIA F, ET AL.**

Bortezomib-containing combinations as front-line therapy in primary plasma cell leukemia: a retrospective study from GIMEMA Multiple Myeloma and Acute Leukemia Working Parties. *Haematologica* 2010;95(Suppl. 2):395 [abstract].

**134- MELE G, PINNA S, MELPIGNANO A, QUARTA G.**

Retrospective case series of three patients with plasma cell leukemia treated with bortezomib-based regimens. *Clin Ther* 2010;32:915–9.

**135- HAYMAN SR, FONSECA R.**

plasma cell leukemia. *curr treat options oncol* 2001;2: 205- 16

**136- MUSTO P, ROSSINI F, GAY F, ET AL.**

Efficacy and safety of bortezomib in patients with plasma cell leukemia. *Cancer* 2007;109:2285–90.

**137- FONSECA R, WITZIG TE, GERTZ MA, ET AL.**

Multiple myeloma and the translocation t(11;14)(q13;q32): a report on 13 cases. *Br J Haematol* 1998;101:296–301.

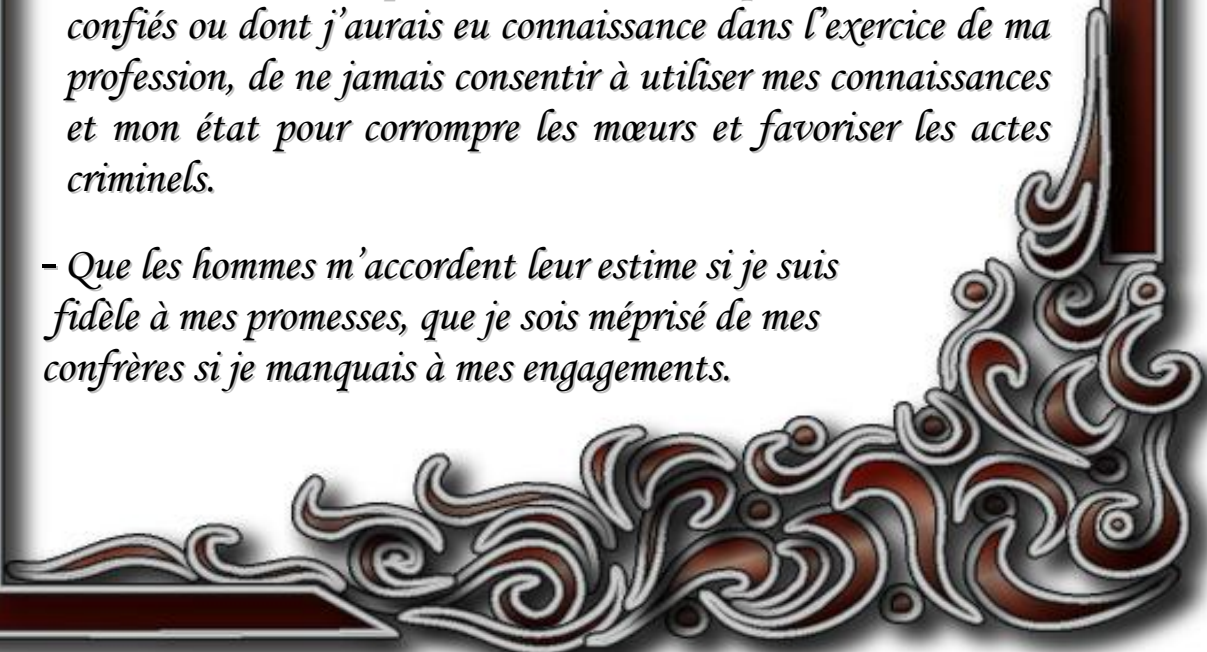
**138- LAI JL, MICHAUX L, DASTUGUE N, ET AL.**

Cytogenetics in multiple myeloma: a multicenter study of 24 patients with t(11;14)(q13;q32) or its variant. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;104:133–8.

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



## ابيضاض بلازماوي

بصدد 3 حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

## الأنسة: فورو كورين ليلى نديمي

المزادة في 05 يونيو 1988 بواكادوكو (بوركينافاسوا)

## لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

**الكلمات الأساسية:** بلازما – ابيضاض بلازماوي – المايلوما المتعددة – المناعي الظاهري .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

مشرف

السيدة: منى نزيه

أستاذة مبرزة في علم الدم

أعضاء

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي