

ANNEE: 2017

THESE N°: 08

LEUCEMIE A PLASMOCYTES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 05 Janvier 2017

PAR

Mlle. Mariame AMELLAL

Née le 25 Avril 1990 à Taza

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Leucémie à plasmocytes – Myélome multiple – Allogreffe –
Autogreffe – Bortézomib.

JURY

Mr. M. MIKDAM

Professeur d'Hématologie Clinique

PRESIDENT

Mr. K. DOGHMI

Professeur d'Hématologie Clinique

RAPPORTEUR

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. MSRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

JUGES

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUY Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
---------------------	--

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie



Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbès
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique



Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif

Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie



Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*

Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire

Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne



Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram

Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie



Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



LISTE DES FIGURES

Figure 1 :Mode de progression des différentes hémopathies plasmocytaires.

Figure 2:L'oncogenèse moléculaire.

Figure 3 :Rôle du microenvironnement myélomateux et complexité des voies de signalisation cellulaires.

Figure 4 : Système RANK/RANKL/OPG.

Figure 5 : Implication de la triade moléculaire OPG/RANKL/RANK dans les processus ostéolytiques.

Figure 6 : Schéma global de la maladie osseuse au cours du MM.

Figure 7: localisation cutanée au cours d'une LP sous forme d'un nodule ulcéré.

Figure 8 :Hématies en rouleaux

Figure 9 :cellules plasmocytaires en rouleaux

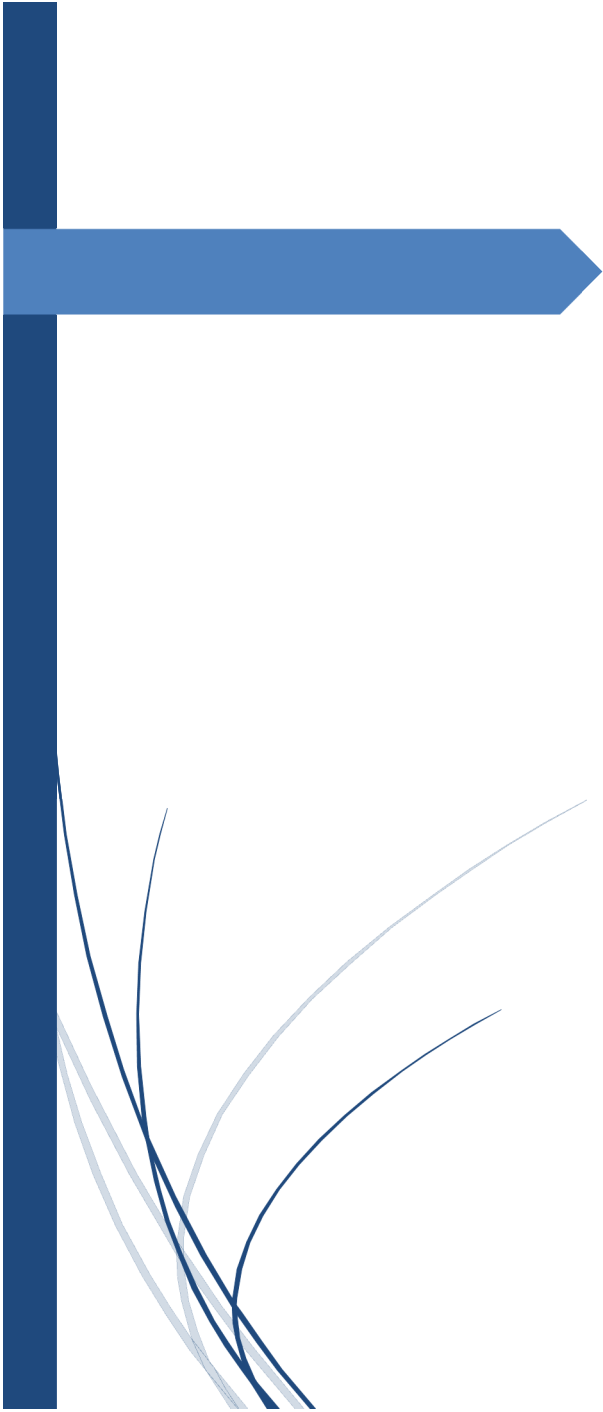
Figure 10 :le plasmocyte normal

Figure 11 : plasmocytes médullaires dystrophiques

Figure 12 : Algorithme de la prise en charge des LPp (d'après les recommandations du groupe international de travail sur le myélome).

Figure 13 : Algorithme de la prise en charge des LPp (d'après les recommandations du groupe international de travail sur le myélome).

Figure 14: Algorithme de la prise en charge des LPp en rechutes ou des LPs (d'après les recommandations du groupe international de travail sur le myélome)



Dédicaces

De tout mon cœur je dédie cette thèse :

A Dieu,

*« Le Tout Puissant, merci de m'avoir donné
le jour et la chance de présenter ce travail. »*

A mon pays le MAROC,

*« Chère patrie, que la paix et la prospérité puissent te couvrir. »
Que Dieu vous procure bonne santé, bonheur, longue vie et faire en
sorte que jamais je ne vous déçoive. »*

A mes Parents

Tout au long de ma vie vous m'avez épaulée, guidée et judicieusement conseillée et pour cela je vous serai éternellement reconnaissante. Vous m'avez appris à affronter les difficultés et non à les fuir.

Vous avez toujours été pour moi des parents exemplaires, et c'est au nom de toutes ces belles choses que je vous remercie ainsi que pour les sacrifices que vous avez consentis pour moi.

A mon Père

Qui a sacrifié sa vie pour mon éducation, mon bonheur et mon bien-être.

A ma Mère

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

Maman chérie, merci pour tous les sourires et l'amour que tu m'as toujours donné, merci d'être toujours là pour moi dans les moments difficiles et de m'aider à me relever quand je tombe. Merci pour les encouragements perpétuels, tes bénédictions et tes prières quotidiennes.

*Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et prospérité.
Qu'Il vous garde longtemps près de nous pour bénéficier davantage de vos enseignements.*

A mes frère et sœur,

*« Zainab, la douce que j'aime profondément, Imane
que j'aime et qui me manque et Mohamed Amine
que j'adore beaucoup.*

*En témoignage de mon affection fraternelle et de ma profonde
reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.*

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

A mon adorable petit neveu Sidi Mohamed

Je T'aime beaucoup

A la famille,

A tous mes oncles et tantes, cousins et cousines, a mon beau frère et ami

Anouar Kouskous, à mon cher beau frère Tarik Chadli

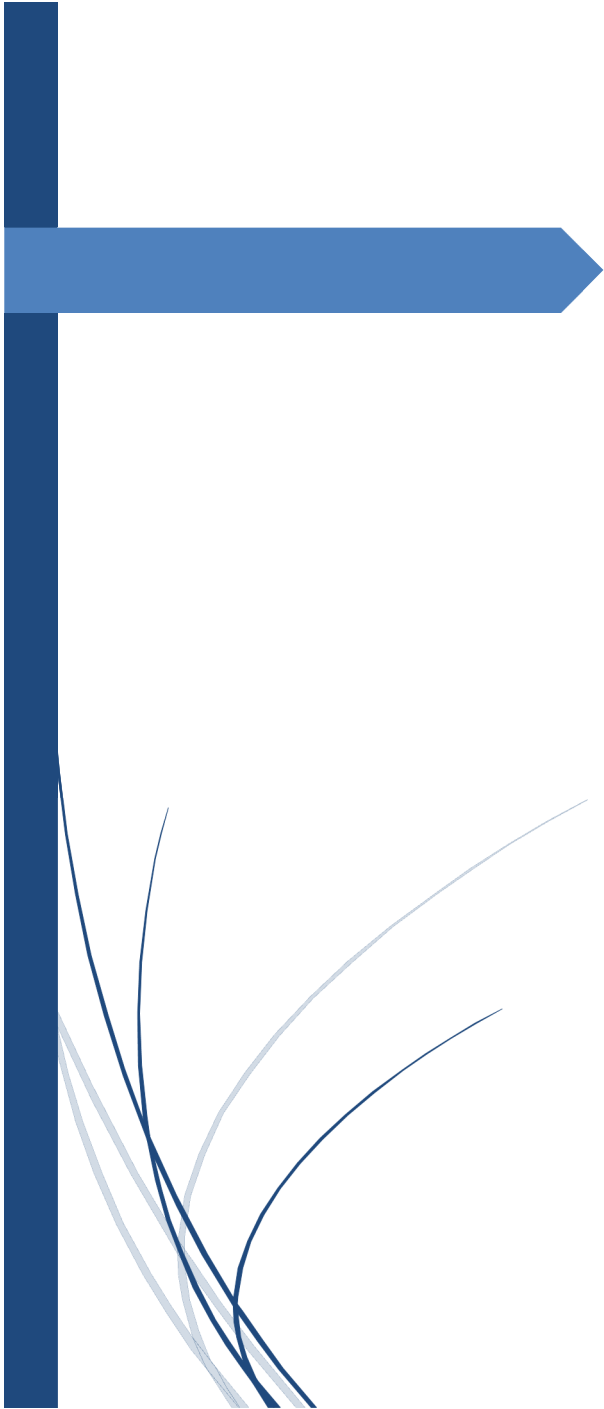
*. Je vous souhaite, sincèrement, une longue vie pleine de bonheur
et beaucoup de santé. »*

A tous mes amis (es) et mes collègues,

*« Vous êtes si nombreux dans mon cœur. Soyez rassurés de ma très
profonde reconnaissance. Veuillez trouver dans ce travail l'expression
de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère. »*

*A tous ceux qui, de près et de loin, ont contribué
à la réalisation de ce travail.*

« Nos vifs remerciements. »



Remerciements

A notre Maître et Directeur de Thèse

Monsieur DOGHMI Kamal

Professeur d'hématologie clinique

HMIMV de RABAT

*Je vous suis redevable à plus d'un titre : vous m'avez orientée,
encouragée et soutenue tout au long de ma recherche*

*Vos qualités pédagogiques et professionnelles
sont connues et reconnues. L'art avec lequel vous transmettez
les connaissances et vos qualités humaines font de vous le maître auquel
veulent ressembler vos élèves que nous sommes.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de ma sincère
reconnaissance et de mon profond respect.*

À notre Maître et Président de Thèse

Mr Mikdam Mohammed

Professeur d'hématologie clinique

HMIMV de RABAT

*Très cher Maître, la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations
prouve votre générosité et votre modestie.*

*Veillez recevoir, très cher Professeur, l'expression
de mon profond respect et de ma grande estime.*

A notre Maître et Juge de thèse

Mr DAMI Abdellah

Professeur de biochimie

HMIMV de RABAT

*Je vous remercie vivement pour avoir accepté de siéger
au sein du Jury de thèse et de prendre le temps de participer
aux travaux du Jury.*

*Veillez trouver ici, cher Professeur, le témoignage
de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.*

*A notre Maître et Juge de Thèse
Mr MSRAR Azlarab
Professeur d'Hématologie Biologique
Hôpital Avicenne Rabat*

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites
en siégeant dans ce jury.*

*Votre compétence, votre disponibilité ainsi que vos grandes qualités humaines
et professionnelles ont toujours suscité en nous une grande estime.*

*Veillez trouver ici, cher Maître,
le témoignage de mon profond respect.*

A notre Maître et Juge de thèse
Mr MESSAOUDI Nezha
Professeur d'hématologie biologique
HMIMV de RABAT

Je vous remercie vivement pour avoir accepté de siéger
au sein du Jury de thèse et de prendre le temps de participer
aux travaux du Jury.

Veillez trouver ici, cher Professeur, le témoignage
de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau récapitulatif de notre série (âge, sexe, comorbidités, caractéristiques cliniques)

Tableau 2 :Données hématologique de notre série

Tableau 3 : Données biochimiques de notre série

Tableau 4 : Données radiologiques de notre série

Tableau 5 : Tableau récapitulatif de notre série (traitement, réponse et évolution)

Tableau 6 :Incidence des principales anomalies chromosomiques dans le MGUS et le MM

Tableau 7 : Fréquence de la LP chez le sexe masculin par rapport au sexe féminin.

Tableau 8 :Principales caractéristiques clinico-biologiques des leucémies à plasmocytes primitives.

Tableau 9 : Classification de Durie et Salmon

Tableau 10 : Définitions SMM, MM, MGUS d'après l'IMWG (2005)

Tableau 11: Nouvelles définitions de : SMM, MM, MGUS d'après l'IMWG 2015

Tableau 12 : Système international de classification du myélome multiple (2005). Définition des stades de l'International Staging System (ISS) et impact sur la survie

Tableau 13 :R-ISS Revises International Staging System for Multiple Myeloma

Tableau 14 : Critères de réponse au traitement d'après l'IMWG

LISTE DES ABREVIATIONS

ACC	: Anticoagulant circulant
ADN	: Acide désoxuribonucléïque
AEG	: Altération de l'état général
ALK	: Anaplastic lymphoma kinase
ASCT	: Auto Stem Cell Transplantation
APO	: Apoprotéïne
BOM	: Biopsie ostéo médullaire
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CIBMTR	: Center for international blood and marrow transplant research
CLL	: chaines légères libres
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CRAB	: Critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, atteinte osseuse)
CSH	: cellules souches hématopoïétiques
CTD	: cyclophosphamide thalidomide dexaméthasone
EBMT	: European group for blood and marrow transplantation
EDTA	: Acide éthylène diamine tétra acétique

EPS	: Electrophorèse des protéines sériques
FISH	: Fluorescent in situ hybridization
G	: Giga
GB	: Globule blanc
GEP	: Gene expression programming
GM-CSF	: Granulocyte macrophage colony stimulating factor
MGUS	: Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
HHV	: Human herpes virus
HLA	: Human leucocyte antigen
HBPM	: Héparine Bas Poids Moléculaire.
IF	: Immunofixation
Ig	: Immunoglobuline
IGF	: Insulin growth factor
IGMW	: international myeloma working group
IL	: Interleukine
IMiDs	: Immunomodulatory Drugs
ISS	: International Staging System
LB	: Lymphocytes B
LCMM	: lignées cellulaires du myélome multiple
LP	: Leucémie à plasmocytes

LP-p : Leucémie à plasmocytes primitive

LP-s : Leucémie à plasmocytes secondaire

LDH : Lactate déshydrogénase

LNH : Lymphome non hodgkinien

LT : Lymphocyte T

MALT: : Mucosa associated lymphoïd tissue

MCP : Monocyte chemottractant protein

MDM2 : Murine Double Minute 2

MGG: May-Grünwald-Giemsa

MIP : Macrophage inflammatory protein

MM : Myélome multiple

MO : Moelle osseuse

NFS : Numération formule sanguine

OMS : Organisation mondiale de la santé

PFS : Progression free survival

PKC : Protéine kinase C

PQ : Plaquettes

RANK : Receptor activator for nuclear factor kappa b

RANKI : Receptor activator for nuclear factor kappa b ligand

RC : Réponsecomplete

RP : Réponse partielle

REAL : Revised european american lymphoma classification

RNTR : Rupture non traumatique de la rate

SDF-1 : stromal cell-derived factor-1

SG : survie globale

SSP : survie sans progression

SMM : Smoldering multiple myeloma

TCMH : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

TNF : Tumeur necrosis factor

TRAIL : Tumeur necrosis factor related apoptosis inducing ligand

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VGM : Volume globulaire moyen

VMP : Melphalan Prédnisone Velcade

VGPR : Very Good Partial response

VS : Vitesse de sédimentation

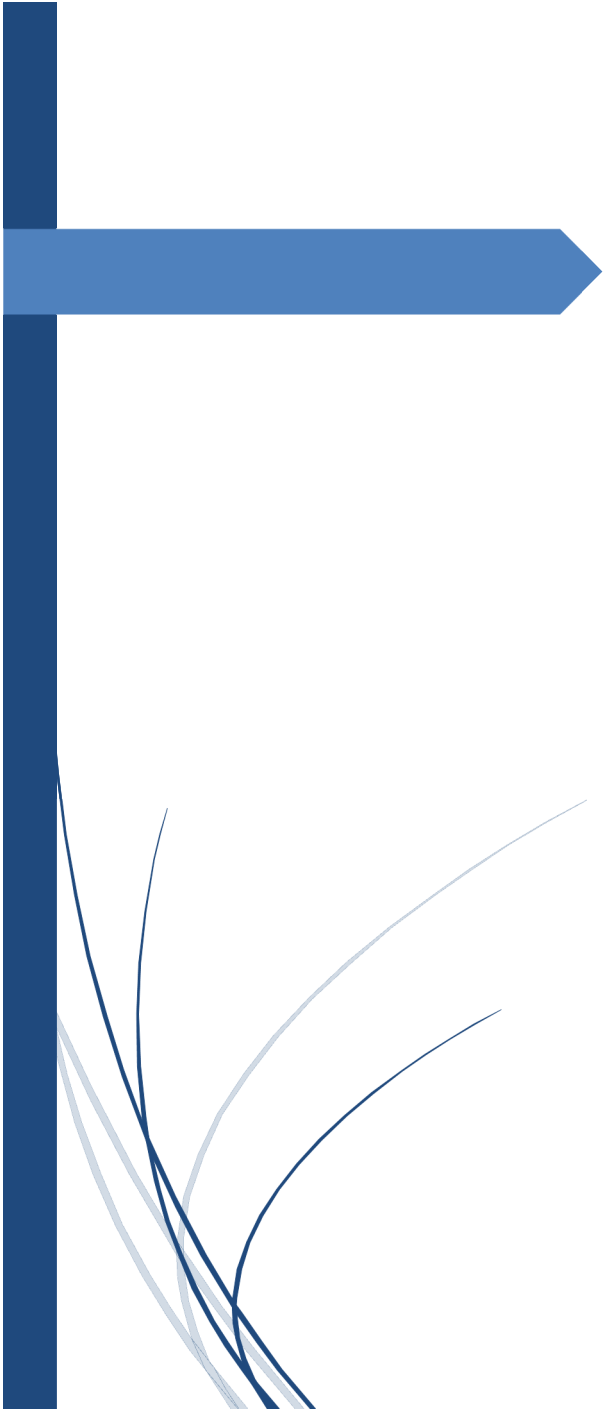
VTD : Velcade thalidomide Dexaméthasone

VZV : Virus Zona Varicelle

SOMMAIRE

Introduction	1
Matériels et méthodes	4
I. MATERIEL D'ETUDE	5
Résultats	7
I. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES	8
1. Age	8
2. Sexe	8
3. Comorbidités	8
II. DONNEES CLINIQUES	8
1. Circonstances de découverte	8
2. Manifestations cliniques	9
III. DONNEES BIOLOGIQUES	10
1. Données hématologiques	10
2. Données biochimiques	11
IV. DONNEES RADIOLOGIQUES	13
1. Radiographie standard.....	13
2. L'IRM (rachis et bassin).....	13
V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	14
VI. EVOLUTION POST THERAPEUTIQUE	15
Discussion	21
I. INTRODUCTION	22
II. PHYSIOPATHOLOGIE	23
III. EPIDEMIOLOGIE	45
1. L'incidence.....	45
2. L'âge	45
3. Le sexe.....	45

4. Facteurs prédisposant.....	47
a. Facteurs familiaux	47
b. Pathologies associées.....	47
c. Facteurs biologiques	48
IV. DIAGNOSTIC CLINIQUE.....	49
A. Circonstances de découverte	49
B. Manifestations cliniques	49
1. Les signes généraux	49
2. Les signes d'insuffisance médullaire	49
3. Le syndrome tumoral	50
4. l'atteinte osseuse	51
5. L'atteinte cutanée	51
V. DESORDRES BIOLOGIQUES.....	53
A. Désordres hématologiques.....	53
B. Désordres biochimiques.....	59
VI. EVOLUTION DES CRITERES DE DIAGNOSTIC.....	63
VII. COMPLICATIONS.....	66
VIII. PRONOSTIC	69
IX. TRAITEMENT.....	71
A. BUTS.....	71
B. MOYENS.....	72
C. CONDUITE A TENIR	82
D. Evaluation de la réponse et évolution.....	89
Conclusion	91
Résumés.....	93
Références.....	97



Introduction

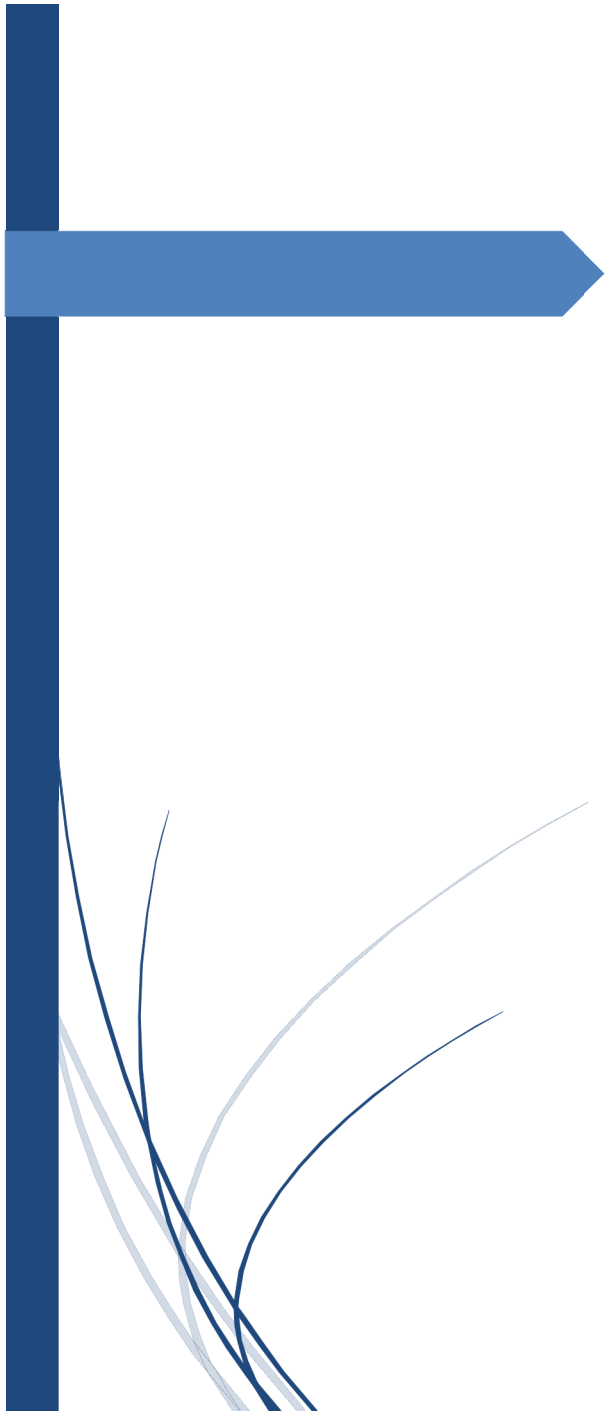
Les frontières entre Leucémie à Plasmocyte (LP) et Myélome Multiple (MM) ont été pendant longtemps un sujet de débat. En 1904, Foa était le premier à décrire sous le nom de « pseudoleucose plasmocytaire » : affection cliniquement analogue aux leucémies avec un taux de plasmocytes élevé au niveau du foie, la rate, la moelle osseuse et à moindre degré dans le sang circulant [1]. Le premier cas rapporté de LP semble être celui de Gluzinski et Reichenstein en 1906 [2]. Dans les séries historiques, l'incidence de la leucémie à plasmocytes est estimée entre 1 à 2% des patients atteints de 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 aigüe [3].

La leucémie à plasmocyte (LP) est une forme rare de leucémie (1 à 3% des leucémies aiguës) définie par un taux de plasmocytes sanguins circulants supérieur à 2 G/L ou une plasmocytose sanguine supérieure à 20% [4]. Néanmoins, son diagnostic peut être retenu chez les patients présentant une plasmocytose plus modérée car ces derniers partagent les mêmes caractéristiques, en particulier pronostiques, que les patients atteints d'authentiques LP.

Le pronostic de la LP est sombre avec une médiane de survie ne dépassant pas quelques mois. On distingue deux types de leucémie à plasmocyte : une forme primitive survenant d'emblée au diagnostic et une forme secondaire correspondant à l'évolution terminale d'un myélome multiple (MM) (environ 2 à 4% des MM) [4,5].

Par rapport au MM, la LP est plus fréquemment responsable de localisations extramédullaires, d'anémies, de thrombopénies, d'hypercalcémies, d'insuffisances rénales et de taux sériques plus élevés de LDH et de β 2-microglobuline. Elle comporte également des particularités biologiques liées à la malignité intrinsèque de la maladie : fréquence des anomalies cytogénétiques défavorables (translocation t(4,14), délétion 17p (del 17p)), et un phénotype plus immature. Ces caractéristiques permettent d'expliquer le mauvais pronostic de la LP et son caractère chimiorésistant par rapport au MM.

Bien que les résultats restent modestes, la survie des patients traités par polychimiothérapie incluant les nouveaux agents (IMiDs, inhibiteurs des protéasomes), avec intensification thérapeutique par autogreffe et en cas de rechute par allogreffe, reste meilleure que celle des patients traités par les anciens protocoles.



Matériels et méthodes

I. MATERIEL D'ETUDE

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, portant sur cinq cas de leucémie à plasmocytes, réalisée au sein du service d'hématologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat sur une période de deux ans allant de novembre 2012 à octobre 2014.

Nous avons étudié les dossiers des cinq malades, sur lesquels nous avons exploité les données :

- Epidémiologiques
- Cliniques
- Biologiques
- Radiologiques
- Thérapeutiques

❖ Sur le plan épidémiologique : nous avons relaté l'âge, le sexe et les facteurs de comorbidités.

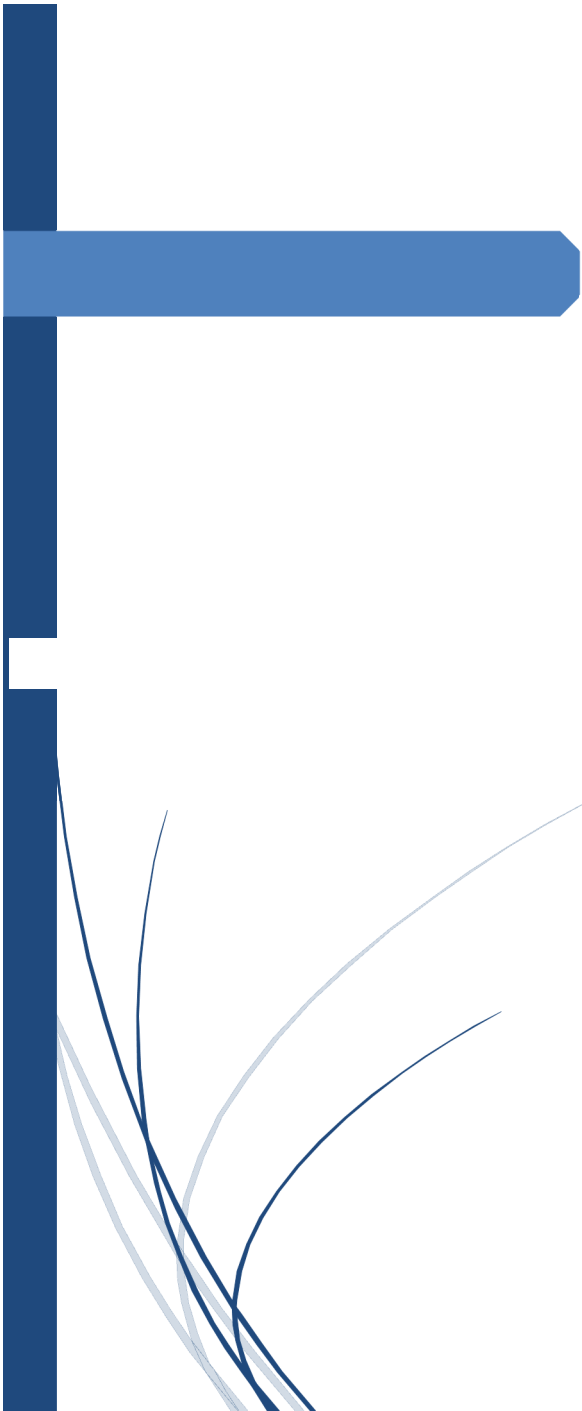
❖ L'étude clinique a porté sur : la présentation initiale avec recherche à l'interrogatoire de signes fonctionnels à savoir la présence ou non de douleur osseuse, et le calcul de l'indice ECOG de l'OMS ;

Sur le plan clinique, nous avons également recueilli les manifestations osseuses et les signes d'insuffisance médullaire.

- ❖ Sur le plan biologique : l'étude des paramètres hématologiques a porté sur l'analyse de l'hémogramme et de la VS, ainsi que les résultats du frottis sanguin, elle a également porté sur les résultats de la ponction sternale avec étude cytologique et cytogénétique.

L'étude biochimique a porté sur : l'électrophorèse des protéines sériques, l'immunoélectrophorèse, la protéinurie de Bence Jones, les chaînes légères libres, la calcémie, la fonction rénale, la LDH et la beta 2 microglobuline.

- ❖ L'étude des données radiologiques a porté sur les résultats de la radiographie standard complétée par l'IRM.
- ❖ Nous avons également étudié la prise en charge thérapeutique effectuée chez tous les patients à savoir : le traitement d'induction, le déroulement de l'autogreffe, la consolidation et le traitement d'entretien, et étudié l'évolution des patients après le traitement.



Résultats

I. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES (tableau 1)

Nous avons colligé cinq cas durant une période de 2 ans. Sur les 5 patients étudiés :

1. Age

L'âge moyen des patients dans notre étude était de 58,2 ans avec des extrêmes de 46 et 69 ans.

2. Sexe

Tous nos patients étaient de sexe masculin.

3. Comorbidités

Des antécédents de diabète et d'hypertension artérielle ont été retrouvés chez deux patients.

II. DONNEES CLINIQUES (tableau 1)

1. Circonstances de découverte

1.1 La douleur osseuse

Il s'agit du principal motif de consultation dans notre série, il a été retrouvé chez 4 de nos patients.

1.2 Score ECOG-OMS

Chez trois patients, l'indice ECOG de l'OMS était de 3, et chez deux il était à 2.

Les patients présentaient tous des signes généraux à type d'amaigrissement, et un seul était fébrile à l'admission.

2. Manifestations cliniques

2.1 Manifestations osseuses

Les manifestations osseuses ont été objectivées chez tous nos patients, à type de rachialgies et de lombalgies inflammatoires résistantes au traitement antalgique habituel.

On ne note pas d'atteinte neurologique notamment pas de signes de compression médullaire.

2.2 signes d'insuffisance médullaire

➤ Syndrome anémique

Dans notre série quatre patients ont présenté un syndrome anémique.

➤ Syndrome hémorragique

Il n'a été objectivé chez aucun patient.

➤ Syndrome infectieux

Un de nos patients était fébrile à l'admission.

2.3 Syndrome tumoral

Il a été objectivé chez un patient avec une localisation amygdalienne inhabituelle.

III. DONNEES BIOLOGIQUES

1. Données hématologiques (tableau 2)

1.1 La vitesse de sédimentation à la 1^{ère} heure

La VS était normale chez 3 patients, et chez 2 elle était supérieure à 100 mm à la 1^{ère} heure.

1.2 La numération formule sanguine (NFS)

➤ Le taux d'hémoglobine (Hb)

L'anémie normochrome normocytaire arégénérative a été retrouvée chez tous les patients, avec un taux moyen d'Hb de 9,2 g/dl et des extrêmes de 8,5 et 9,9 g/dl, VGM entre 85 et 95 fl, CCMH entre 32 et 36%, une moyenne du taux de réticulocytes de 18140/mm³ et des extrêmes allant de 15000 à 20000/mm³.

➤ Le taux de globules blancs

L'hyperleucocytose était constante, avec une moyenne de 16900/mm³ et des extrêmes de 15000 et 18000/mm³.

➤ le taux de plaquettes

La thrombopénie a été retrouvée chez trois patients. La moyenne du taux des plaquettes était de 100000/mm³, avec des extrêmes allant de 71000 et 135000/mm³.

1.3 Le frottis sanguin

Il a été réalisé chez tous les patients, et a mis en évidence une plasmocytose périphérique supérieure à 20 %.

- 26% de plasmocytes dystrophiques circulants chez le patient 1

- 24% chez le patient 2
- 48% chez le patient 3
- 30% chez le patient 4
- 32 % chez le patient 5

1.4 Le myélogramme

Le myélogramme a été réalisé chez tous nos patients. Il était concluant avec un envahissement médullaire important chez tous nos patients :

- Patient 1 : 88%
- Patient 2 : 80%
- Patient 3 : 40%
- Patient 4 : 65%
- Patient 5 : 42%

1.5 Etude cytogénétique-FISH

Tous nos patients ont bénéficié d'une étude cytogénétique avec FISH, à la recherche de : del 17p- et réarrangement de Igh.

Une translocation t(4,14) a été objectivée chez deux patients.

2. Données biochimiques (tableau 3)

1.1 L'électrophorèse des protéines sériques (EPS)

- Trois patients avaient un pic monoclonal au niveau des gammaglobulines.
- Deux patients avaient une hypogammaglobuline.

1.2 l'albuminémie

Elle est diminuée chez tous les patients. Son taux est inférieur à 35 g/l.

1.3 L'immunoélectrophorèse des protéines

- Patient1 : chaînes légères libres Lambda
- Patient2 : chaînes légères Lambda
- Patient3 : profil oligoclonal non sécrétant
- Patient4 : chaînes légères Kappa
- Patient5 : chaînes légères Lambda

1.4 Protéinurie de Bence Jones

Elle était positive chez 4 patients.

1.5 Chaînes légères libres (CLL)

Cette étude a été effectuée chez un patient :

Kappa=2000 mg/l

Lambda=100mg/l

K/L = 20

1.6 La calcémie

Deux patients ont présenté une hypercalcémie, avec des taux de 110 et 123 mg/l

1.7 La fonction rénale

L'insuffisance rénale a été notée chez deux patients.

Chez le premier patient : la créatinine était à 40 mg/l et la clairance de la créatinine était estimée à 17,2 ml/min et chez le deuxième, la créatinine était à 20 mg/l et sa clairance à 35,9 ml/min.

1.8 Beta 2 microglobuline

Elle était élevée chez tous les patients, avec un taux supérieur à 5mg/l et une moyenne de 7,5 mg/l.

1.9 La lactate déshydrogénase (LDH)

Elle était élevée chez tous les patients, sa valeur était comprise entre 2 et 3 fois la normale.

1.10 CRP

Elle était supérieure ou égale à 50mg/l chez tous patients, avec une moyenne de 70 mg/l, et des extrêmes allant de 50 à 80 mg/l.

IV. DONNEES RADIOLOGIQUES (tableau 4)

1. Radiographie standard

De multiples lacunes à l'emporte-pièce à localisation crânienne étaient présentes chez quatre patients. Des tassements vertébraux ont été également retrouvés chez deux patients.

2. l'IRM (rachis et bassin)

Elle a été réalisée chez tous nos patients, et a objectivé des déminéralisations osseuses diffuses avec des tassements vertébraux chez quatre de nos patients.

V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE (tableau 5)

La prise en charge thérapeutique a consisté en un :

A. Traitement d'induction

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement par poly chimiothérapie selon le protocole habituellement utilisé à savoir : le VTD et le CTD, associé aux bisphosphonates.

Le schéma adopté était le suivant :

- Le patient1 : a reçu 6 cures VTD avec intervalle de 21 jours entre les cures, suivi d'une consolidation par autogreffe.
- Le patient2 : a reçu 8 cures CTD.
- Le patient3 : a reçu 4 cures VTD, puis autogreffe (ASCT), puis consolidation par 2 autres cures VTD.
- Le patient4 : a reçu 8 cures VTD.
- Le patient5 : a reçu 8 cures CTD.

VI. EVOLUTION POST THERAPEUTIQUE (tableau 5)

Concernant la réponse au traitement : une très bonne réponse partielle (VGPR) a été obtenue chez 4 patients, quant à la rémission complète, elle a été observée chez un seul patient.

Quatre patients ont rechuté. La rechute chez trois patients était précoce (moins de trois mois) et a entraîné leur décès.

Un patient a rechuté à 18 mois de fin du traitement et a été rattrapé par le protocole REV-DEX.

Tableau 1 : tableau récapitulatif de notre série (âge, sexe, comorbidités, caractéristiques cliniques)

	Age	sexe	Comorbidités	Circonstances de découverte	ECOG	Signes généraux	Syndrome tumoral	Syndrome d'insuffisance médullaire
Patient 1	64 ans	masculin	Aucune	Rachialgies inflammatoires	3	Amaigrissement	Non	Non
Patient 2	57 ans	masculin	Diabète +HTA	Douleurs costales intenses	2	Amaigrissement	Non	Syndrome anémique
Patient 3	46 ans	masculin	Aucune	AEG Angines persistantes	2	Amaigrissement et fièvre à l'admission	Hypertrophie amygdalienne Adénopathies Hépto-spléno mégalie	Syndrome anémique Fièvre
Patient 4	65ans	masculin	HTA	Rachialgies invalidantes	3	Amaigrissement	Non	Syndrome anémique
Patient 5	59 ans	masculin	Diabète	Dorsalgies et douleurs costales	3	Amaigrissement	Non	Syndrome anémique

Tableau 2 : Données hématologiques de notre série

	VS	Hémogramme	Frottis	Myélogramme	FISH
Patient 1	Normale	Hb=8,9g/dl GB=15000/mm3 Pqt=130000 VGM : 85 fl CCMH : 34% Rétic= 20000/mm3	26% de plasmocytes dystrophiques circulants.	Moelle riche envahie par 88% de plasmocytes dystrophiques	Sans anomalies
Patient 2	Normale	Hb=9,9 g/dl GB=17300/mm3 Pqt=97000/mm3 VGM : 92 fl CCMH : 36% Rétic= 19200/mm3	20% de plasmocytes dystrophiques circulants.	Rare mégacaryocytes envahissement par 80% de plasmocytes dystrophiques.	Translocation t(4,14)
Patient 3	125	Hb=8,5 g /dl GB=18000/mm3 Pqt=71000/mm3 VGM : 93fl CCMH : 34% Rétic= 17500/mm3	48 % de plasmocytes dystrophiques circulants.	Moelle riche envahie à 40 % par des plasmocytes dystrophiques.	Translocation t(4,14)
Patient 4	Normale	Hb=9,9g/dl GB=16600/mm3 Pqt=135000/mm3 VGM : 88% CCMH : 36% Rétic= 19000/mm3	10% de plasmocytes dystrophiques circulants.	Moelle riche envahie par 65% de plasmocytes dystrophiques	Sans anomalies
Patient 5	125	Hb=9g/l GB=17600/mm3 pqt=120000/mm3 VGM : 95fl CCMH : 35% Rétic= 15000/mm3	32% de plasmocytes circulants	Moelle riche, envahie par 42% de plasmocytes souvent dystrophiques	Sans anomalies

Tableau 3 :données biochimiques de notre série

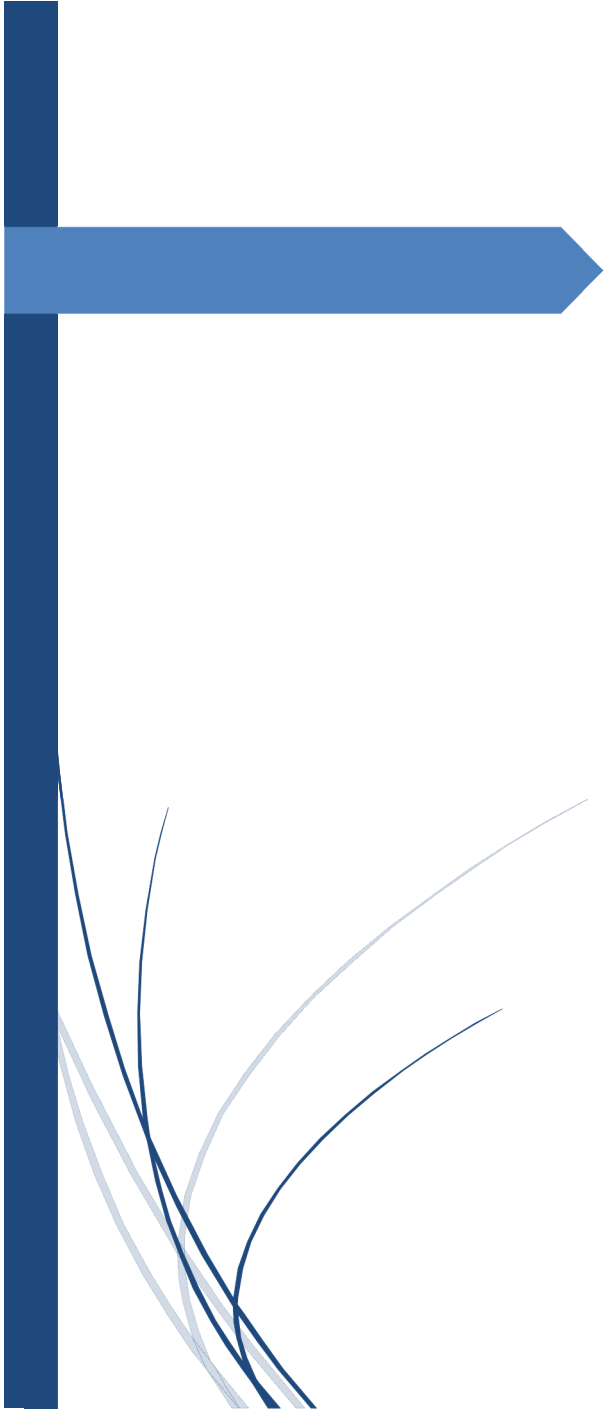
	EPP	Albumine	IF	CLL	Protéinurie de Bence Jones	Créatinine	Clairance de la créatinine	Calcémie corrigée	LDH	Beta 2M	CRP
Patient 1	Hypogammaglobulinémie	28g/l	chaines légères libres lambda oligoclonale	Non faits	positive	20 mg/l	35,93 ml/min	100 mg/l	Elevée	9 mg/l	50mg/l
Patient 2	Pic monoclonal	30g/l	chaines légères Lambda	Non faits	positive	9 mg/l	92,44 ml/min	99 mg/l	Elevée	5 mg/l	60mg/l
Patient 3	Pic monoclonal	30/l	profil oligoclonal	K= 2000 L=100	positive	40 mg/l	17,27 ml/min	123 mg/l	Elevée	12 mg/l	80mg/l
Patient 4	Pic monoclonal	25g/l	Chaines légères Kappa	Non faits	positive	9 mg/l	90 ml/min	99 mg/l	Elevée	6 mg/l	69mg/l
Patient 5	Hyppogammaglobulinémie	20g/l	Chaines légères Lambda	Non faits	négative	7 mg/l	91,8 ml/min	85 mg/l	Elevée	5,5 mg/l	75mg/l

Tableau 4 : données radiologiques de notre série

Patient	Radiographies standards	IRM
Patient 1	lacunes à l'emporte-pièce au niveau du crane avec tassement de D8.	un tassement en galette de D8 .
Patient 2.	multiples lacunes à l'emporte-pièce au niveau de la voute crânienne avec déminéralisation diffuse et pincement discal C5-C6 L3-L4 et L4-L5.	déminéralisation diffuse et tassement coporéal de C5-C6 L3-L4 et L4-L5.
Patient 3	Absence de lésions osseuses.	Absence de lésions osseuses.
Patient 4.	sans particularité	Tassement vertébral de D12, L1, L2, L 3 sans anomalie du signal intra médullaire.
Patient 5	Lésions lytiques diffuses.	déminéralisation osseuse diffuse avec tassement corporal cunéiforme antérieur de L1 d'allure traumatique et une petite hernie discale L5 S1.

Tableau 5 : Tableau récapitulatif de notre série (traitement, réponse et évolution)

	Traitement de première ligne	Réponse	Traitement de deuxième ligne	Évolution
Patient 1	protocole VTD (6cures) avec bisphosphonates Puis consolidation par autogreffe(ASCT) .	VGPR avec rechute a 18 mois de fin de traitement.	Rattrapage par protocole Rev- Dex	Bonne réponse. Toujours vivant en phase de plateau.
Patient 2	Protocole CTD (8cures) Avec bisphosphonates.	VGPR mais rechute précoce à trois mois de fin de traitement.	Rattrapage par protocole VTD	Décès précoce par hémorragie cérébrale.
Patient 3	Protocole VTD (4cures) puis (ASCT) puis consolidation par 2 cures VTD.	VGPR.		Entretien par velcade bimensuel pendant 24 mois avec obtention de la RC après.
Patient 4	Protocole VTD (8 cures) avec bisphosphonates.	RC à l'issue mais rechute précoce à 4 mois de fin de traitement.	Rattrapage par Rev-Dex	Décès par complications infectieuses.
Patient 5	Protocole CTD (8 cures) avec bisphosphonates.	VGPR mais rechute à un mois de fin de traitement.		Décès précoce par hémorragie cérébrale.



Discussion

I. INTRODUCTION

La LP peut survenir de novo, ou être secondaire à un myélome multiple, qui est dû à la prolifération de plasmocytes dystrophiques sécrétant ou non des Ig ; le MM peut être symptomatique ou indolent, et il est souvent précédé par un état préleucémique qui est le MGUS.

II. PHYSIOPATHOLOGIE

Depuis une dizaine d'années, la physiopathologie du MM est mieux connue, en particulier : [7]

- L'oncogenèse.
- Le rôle des cytokines et du micro-environnement médullaire dans la survie et la prolifération des cellules myélomateuses.
- Les mécanismes de l'ostéopathie.

A. L'oncogenèse du MM (figure 1,2)

L'essentiel de nos connaissances sur l'oncogenèse du MM date des dix dernières années. En effet, le développement des techniques de FISH sur cellules inter-phasiques a rendu possible l'analyse de cellules plasmocytaires. De même, la démonstration de la très grande fréquence des réarrangements illégitimes du gène codant pour les chaînes lourdes d'immunoglobulines (IGH) dans les lignées cellulaires de MM (LCMM) a permis d'identifier de nouvelles translocations récurrentes dans cette pathologie. [7]

De plus, plusieurs études ont montré que certaines de ces anomalies pouvaient être rencontrées dès le stade préclinique, dans les MGUS.

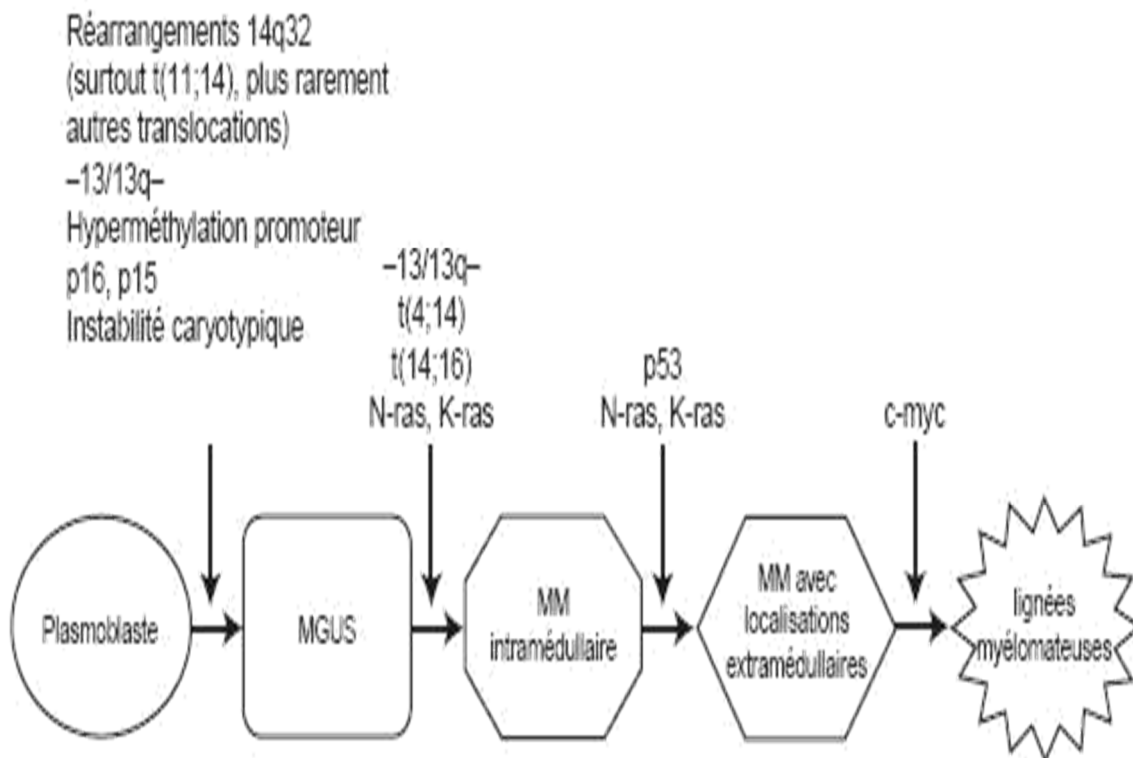


Figure1: Mode de progression des différentes hémopathies plasmocytaires [8]

Les techniques de génomique GEP ou SNP-array sont très beaucoup plus performantes, puisqu'elles permettent une analyse de l'ensemble des anomalies du génome. [9]

Ces études ont aussi permis de dresser un « catalogue » assez précis des anomalies chromosomiques les plus fréquemment rencontrées (tableau 6).

1. Les translocations

Les translocations chromosomiques impliquant le locus des IgH, localisé sur le chromosome 14 (14q32), sont fréquentes ($\approx 60\%$ des patients), avec pour conséquence la dérégulation de l'expression normale de gènes situés dans la région de cassure du chromosome partenaire. [10]

Il existe une grande variabilité des chromosomes partenaires, ce qui témoigne en soi de l'hétérogénéité des MM. Cependant, deux translocations sont fréquemment rencontrées: [11]

- La t (11;14) (q13;q32) : retrouvée chez 20% des patients avec dysrégulation de l'expression de la cycline D1.
- La t (4;14) (p16;q32) : retrouvée chez 15% des patients avec surexpression du récepteur 3 pour le FGF.
- Plus rarement, la t (14;16) (q32;p23) : retrouvée chez environ 5% des patients, impliquant le locus c-maf et la t (6;14) (p21;q32) avec surexpression de la cycline D3.

2. Les anomalies de nombre

➤ L'hyperdiploïdie

Il s'agit de la seconde anomalie en terme de fréquence, retrouvée chez 50 à 60% des patients.

La nature des chromosomes en excès n'est pas aléatoire et touche tout particulièrement les chromosomes impairs. [11]

Quoi qu'il en soit, l'hyperdiploïdie représente très probablement une voie oncogénique distincte de celle liée à l'anomalie (14q32).

En effet, les réarrangements impliquant la région 14q32 sont pratiquement incompatibles avec une hyperdiploïdie. [11]

➤ **La délétion du bras long du chromosome 13**

Tout comme les anomalies précédentes, les délétions du chromosome 13 ont été décrites dans les MGUS, avec une incidence similaire à celle retrouvée dans le MM, soit de l'ordre de 40–50%. [11,12]

➤ **Gains de copies du bras long du chromosome 1 [12,13]**

Elle est retrouvée dans 30 à 40% des cas, cette anomalie n'est pas spécifique au MM mais elle a été décrite dans de nombreuses hémopathies malignes, ainsi que dans de nombreux types de tumeurs solides.

Récemment, l'équipe de Little Rock a rapporté des données d'analyse de GEP, montrant une très forte corrélation entre les gains de 1q et l'hyper expression d'un gène dénommé CKS1B.

Par analyse FISH, il a été montré que tous les cas d'hyper expression de ce gène étaient associés à la présence d'une à quatre copies supplémentaires de ce gène. Cette anomalie est retrouvée dans les MGUS et très fréquente en rechute. Son rôle biologique n'est pas encore connu.

➤ **Délétion du bras court du chromosome 17**

La dernière anomalie récurrente [14], sans doute importante au plan biologique dans le myélome, est la perte du bras court du chromosome 17. Les études se sont concentrées sur le gène de la P53, situé en 17p13. Par analyse FISH, la plupart des études montrent une perte de ce gène chez près de 10% des patients atteints de MM, mais exceptionnellement dans les cas de MGUS. [15]

Tableau 6: Incidence des principales anomalies chromosomiques dans les MGUS et le MM [12]

Anomalies chromosomiques	Incidence dans Les MGUS	Incidence dans le MM	Impact pronostic
Réarrangement IGH	60	>50	Inconnu
t (11 ;14)	15-20	20	Neutre
t (4 ;14)	2-5	15	Défavorable +++
t (14 ;16)/t(14 ;20)	1	5	Défavorable +++
Hyperdiploïdie	50-60	50-60	Favorable +
del(13)	30-50	40-50	Défavorable ++
Gains 1q	0	30-40	Défavorable ++
del (17p)	0	10	Défavorable +++

3. La traduction moléculaire des événements oncogéniques (figure 2)

Les événements oncogéniques du MM sont représentés en fonction des stades de la maladie et de la classification moléculaire.

Le premier événement oncogénique, précoce dans la pathologie, est commun au MGUS et MM. Il comprend 2 catégories : les translocations de l'IgH (t IgH) ou les trisomies. La délétion du chromosome 13 (del13) peut se produire dans les 2 groupes.

Le second événement (translocations secondaires IgH et c-myc, mutation RAS et p53...), présent majoritairement dans les MM, a la même prévalence dans les 2 groupes du premier événement.

La classification moléculaire divise 7 groupes de MM en fonction des anomalies caryotypiques survenues à l'issue du premier événement oncogénique. Ces groupes convergent dans leur conséquence: la dérégulation des gènes des cyclines D qui sont les « initiateurs » de l'oncogenèse du MM.

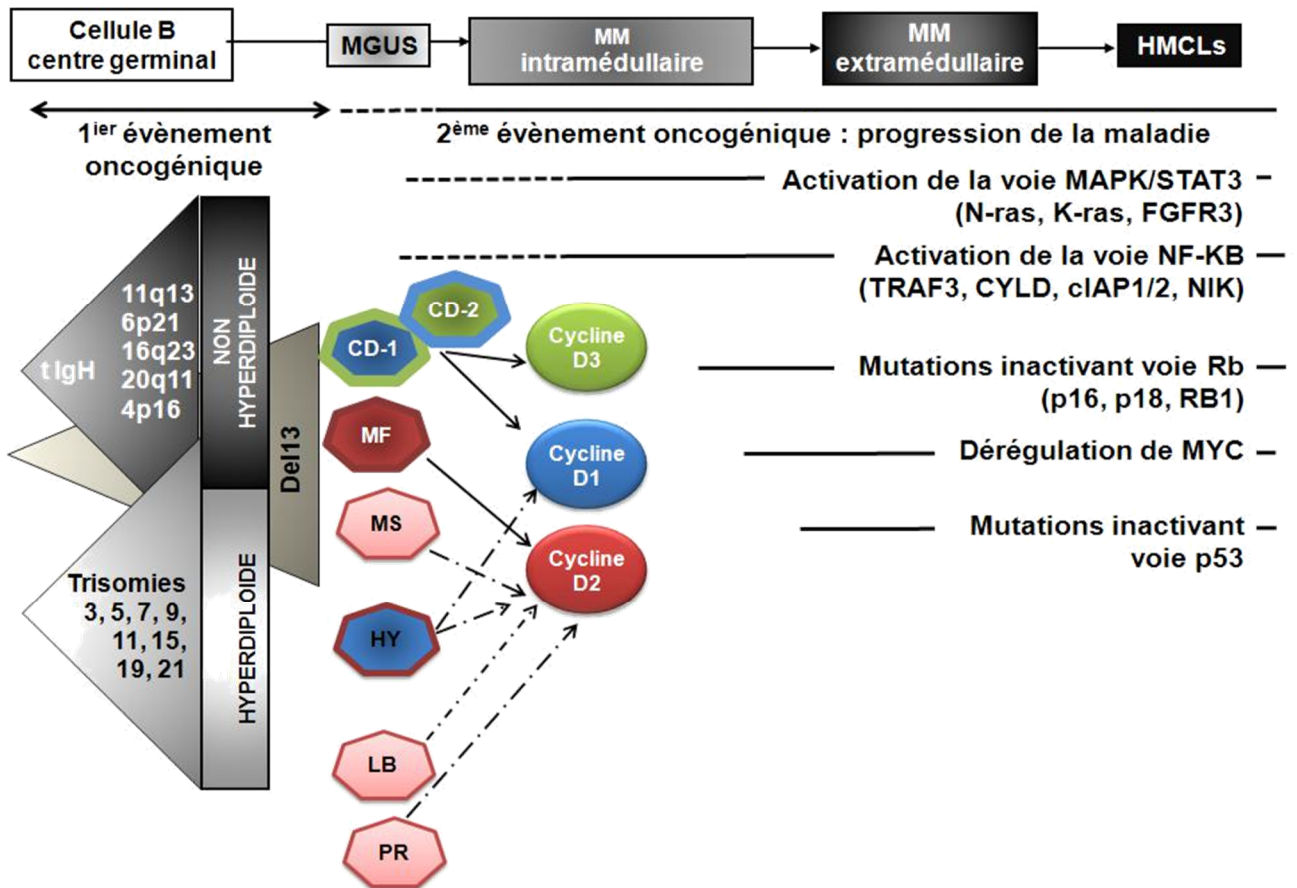


Figure 2 :L'oncogénèse moléculaire du MM. [16]

B. Rôle du micro-environnement médullaire dans le MM (figure 3)

En effet, plusieurs aspects soulignent l'importance du micro-environnement médullaire pour la croissance et la survie des clones tumoraux.

Les cytokines ont un rôle indispensable pour la mise en place d'une réponse immunitaire efficace puisqu'elles sont responsables des communications cellulaires. Ces médiateurs solubles, notamment l'IL-6 sécrété par les cellules stromales environnantes, représentent un facteur majeur de survie et de prolifération pour les cellules myélomateuses, ces dernières contribuent à la mise en place de ce micro-environnement qui leur est favorable en augmentant la transcription et la sécrétion d'IL-6 par les cellules stromales. [8]

D'autres études ont montré que les adhésions entre les cellules myélomateuses et les cellules stromales ou d'autres structures de la moelle osseuse peuvent mener à l'activation d'autres signaux de survie. [17]

Les interactions entre les cellules myélomateuses et l'environnement médullaire font intervenir le contact cellulaire, en particulier la fibronectine des cellules stromales et une intégrine (VLA-4) exprimée à la surface des cellules myélomateuses, et des cytokines[17]

L'IGF-1 constitue un autre facteur majeur de prolifération des cellules myélomateuses et les protège de l'apoptose induite par la Dexaméthasone. [18]

Les cellules stromales médullaires sont capables d'induire, in vitro, la maturation des précurseurs tumoraux, et les cellules malignes peuvent stimuler la production d'IL-6 par les cellules stromales. [17]

L'accumulation dans la MO des cellules plasmocytaires est plus liée à un défaut d'apoptose qu'à une prolifération élevée. Elle implique l'expression des protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2, facteurs de survie essentiels des cellules myélomateuses.

Le VEGF est aussi sécrété par les cellules tumorales et stromales. Il participe à l'accroissement de l'angiogenèse au sein de la MO, et à la croissance des cellules myélomateuses.

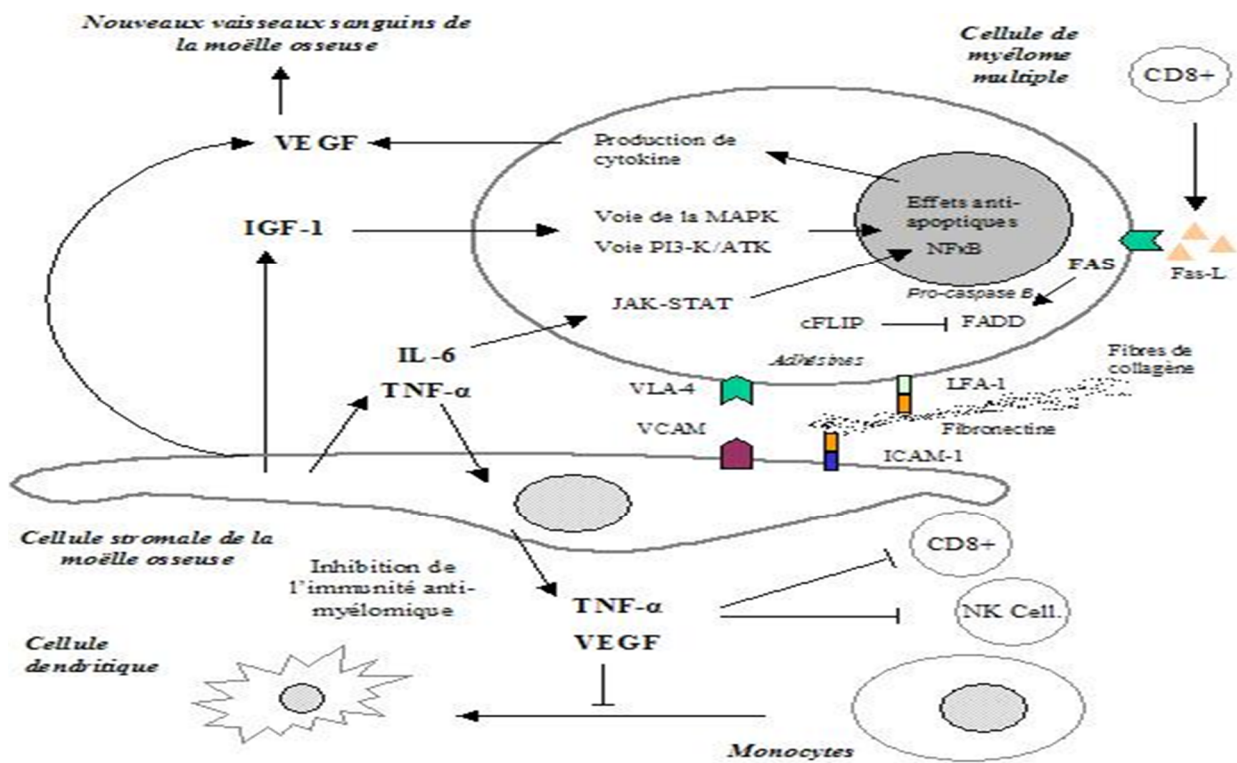


Figure 3: Micro-environnement myélomateux et complexité des voies de signalisation cellulaire. [19]

C. Conséquences de la plasmocytose maligne

1. Remodelage osseux (figure 6)

L'envahissement et la destruction de l'os sont des événements caractéristiques du MM. L'ostéolyse est la conséquence d'une augmentation de l'activité de résorption ostéoclastique, dans la proximité des plasmocytes tumoraux, associée à une inhibition de la formation osseuse. [17]

a. mécanisme de l'activation ostéoclastique

En 1974, Mendy et al avaient démontré que les milieux conditionnés de cellules myélomateuses stimulaient l'activité ostéoclastique. [20]

Ce phénomène est précoce. Il est absent dans les MGUS mais présent dans les MM débutants, parfois plusieurs années avant les symptômes. [21]

La découverte du système OPG/RANK/RANKL est un progrès majeur dans la compréhension de l'ostéopathie du MM. [22]

➤ Le système OPG/RANK/RANKL (figure 4 et 5)

Il a été montré que les cellules stromales et ostéoblastiques expriment le RANKL en réponse soit à des facteurs systémiques tel que la Parathormone, la Dexaméthasone et la Vitamine D3, soit à des cytokines locales: IL-1, TNF et IL-11. [23]

RANKL induit directement l'ostéoclastogenèse en se liant au M-CSF, et inhibe l'apoptose des ostéoclastes en se liant à son récepteur spécifique RANK présent sur les progéniteurs ostéoclastiques et aussi sur les ostéoclastes matures. [21]

L'OPG est un récepteur soluble leurre, produit par les cellules stromales et les ostéoblastes, qui s'oppose à l'action de RANKL sur les cellules ostéoclastiques, inhibant ainsi la résorption osseuse. [23]

Effets des cellules myélomateuses, du RANK/OPG et du microenvironnement médullaire

De manière régulière, les cellules myélomateuses fortement purifiées, obtenues chez les patients atteints de MM n'expriment pas le RANKL. [25,26]

D'un autre côté, les cellules myélomateuses induisent l'expression du RANKL dans les cellules stromales et diminuent l'expression et la sécrétion d'OPG par les ostéoblastes entraînant ainsi un déséquilibre du rapport OPG/RANKL en faveur de RANKL [26-29], ce qui induit l'ostéoclastogenèse.

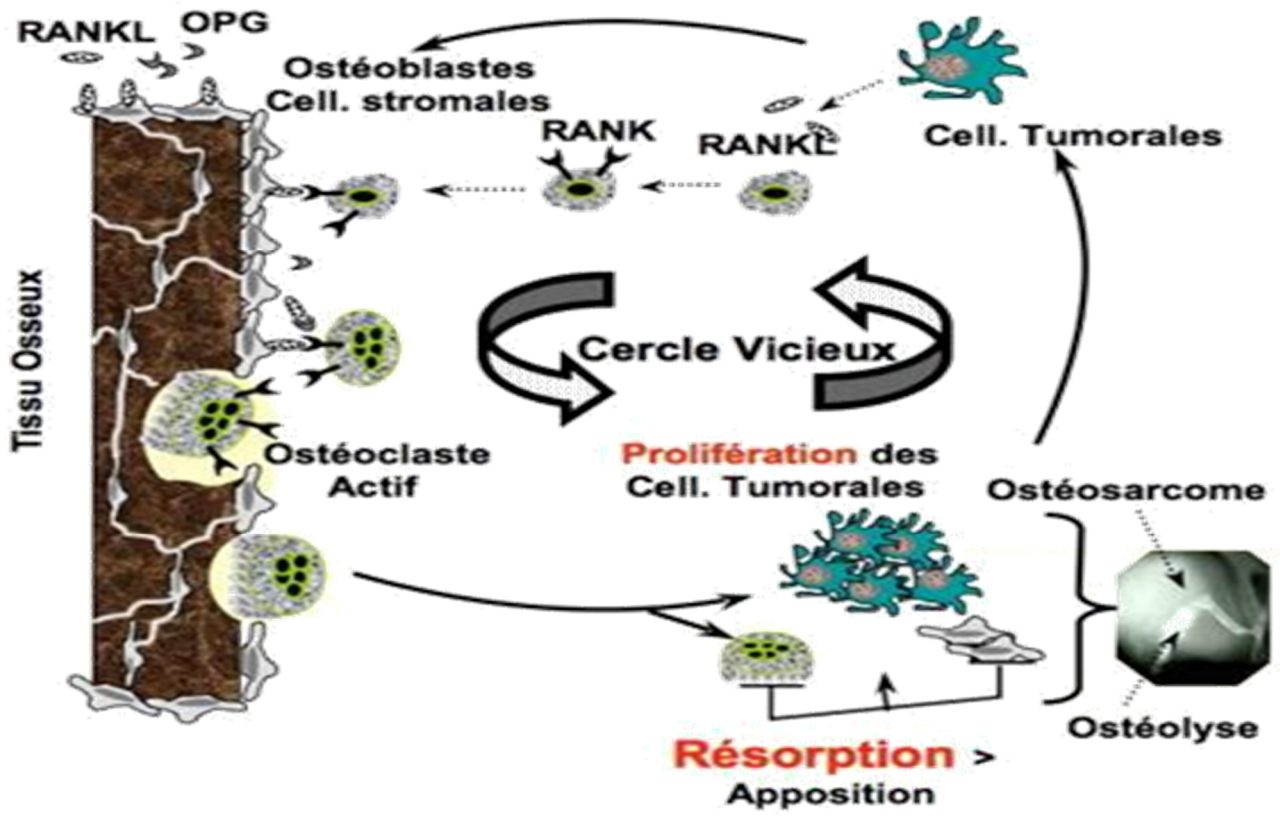


Figure 4 : système RANK/RANKL/OPG [24]

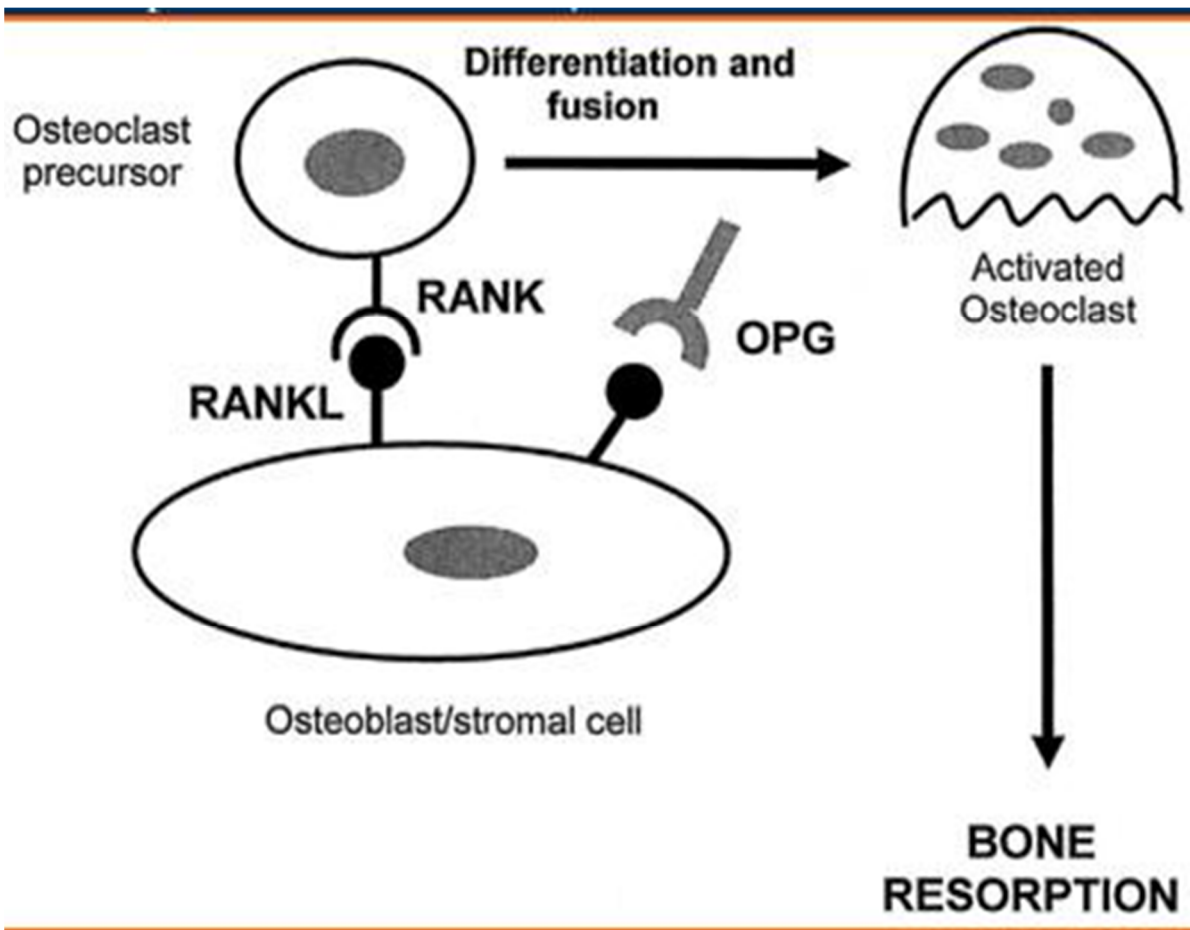


Figure 5: Implication de la triade moléculaire OPG/RANKL/RANK dans les processus ostéolytiques [30]

L'interaction du RANK exprimé à la surface des ostéoclastes avec le RANKL des ostéoblastes et les cellules stromales, ainsi que la MIP-1 α sécrétée par les cellules myélomateuses, jouent des rôles importants dans la destruction osseuse au cours du MM. [31]

A l'opposé, les cellules stromales produisent l'OPG, qui prévient l'activation excessive des ostéoclastes en servant de récepteur compétiteur pour RANKL.

Par contre, l'interaction de VCAM-1 exprimé à la surface des cellules stromales avec l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ exprimée par les cellules myélomateuses diminue la sécrétion d'OPG et induit l'expression de RANKL, provoquant ainsi l'ostéolyse. [31]

Indépendamment du RANKL, la MIP-1 α est un puissant inducteur de la différenciation ostéoclastique. Les taux de MIP-1 α chez les patients atteints de MM sont élevés et corrélés avec les lésions osseuses [32].

b. diminution de la formation osseuse [33]

Dans le MM, la formation osseuse est inhibée par deux mécanismes :

- La suppression de l'activité des ostéoblastes déjà existants.
- Le blocage de la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en ostéoblastes matures. [32]

Les mécanismes moléculaires responsables du blocage de la différenciation des ostéoblastes sont de plus en plus clairs.

En effet, la formation osseuse à l'état normal est régulée par plusieurs voies, dont une importante, la voie de croissance Wnt, elle agit par l'intermédiaire d'un récepteur de la famille Frizzled qui, une fois activé, va, grâce à une protéine transmembranaire la Lrp5, libérer la β -caténine qui gagnera le noyau et activera les gènes de prolifération comme la Cycline D1, C-myc ainsi que les gènes de différenciation. [25]

Cette voie est contrôlée et inhibée par:

- des protéines dites Sfrp-2 qui désactiveront le récepteur frizzled.
- un inhibiteur soluble, le DKK1, qui inhibera la transduction du signal par l'intermédiaire de la protéine Lrp5.

Le résultat est, qu'au lieu de gagner le noyau, la β -caténine sera détruite par le protéasome, ce qui entrainera l'apoptose de l'ostéoblaste. [33,36]

Autres facteurs de diminution de la formation osseuse:

- RUNX2, facteur transcriptionnel inhibé par un répresseur E4BP4. [37]
- Activin A: membre de la famille des TGF- β , libéré par les cellules myélomateuses, il inhibe la différenciation des ostéoblastes et la formation osseuse [25].

Les différents mécanismes des lésions osseuses sont résumés dans la figure6.

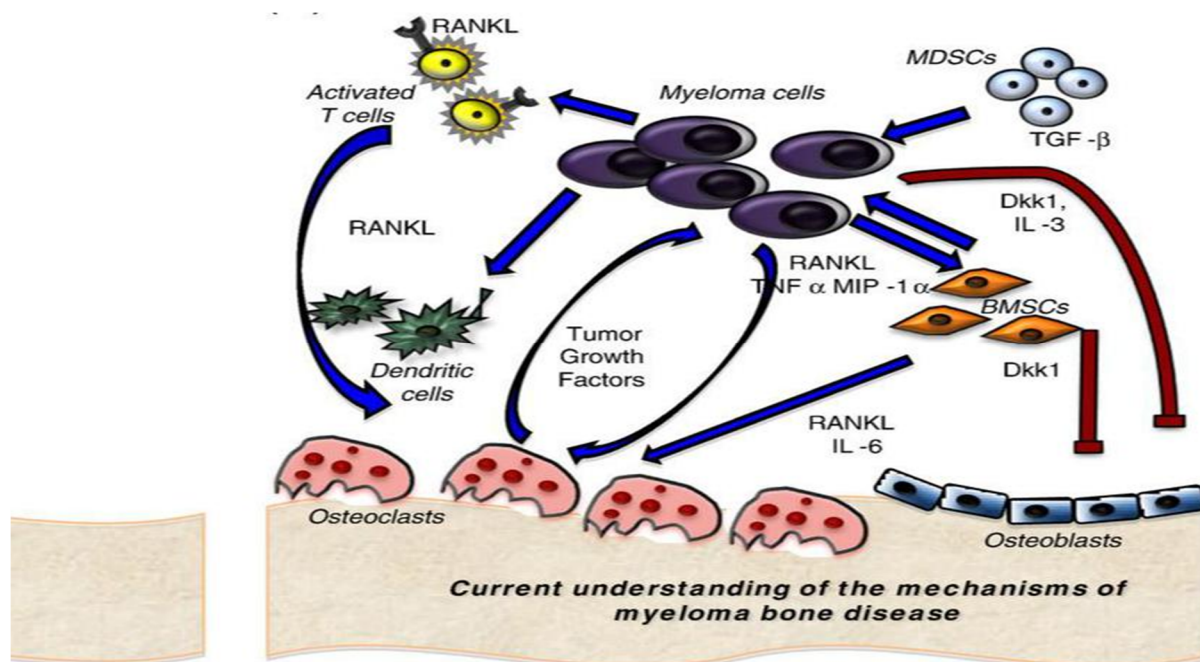


Figure 6 : Schéma global de la maladie osseuse au cours du MM [20]

2. L'insuffisance médullaire

L'envahissement médullaire par les plasmocytes malins peut se manifester par un syndrome anémique, hémorragique et/ou infectieux pouvant parfois engager le pronostic vital des patients.

a. L'anémie [38]

Elle s'explique par la surexpression sur les cellules myélomateuses de 2 facteurs, le Fas-L et le TRAIL, qui sont responsables de l'apoptose des érythroblastes.

Cette surexpression du Fas-L et du TRAIL induit un clivage de GATA-1, facteur de croissance essentiel des précurseurs érythrocytaires, d'où leur apoptose.

L'anémie s'explique, également, par l'envahissement médullaire par les plasmocytes malins.

b. Le syndrome hémorragique

Les syndromes hémorragiques sont souvent aggravés par :

- La thrombopénie : d'origine centrale due à une infiltration plasmocytaire.
- La thrombopathie : qui est un déficit qualitatif de la fonction plaquettaire lié à l'activité immunologique de la protéine monoclonale dirigée contre une glycoprotéine de membrane plaquettaire (complexe GPIIb/IIIa ou GPIb).

- Une activité immunologique de la protéine monoclonale, dirigée contre un facteur de la coagulation (facteur VIII ou exceptionnellement facteur VII).
- Un déficit électif du facteur X, dû à l'amylose AL qui est une cause du déficit acquis en facteur X par une probable adsorption sur les fibrilles amyloïdes [38]. Il est identifié chez environ 8% des patients porteurs d'amylose AL à un taux inférieur à 50% de la normale. Les patients peuvent avoir des manifestations hémorragiques sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les traitements intensifs de la prolifération plasmocytaire semblent pouvoir améliorer ce déficit. [39]

c. Les infections

Les infections sont favorisées par l'hypogammaglobulinémie polyclonale, les plus redoutées sont les infections à germes encapsulés à savoir : le *Streptococcus pneumoniae* [40], le meningocoque, et l'*hemophilus influenzae*.

3. L'atteinte rénale [41,42]

L'insuffisance rénale est multifactorielle. L'excrétion de la protéine de Bence Jones et l'hypercalcémie étant les facteurs les plus importants, retrouvés dans plus de 90% des cas d'insuffisance rénale associée au MM.

- ✓ **La tubulopathie myélomateuse** est la plus fréquente des atteintes rénales (> 80%), elle est due à la précipitation de cylindres intratubulaires, ces derniers sont constitués de chaînes légères monoclonales et de la protéine de Tamm Horsfall. [42,43]
- ✓ **L'Amylose immunoglobulinique (AL)** est une maladie systémique, 15% de ces amyloses compliquent un MM.

D. Oncogénèse de la LP

1. Anomalies moléculaires

Les réarrangements et l'amplification du proto-oncogène c-myc ont été signalés. Sur une série de 11 patients atteints de LP, Chiechio montre que la dérégulation MYC est l'un des événements majeurs dans l'oncogénèse de la LCP [44].

Dans la série de Victor le réarrangement MYC a une prévalence de 33% dans la LP-s comme dans la LP-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 [45]. 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 [46].

Des mutations ponctuelles des gènes K-RAS et N-RAS sont observées dans 30% des LP et dans 9 à 31% des MM, avec une prépondérance dans les cas avancés de MM [48]. Dans une autre étude les mutations de N-Ras et/ou K-Ras sont retrouvées dans 27% des LP-p et 15% des LP-s [47]. Dans une autre étude, les mutations de N-Ras et/ou K-Ras sont retrouvées dans 54,5 % des MM, 50 % des LP-p et 12,5 % des gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) et des MM indolents [48].

Des réarrangements moléculaires ou des mutations ponctuelles des gènes suppresseurs de tumeur RB1 et P53 ont été rapportés [44]. Les diverses mutations du gène P53 sont associées à une pathologie avancée dans le MM ou cliniquement agressive dans la LP [49].

L'hyperexpression de MDM2 (Murine Double Minute 2) est retrouvée dans tous les cas de LP analysés [46].

Une hyperméthylation du gène P16 est retrouvée dans la majorité des cas de MM ou de LP [50]. L'expression de Bcl2 existe dans le MM et dans la LP avec une corrélation inversement proportionnelle entre le taux de Bcl2 et l'index de prolifération [51,52].

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 1 (insulin growth factor 1) [53].

➤ 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 LP 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 [54].

➤ Rôle de l'interleukine 6

Dans une série de patients atteints de LP, toutes les cellules ont une croissance spontanée après 5 jours en culture, qui est nettement stimulée par l'apport exogène d'IL6 [54]. En effet dans les proliférations plasmocytaires, notamment dans les LP, sont retrouvés des taux sériques élevés de récepteurs solubles à l'IL6 [55].

L'immunothérapie utilisant des anticorps monoclonaux anti-IL6 peut transitoirement bloquer la prolifération plasmocytaire [56,57]. Dans les lignées cellulaires de MM et de LP, l'IL6 est capable d'exercer un effet anti-apoptotique en modulant les cascades de signalisation intéressant Ras/Raf/MAPK [58].

➤ **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 LP. Les cellules tumorales issues des patients atteints de LP 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 (extra-cellular signal-regulated protein kinase), et la migration des cellules plasmocytaires par l'intermédiaire de la voie dépendante de la protéine kinase C (PKC). Ces effets de migration sur les cellules plasmocytaires du MM et de la LP suggèrent un rôle important dans la transition d'un MM vers une LP [59]

III. EPIDEMIOLOGIE

1. L'incidence

La leucémie à plasmocytes représente entre 2 et 4% des patients atteints d'une maladie des cellules plasmiques [5,52,60,61]. La LPp est une forme rare de leucémie qui survient d'emblée au diagnostic. A la différence, la LPs correspond à l'évolution possible dans 2 à 4 % des cas d'un myélome multiple à un stade avancé. Au sein des leucémies à plasmocytes, 60 à 70% sont des LPp et 30 à 40% sont des LPs [62]. Des données plus récentes suggèrent une augmentation de la proportion de LPs autour de 50% [61].

Dans notre série quatre patients ont une LPs et un seul a eu une LPp.

2. L'âge

L'âge moyen de diagnostic de la leucémie à plasmocytes primitive est de 55 ans, [61]. Quant au myélome multiple, la médiane d'âge de diagnostic est de 72ans [63].

Cependant bien que extrêmement rare, des cas de LP chez des individus de 21ans, ont été rapporté [45].

Dans notre série la moyenne d'âge de nos patients est de 58 ans.

3. Le 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 [52].

Par contre dans de nombreuses séries, dans la LPp le fait d'être un homme constitue un facteur de pronostic péjoratif [64].

Une autre revue à propos de 49 cas répertoriés entre 1965 et 1980, montre une nette prédominance masculine (34 hommes pour 15 femmes) [65].

Dans notre série tous les patients sont des hommes.

Tableau 7 : Fréquence de la LP chez le sexe masculin par rapport au sexe féminin [66]

	Nombres cas	Sexe féminin(%)	Sexe masculin (%)
COSTELLO	18	39	61
DANIEL L.	25	48	52
HONG CHANG	41	39	61
Notre série	5	0	100%

4. Facteurs prédisposant

a. 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 [67]. 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 [68], d'autres par contre ne trouvent pas de mécanisme génétique direct dans le développement du myélome [69].

Dans notre série aucun de nos patients ne présente une prédisposition familiale.

b. Pathologies associées

Dans la littérature, quelques cas ont été rapportés où la leucémie à plasmocytes est associée 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 [70].
- Le cas d'un patient de 68 ans ayant simultanément une leucémie à plasmocytes primitive et une leucémie aigüe monoblastique [65].
- Il a été également décrit un cas de leucémie à plasmocytes secondaires associée à une leucémie lymphoïde chronique [65].

Dans notre série un seul patient présente une LP associée à une spondylarthrite ankylosante.

c. Facteurs biologiques

Sur le plan biologique, les facteurs de mauvais pronostic sont un taux de B2 microglobuline supérieur ou égale à 6mg/l et un taux d'albumine bas [71], un taux de LDH élevé (score ISS et R-ISS), l'hypercalcémie, l'âge avancé, un performans status élevé et un nombre élevé de cellules en phase S [71] Si le tableau clinique est sensiblement le même, les processus oncogéniques à l'origine de ces deux entités sont différents.

Du fait des faibles incidences et prévalences de la LP, ce que l'on sait de cette pathologie repose principalement sur des cas rapportés dans la littérature et des études rétrospectives concernant une petite cohorte de patients.

IV. DIAGNOSTIC CLINIQUE

A. Circonstances de découverte

Les douleurs osseuses et l'insuffisance médullaire (surtout l'anémie) constituent les manifestations cliniques les plus fréquentes. [73]

Un syndrome hémorragique cutanéomuqueux en cas de thrombopénie profonde [70] constitue parfois un signe d'appel, avec des troubles types épistaxis, gingivorragies ou autres.

Dans notre série, la douleur osseuse était le principal motif de consultation, retrouvée chez 4 patients, suivie de l'altération de l'état général chez tous nos patients.

B. Manifestations cliniques

1. Les signes généraux

L'amaigrissement, les sueurs nocturnes et la fièvre en dehors de toute infection peuvent être révélateurs de la maladie. [72]

Dans notre série, l'amaigrissement était révélateur de la maladie chez tous nos patients.

2. Les signes d'insuffisance médullaire

L'insuffisance médullaire se manifeste généralement par une asthénie en rapport avec une anémie profonde. Les infections à répétition sont dues à la neutropénie et à l'immunodépression, et sont rapportées dans 35% des cas de LPp et 56% de cas de LPs. Elles contribuent à une part conséquente de la morbidité et de la mortalité de cette pathologie [46].

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 [54].

Dans notre série, le syndrome anémique a été observé chez quatre patients, et un seul patient était fébrile à l'admission.

3. Le syndrome tumoral

A l'examen clinique les lésions extramédullaires sont plus évidentes dans la LP-p que dans la LP-s. Par ailleurs elles sont plus importantes dans la LP que dans le MM (4% dans le MM, contre 23% à plus de 50% dans la LP) [54,76,5,77].

Les localisations extramédullaires observées, correspondent généralement à une hépatomégalie et/ou une splénomégalie, voire des adénopathies ou une localisation pulmonaire, méningée ou cutanée [57].

En effet dans la série de Mari parmi 37 patients atteints de LP-p on observe 60% d'hépatomégalie, 50% de splénomégalie et 20% de lymphadénopathie [78].

Dans la série de Costello présentant 18 patients atteints de LP-p, on observe 5 patients avec une splénomégalie et /ou une hépatomégalie et 9 cas présentent une lymphadénopathie [77].

Dans notre série un seul patient avait une localisation extramédullaire et présentait un syndrome tumoral fait d'hypertrophie amygdalienne, d'adénopathies cervicales axillaires et inguinales et d'hépatosplénomégalie, mais avait paradoxalement un état général plus conservé que celui des patients qui avaient une LPs.

4. L'atteinte osseuse

Les douleurs osseuses sont très fréquentes chez les patients atteints de LP. Sur 18 patients Costelloa constaté des douleurs osseuses chez 7 patients et 11 patients présentent des lésions osseuses [75]. Sur 29 patients Avet-Loiseau observe des lésions osseuses chez 17 patients, soit 59% [76]. Elles sont plus fréquentes dans les LP-s (90%) que dans les LP-p (25%). La fréquence des lésions osseuses lytiques est plus faible que dans le myélomemultiple : entre 40 et 60 % [76]. Cependant il est rapporté que les patients atteints de myélome multiple comportant une phase leucémique avaient moins d'atteintes osseuses lytiques [78].

Les lésions osseuses lytiques sont bien entendu plus fréquentes dans la LP-s avec une incidence comparable à celle du MM d'approximativement 70 % [89]. Des lésions ostéocondensantes extensives ont été rapportées chez un patient [80]. Une évolution sur un mode amyloïde est très rare [81]

Dans notre série quatre patients ont des lésions osseuses.

Dans notre série les quatre patients qui avaient des douleurs osseuses avaient également des lésions lytiques aux radiographies standards. Ces mêmes lésions se sont accentuées lors de la rechute chez deux d'entre eux

5. L'atteinte cutanée

Concernant les atteintes cutanées, elles sont rares mais présentent un caractère péjoratif [75]. 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 [82]. En outre une prolifération de plasmocytes sécréteurs de protéines monoclonales entraîne parfois des manifestations cutanées qui peuvent en être révélatrices [83] et qui sont diverses ;

Cliniquement, les lésions tumorales sont le plus souvent des papules de surcharge, des plaques ou des nodules tumoraux (figure 7).Elles sont engendrées par des immunoglobulines ou fragments d'immunoglobulines qui se déposent dans la peau au cours de la LP [83], les dépôts intra vasculaires d'immunoglobulines se manifestent par des gonflements des extrémités, l'acrocyanose...

Les atteintes de la sphère ORL peuvent être révélatrices telles les gingivostomatites, les aphtes multiples, les angines comme notre patient avec LPp.

Dans notre série, l'atteinte cutanée n'a été constatée chez aucun patient.



Figure 7: localisation cutanée au cours d'une LP sous forme d'un nodule ulcéré [84]

V. DESORDRESBIOLOGIQUES

A. Désordres hématologiques

➤ Vitesse de sédimentation

La **vitesse de sédimentation** (VS), est généralement accélérée. Sun Rang rapporte un cas de leucémie à plasmocytes avec des globules rouges en rouleaux (figure 8), mais également des cellules néoplasiques en rouleaux [84] (figure 9). La VS est toujours très élevée dans la LP : supérieure à 100mm à la 1^{ère} heure [85].

Parfois la VS est peu augmentée, voire normale, dans les cas de MM à chaînes légères, MM non excrétant, ou lorsque la protéine monoclonale précipite à basse température (cryoglobuline). [86]

Dans notre série, la VS était accélérée chez tous 2 patients (>100mm à la 1^{ère} heure), elle était normale chez 3.

➤ Hémogramme et frottis sanguin

L'hémogramme montre habituellement une anémie normochrome normocytaire arégénérative. Le taux d'hémoglobine est inférieur à 10g /dl chez 45 à 87,5% des patients avec une moyenne de 8,5g/dl [87]. Dans une autre étude le taux moyen d'hémoglobine est estimé à 9g/dl [75].

Dans notre série l'anémie est constante, néanmoins elle reste légère.

La thrombopénie est fréquemment rencontrée. En effet un nombre de plaquettes inférieur à 100G/l est présent chez 50% des patients atteints de LP contre 10% des patients atteints de MM [87] et chez 50% des patients atteints de LP-p contre 71% des patients atteints de LP-s. Par ailleurs le taux de plaquettes

est plus élevé dans la LP-p (94G/l) que dans la LP-s (26G/l) (valeur normale : 150 à 400G/l). Dans une autre étude de 18 cas de LP-p le taux de plaquettes est en moyenne de $69 \times 10^9/l$, le minimum observé est de 9G/l et le maximum 342G/l [77].

Une hyperleucocytose composée essentiellement de plasmocytes est quasi constante.

Dans notre série 3 de nos patients présentaient une thrombopénie.

Dans notre série l'hyperleucocytose est retrouvée chez tous les patients.

Dans la série de Costello, le taux moyen de leucocytes compté est de 24G/l (valeur normale : 4,0 à 10G/l). Ce taux de leucocyte est très variable, avec un maximum à 62G/l, et un minimum de 4G/l. Les plasmocytes représentent en moyenne 46% des leucocytes, correspondant à une moyenne de 7,5G /l [77].

L'étude du frottis sanguin révèle la présence d'une plasmocytose périphérique supérieure à 20% et d'hématies en rouleaux.

Dans notre série, le frottis sanguin a mis en évidence une plasmocytose sanguine supérieure à 20% chez tous nos patients.

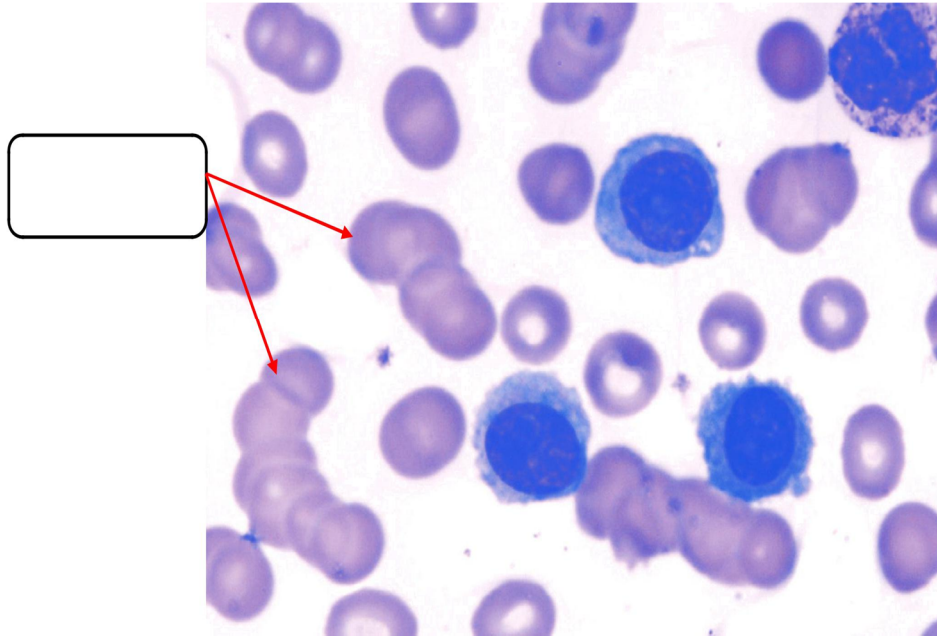


Figure 8 : Hématies en rouleaux [85]

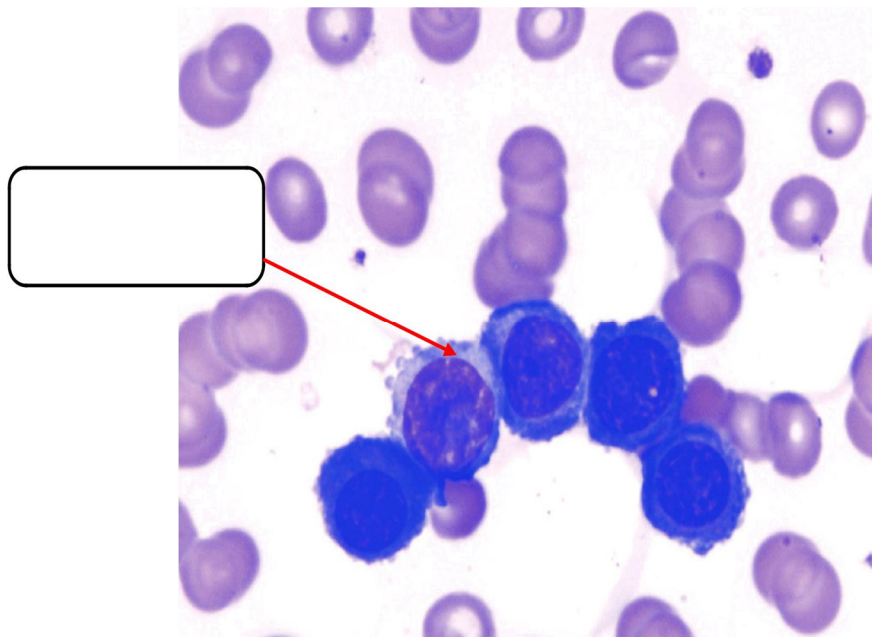


Figure 9 : cellules plasmocytaires en rouleaux [85].

➤ **Myélogramme**

L'aspiration de la moelle montre une infiltration massive par les plasmocytes [75]. Cette infiltration plasmocytaire est plus significative dans la LP 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% [88].

Dans la LP-p la moelle peut être à 100% envahie par des plasmocytes [75].

Dans notre travail, l'envahissement était très important chez nos patients avec des plasmocytes souvent dystrophiques.

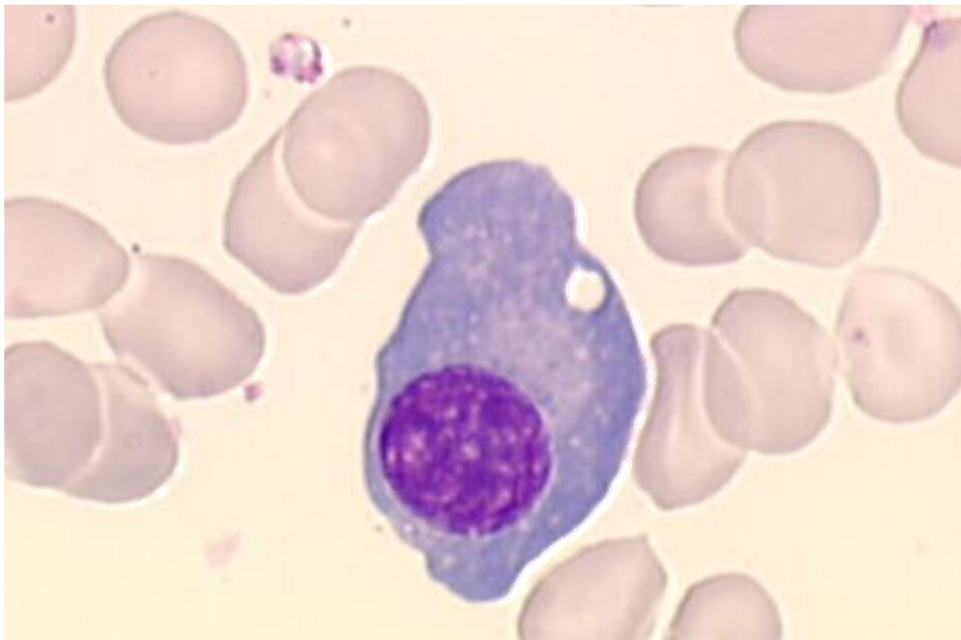


Figure 10 : le plasmocyte normal

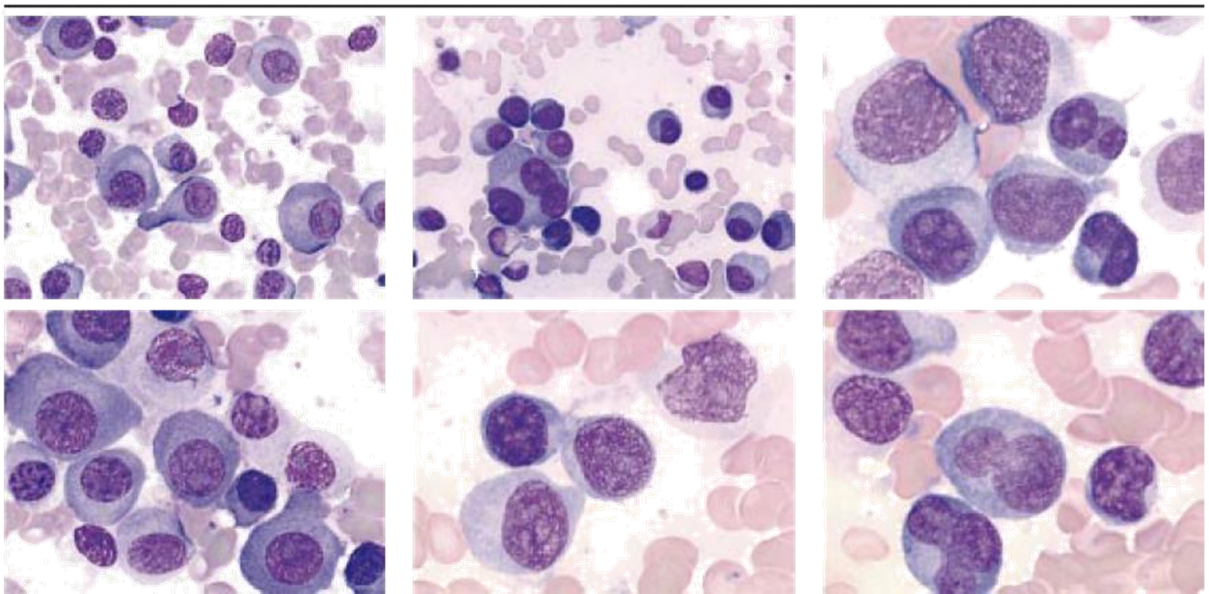


Figure 11 : plasmocytes médullaires dystrophiques

➤ Cytogénétique-FISH

L'étude cytogénétique dans le MM et la LP a deux buts : [89]

- Evaluer le pronostic de la maladie.
- Adapter la prise en charge thérapeutique.

Les techniques cytogénétiques utilisées sont la cytogénétique conventionnelle et la FISH.

La caractérisation cytogénétique de la LP-p permet d'observer une forte incidence des translocations t (11;14) et t (14;16) [90]. Ces diverses aberrations sont plus fréquentes dans la LP-p que dans le MM [77]. Celles qui conditionnent le pronostic sont la translocation t (4;14) retrouvée chez deux de nos patients et la délétion del (17p) [91]

Les anomalies chromosomiques sont mieux identifiées par FISH technique visiblement plus sensible pour leur détection sont fréquemment rapportées dans diverses publications de série de leucémie à plasmocytes.

Dans notre série, l'étude cytogénétique a été réalisée chez tous les patients et deux ont présenté une translocation t(4,14).

B. Désordres biochimiques

➤ L'électrophorèse des protéines sériques

La plupart des patients atteints de LP ont un pic monoclonal sérique ou urinaire mais des cas de LP non sécrétant ont été rapportés. Une protéine monoclonale est détectée dans 95,3% des cas de LP [77]. Elle n'est pas associée à une sécrétion privilégiée d'un isotype particulier d'immunoglobulines ou de chaînes légères [92]. Le dosage sérique du pic monoclonal au diagnostic est plus faible dans la LP-p que dans la LP-s mais est comparable entre le MM et la LP-s [93,94].

Dans notre série, trois patients avaient un pic monoclonal au niveau des gammaglobulines, deux autres patients avaient une hypogammaglobuline.

➤ Immunoélectrophorèse

Une étude menée par Costello montre dans 3 cas la présence d'une protéine monoclonale majoritaire IgG κ , la présence de l'IgA κ dans 4 cas, d'une IgM κ dans 1 cas, d'une IgG λ dans 2 cas, des chaînes légères κ dans 4 cas. Cette même étude a révélé une forme non sécrétante vraie dans 3 cas [75]. Le taux de tumeurs sécrétant des chaînes légères seules est nettement plus élevé dans la LP-p (14,4%) que dans la LP-s (3,8%). En revanche une protéine monoclonale IgA a été détectée à 2,9% dans la LP-p, et à 42,4% dans la LP-s. Un cas extrêmement rare d'une protéine monoclonale IgE a été détecté dans un seul cas de LP-p [77].

Dans notre série, les résultats de l'immunoélectrophorèse étaient les suivants :

- Patient1 : chaînes légères libres Lambda
- Patient2 : chaînes légères Lambda

- Patient3 : profil oligoclonal non sécrétant
- Patient4 : chaînes légères Kappa
- Patient5 : chaînes légères Lambda

➤ **la fonction rénale**

L'atteinte rénale est plus fréquente dans la LP que dans le MM [5]. 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 [5].

Dans la série de Costello, sur 18 patients atteints de LP 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 patients présentent une créatininémie supérieure à 120 $\mu\text{mol/L}$ [75].

Sur les cinq patients de notre série, deux avaient une insuffisance rénale avec une clairance inférieures à 30ml/min.

➤ **La calcémie**

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial et dans la surveillance du MM et de la LP. L'hypercalcémie représente une urgence médicale. Elle est considérée comme la cause essentielle de l'insuffisance rénale au cours de ces affections. Elle est le reflet de la résorption ostéoclastique. [91]

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 [75]. Dans certaines séries une calcémie supérieure à 2,86 mmol/L est rapportée chez 44% des patients [5]. L'augmentation du taux de calcium dans le sérum est plus fréquente dans la LP-p (56%) que dans la LP-s (25%) [77].

Par ailleurs l'hypercalcémie est plus fréquente dans la LP que dans le MM.

Dans notre étude deux patients avaient une hypercalcémie maligne symptomatique.

➤ **La β 2-microglobuline et la lactate Déshydrogénase (LDH)**

Le taux de β 2-microglobuline $>5,5$ mg /l est décrit dans la littérature comme l'un des plus important facteurs de mauvais pronostic [90]. Sur une étude de 18 patients, le taux moyen β 2-microglobuline était de 6mg /l (valeur normale : 0,8 à 2,4 mg/l). Chez tous les patients le taux de β 2-microglobuline était supérieur à 2,2mg/l [75]. Le taux de β 2-microglobuline est plus élevé dans la LP-p (moyenne : 5,6mg/l) que dans le LP-s (moyenne : 2,3mg/l) [77].

Le taux moyen de LDH est de 407UI/l (valeur normale est inférieure à 240UI/l), chez la moitié des patients le taux de LDH était supérieur à 220 UI/l [75].

Tous nos patients ont un taux de β 2-microglobuline $>5,5$ mg /l et un taux de LDH élevé.

➤ **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 LP, contre seulement 18% des myélomes multiples de stade III [88].

Dans notre série, la CRP était supérieure ou égale à 50mg/l chez tous nos patients.

Les principales caractéristiques clinicobiologiques décrites dans les 3 séries les plus récentes sont répertoriées dans le tableau 11 [95].

Tableau 8 : Principales caractéristiques clinico-biologiques des leucémies à plasmocytes primitives (d'après les trois plus récentes études rétrospectives) [95]

	<i>Colovic et al.</i>	<i>Peijing et al.</i>	<i>Pagano et al.</i>
Nombre de patients	30	22	73
Âge médian (en année)	60	49,5	-
Sex-ratio H/F	22/8	14/8	43/30
Lésions osseuses lytiques (%)	60	44,4	64
Manifestations extra-médullaires (%)			
Hépatomégalie	56	44,4	23
Splénomégalie	53	33,3	18
Adénopathies	3	-	4
Autres	-	-	14
Type de protéine (%)			
IgG	53	54,5	30
IgA	23	9,1	8
IgD	3	0	3
Chaînes légères	20	27,3	30
Non sécrétant	0	9,1	18
Hb < 10 g/dL (%)	100	> 50	48
Plaquettes < 100 G/L	100	> 50	-
B2 microglobuline élevée (%)	64	50	100
LDH élevés (%)	37	-	52
Réponse thérapeutique (%)	-	45,5	55
Survie médiane (en mois)	4,5	14	12,6

H : homme ; F : femme ; LDH : lactates déshydrogénases ; - : non renseigné.

VI. EVOLUTION DES CRITERES DE DIAGNOSTIC

Tableau 9 : classification de Durie et Salmon [96]

Stade	Critère	Masse tumorale estimée en 10 ¹² cellules/m ²
Stade I	<p>Myélome de faible masse tumorale.</p> <p>Présence de tous les critères suivants : Hémoglobine > 10 g/dl Calcémie < ou = 3 mmol/l Os normal ou un seul plasmocytome osseux Faible taux d'immunoglobuline monoclonale : IgG sérique < 50 g/l IgA sérique < 30 g/l Protéinurie monoclonale < 4 g/24</p>	< 0,6 (faible)
Stade II	<p>Myélome de masse tumorale intermédiaire</p> <p>Regroupe les myélomes multiples ne répondant ni aux critères de stade I, ni aux critères de stade III</p>	0.6–1.20 (intermédiaire)
Stade III	<p>Myélome de forte masse tumorale</p> <p>Présence d'un ou plusieurs des critères suivants : Hémoglobine < 8,5 g/dl ou Calcémie > 3 mmol/l ou ou Atteinte ostéolytique multiple ou Taux élevé d'immunoglobuline monoclonale : IgG sérique > 70 g/l IgA sérique > 50 g/l ou protéinurie monoclonale > 12 g/24 h</p>	>1.20 (élevée)

Tableau 10 : Définitions de : SMM, MM, MGUS d'après l'IMWG 2005 [97]

<p>Myélome Multiple Asymptomatique SMM (indolent)</p>	<p>Pas de symptômes (pas de critères CRAB)</p>	<p>Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ et présence dans le sérum ou dans les urines d'une protéine monoclonale (sauf dans le cas d'un myélome non sécrétant) et présence d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire, particulièrement critères CRAB</p>
<p>Myélome Multiple symptomatique</p>	<p>symptômes (critères CRAB)</p>	<p>Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ et présence dans le sérum ou dans les urines d'une protéine monoclonale (sauf dans le cas d'un myélome non sécrétant) et présence d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire, particulièrement critères CRAB</p>
<p>MGUS</p>	<p>Symptômes (critères CRAB)</p>	<p>Plasmocytose médullaire $< 10\%$ ET protéine monoclonale $< 30\text{ g/L}$ ET absence d'atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (notamment des critères CRAB)</p>

Tableau 11 : Nouvelles définitions de : SMM, MM, MGUS d'après l'IMWG 2015 [98]

<p>Myélome Multiple Asymptomatique SMM (indolent)</p>	<p>Protéine monoclonale $\geq 30\text{g/L}$ (Ig G ou Ig A) ou protéine monoclonale urinaire $\geq 500\text{mg}/24\text{h}$</p> <p>Plasmocytose médullaire entre 10-60%</p> <p>Absence d'évènements définissant le myélome (pas de CRAB)</p>
<p>Myélome Multiple</p>	<p>Protéine monoclonale sanguine et/ou urinaire</p> <p>Et/ou plasmocytose médullaire $> 10\%$ (ou plasmocytose médullaire ou extra-médullaire)</p> <p>Au moins un signe CRAB et/ou au moins un marqueur de malignité (lésions focales IRM > 1, plasmocytose médullaire ≥ 60, ratio CLLi/CLLni ≥ 1)</p>
<p>MGUS non-IgM</p>	<p>Protéine monoclonale $< 30\text{ g/l}$</p> <p>Plasmocytose médullaire $< 10\%$</p> <p>Pas de dommage d'organes en lien avec la dyscrasie plasmocytaire (CRAB ou amylose)</p>
<p>MGUS-IgM</p>	<p>Protéine monoclonale $< 30\text{ g/l}$</p> <p>Plasmocytose médullaire $< 10\%$</p> <p>Pas de dommage d'organes en lien avec la dyscrasie lymphoplasmocytaire (anémie, hyperviscosité, lymphadénopathie, hépatosplénomégalie...)</p>
<p>LC-MGUS</p>	<p>Ratio CLL anormal $< 0,25$ ou $> 1,65$</p> <p>CLL impliquée élevée (κ élevées avec ratio $> 1,65$ ou λ élevées avec ratio $> 0,26$)</p> <p>Pas d'Ig monoclonale entière en IFE</p> <p>Pas de dommage d'organes en lien avec le désordre plasmocytaire (CRAB ou amylose)</p> <p>Protéine monoclonale $< 30\text{ g/l}$</p> <p>Plasmocytose médullaire $< 10\%$</p>

VII. COMPLICATIONS

Les principales complications observées au cours de la LP 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 [99].

Parmi les 18 patients atteints de LP 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 [75].

➤ Infiltration méningée diffuse

Dans la LP, les atteintes neuroméningées peuvent être observées au diagnostic [75,77], ou plus souvent en rechute localisée [100]. Costello observe chez un patient atteint de LP une myélomatose méningée [75].

➤ **Plasmocytome intra-cérébral**

Divers troubles neurologiques ont été observés chez 8 patients atteints de LP-s et 13 patients atteints de LP-p et dans 3 cas, ils ont pris la forme d'une parésie du nerf oculomoteur. Dans 2 cas de LP-p une infiltration leucémique du système nerveux central a été observée [77].

➤ **Infiltration testiculaire**

Dans 1 cas de LP-s une infiltration du testicule par des cellules plasmatiques a été observée [77].

➤ **Infiltration rénale**

L'insuffisance rénale est une manifestation commune dans les LP. Dans la série de 18 patients de Costello, 10 présentaient une insuffisance rénale [75]. Dans une autre étude portant sur 63 patients atteints de LP, 8% des patients présentaient une insuffisance rénale aiguë qui nécessitait une dialyse [77]. L'insuffisance rénale est plus fréquente dans la LP-p que dans le MM [77].

➤ **Infiltration du tractus gastro-duodéal**

Les manifestations gastro-intestinales sont assez rares [101].

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 [102]. Les hémopathies malignes représentent 27% des cas, parmi lesquelles 9% sont dues à des leucémies aiguës [103]. Dans la littérature 2 cas de LP ont présenté une rupture spontanée de la rate [104].

➤ **Le syndrome d'hyperviscosité**

C'est une complication qui se rencontre rarement dans le MM [98], dans la LP 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 anévrismes, exsudats et œdème papillaire [98].

➤ **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 [105,106]. 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.

VIII. PRONOSTIC

La LP 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 [107]. Dans différentes études 28% des patients meurent dans les premiers mois après le diagnostic [74, 61,76]. La survie est encore plus courte lorsque la LP apparaît dans un contexte de rechute du MM. Dans l'une des plus grandes séries une survie globale de 1,3 mois pour la LP-s et une survie globale de 11,2 mois pour la LP-p ont été rapportées [61]. Un pronostic précis de la LP 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 [71]. 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 [71]. 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 [107]. 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 [10, 108].

**Tableau 12 : Système international de classification du myélome multiple (2005).
Définition des stades de l'International Staging System (ISS) et impact sur la survie
[109]**

Stade	Critère	Survie médiane
Stade I	Bêta2-m < 3,5 mg/l + albuminémie > ou = 35 g/l	62 mois
Stade II	Ni stade I, ni stade III	44 mois
Stade III	Bêta2-m > ou = 5,5 mg/l	29 mois
Bêta2-m : bêta2-microglobulinémie sérique		

Tableau 13: R-ISS Revises International Staging System for Multiple Myeloma [110]

R-ISS I	<ol style="list-style-type: none"> 1. Score ISS à I 2. Et absence d'anomalies chromosomiques de haut risque (del17p- et /ou [t4, 14] et /ou t [16,14]) 3. Et taux de LDH normal
R-ISS II	Toutes autres combinaisons possibles de l'ISS d'anomalies chromosomiques et du LDH
R-ISS III	<ol style="list-style-type: none"> 1. ISS à 3 2. Et anomalies chromosomiques de haut risque (del17p et/ou t [4;14] et/ou t [14;16]) et/ou LDH élevé

Dans notre série, selon l'index pronostique ISS, quatre patients avaient un ISS à 3 et un avait un ISS à 2

IX. TRAITEMENT

Sur le plan thérapeutique, il n'existe actuellement aucune étude randomisée et très peu d'études prospectives étudiant les différentes thérapeutiques possibles, et la plupart incluent à la fois les LPp et LPs qui sont des maladies pourtant différentes. La prise en charge des LP est donc peu documentée dans la littérature et elle repose jusqu'à présent sur les thérapeutiques utilisées dans le myélome multiple. L'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe et l'émergence des nouveaux traitements tels que les inhibiteurs du protéasome et les IMiDs (immunomodulatory drugs) ont permis apparemment d'améliorer le pronostic de cette maladie, bien que cela soit moins spectaculaire que dans le MM.

A. Buts

L'objectif principal recherché est de prolonger la survie sans maladie chez des patients atteints de leucémie à plasmocytes, avec un protocole de traitement comprenant une association de chimiothérapie classique et de molécules récentes, en induction et en consolidation d'un traitement intensif avec autogreffe.

Les objectifs secondaires visés sont d'apprécier la toxicité et la faisabilité de ce schéma thérapeutique, et d'évaluer le taux de réponse et la survie globale.

B. Moyens

a. Chimiothérapie conventionnelle [98,111]

Elle est basée sur l'utilisation d'agents alkylants, tels que le Melphalan utilisé à la dose de 0,2-0,25 mg/kg/j x4j/mois, dans les protocoles du sujet âgé ; la Bendamustine est utilisée dans les formes réfractaires ou en rechute.

Le Cyclophosphamide à la dose de 300mg/m²/semaine sans dépasser 500mg est utilisé dans le protocole CTD ou VCD.

Le protocole VAD (Vincristine-Adriamycine-Déxaméthasone) est abandonné.

b. Corticoïdes

Le Prednisone est souvent utilisé dans les protocoles du sujet âgé (2 mg/kg/j x4j/mois).

La Déxaméthasone qui est une drogue majeur dans le MM et la LP, a un effet anti-inflammatoire, anti-angiogénique et immunosupresseur, son usage varie selon le protocole et le terrain : 40mg/j x 4 en mono ou bimensuel,chez le sujet âgé sa dose est réduite. Par contre le recours aux corticoïdes augmente le risque d'infection, de diabète, d'HTA, et entraîne une prise du poids, d'où la nécessité d'une prophylaxie anti-pneumococcique.

c. Immunomodulateurs

➤ Thalidomide [112,113]

Elle agit par inhibition des interactions plasmocyte-stroma médullaire, et a donc un effet antiangiogénique (VEGF), elle diminue également la sécrétion des facteurs de croissance tumoraux (IL6, TNF, IL-1b)

Elle est utilisée à la dose de 200mg/j en une seule prise au coucher, pendant ou en dehors des repas, et sa dose peut être réduite en cas de neuropathie périphérique.

➤ **Lénalidomide [116,117]**

Il présente une analogie structurale avec la Thalidomide et a donc un mécanisme d'action sensiblement identique.

Il est utilisé à la dose de : 10 ou 25mg/j (selon les protocoles) pendant 21 jours (J1=J28).

En effet, l'efficacité de la thalidomide, bien que décrite [112,113], est limitée dans la LP comparativement au MM [114], avec deux cas de complications cardiaques et pulmonaires rapportés [115, 116]. Le lénalidomide semble avoir une efficacité bien qu'elle soit transitoire [117,118]. Il a fait d'ailleurs l'objet d'une étude prospective multicentrique de phase II avec 23 patients. Le lénalidomide est prescrit à la dose de 25 mg/j de j1 à j21, dans des LPp en première ligne en association avec dexaméthasone en hebdomadaire à 40 mg pendant un cycle de 28 jours. Après quatre cycles les patients étaient orientés vers une autogreffe de CSH ou poursuivaient quatre autres cycles (s'ils n'étaient pas éligibles à l'autogreffe) puis un traitement de maintenance par lénalidomide à la dose de 10 mg/j 21 jours sur 28. Avec un suivi médian de 15 mois, la survie globale et la survie sans événements, tous groupes confondus, étaient respectivement de 65,2 et 52,1 % [119]

➤ **Pomalidomide**

C'est un analogue des 2 autres IMiDs, il a une activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice plus puissante ; il est réservé aux cas réfractaires ou en rechutes.

d. Inhibiteur de protéasome

➤ **Bortézomib [120,121]**

Le bortézomib reste la molécule la plus prometteuse. Elle a montré son efficacité dans la prise en charge des LP primitives et secondaires [120,121]. Les schémas de traitement incluant le bortézomib semblent réduire rapidement la masse tumorale et les complications de la LPP, notamment l'insuffisance rénale aiguë et l'hypercalcémie. La plus grosse étude rétrospective provient d'un groupe italien (*Italian GIMENA MM Working Party*). Cette étude a concerné 29 patients atteints d'une LPP traitée en première ligne par un schéma incluant le bortézomib prescrit à la dose de 1,3 mg/m² à j1, j4, j8 et j11 avec un intervalle de dix jours entre chaque cycles. Il a été observé une réponse globale à deux ans de 79 % avec 38 % de très bonne réponse partielle et une survie globale à deux ans de 55 % [122]. Ces résultats encourageants viennent renforcer une étude de la même équipe publiée en 2007 sur 12 patients atteints de LPP en rechute ou de LPs traitées. Il est montré une réponse à 92 % avec une médiane de survie globale de 12 mois [123]. Une étude unicentrique de 25 patients atteints de LPP et LPs a observé un avantage sur la survie pour les patients dont le traitement d'induction comprenait du bortézomib (survie globale à 28 mois avec bortézomib *versus* 4 sans). Cependant, aucun détail n'est donné sur le type de schéma thérapeutique reçu [124].

➤ **Carfilzomib**

Il inhibe d'une façon plus prolongée et moins spécifique plusieurs sites catalytiques du protéasome. C'est un inhibiteur irréversible et semble donc être plus efficace, d'autant plus qu'il ne provoque pas de neuropathie périphérique sévère.

e. Greffe de cellules souches hématopoïétiques

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

➤ **Autogreffe de CSH**

Deux études rétrospectives ont évalué l'autogreffe de CSH chez des patients atteints de LPp. La première, effectuée par le groupe de l'EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*), comparait 272 patients atteints de LPp à 20 844 patients atteints de MM et autogreffés entre 1980 et 2006 [125]. Les résultats montrent que le taux de rémission complète (RC) après autogreffe est plus important chez les patients atteints de LPp. En revanche la survie globale est inférieure (médiane de 25,7 mois *versus* 62,3 mois) dans le groupe LPp. En effet, la réponse post-autogreffe est de courte durée (médiane de survie sans progression de 14,3 mois dans le groupe LPp *versus* 27,4 mois dans le groupe MM [$p < 0,01$]). Il est également observé une plus grande mortalité non liée à la rechute. Dans cette étude de registre on dispose de peu de données sur le type de conditionnement utilisé, la qualité du greffon réinjecté et les traitements antérieurs reçus. Une deuxième étude du CIBMT (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) s'est

intéressée à la survie de 97 patients atteints de LPp autogreffés entre 1995 et 2006. 24 patients ont reçu du thalidomide dans leur ligne de thérapie antérieure et 5 patients du bortezomib.

56% des patients ont reçu du melphalan seul dans leur conditionnement. La survie sans progression à trois ans était de 34 % et la survie globale à trois ans de 64 % [126].

➤ **Allogreffe de CSH**

Les études s'intéressant aux bénéfices potentiels de l'allogreffe dans les LP sont rares, elles reposent sur des études de registre et concernent des populations de patients très hétérogènes notamment sur le plan thérapeutique, elles regroupent des conditionnements à la fois myéloablatifs et non myéloablatifs et il est donc difficile de conclure avec certitude. Une étude rétrospective du registre du CIBMTR a comparé la survie de 147 patients atteints de LPp et traités par autogreffe ($n = 97$) ou allogreffe ($n = 50$) de CSH entre 1995 et 2006 [125]. La survie sans progression à trois ans était de 36% dans le groupe autogreffe contre 20 % dans le groupe allogreffe.

La mortalité non liée à la rechute à trois ans était moins importante dans le groupe autogreffe (5 % *versus* 41 %). La survie globale à trois ans était de 64 % dans ce groupe contre 39 % dans le groupe allogreffe. L'allogreffe dans cette étude ne semblait donc pas apporter de bénéfice en termes de survie par rapport à l'autogreffe du fait d'une mortalité non liée à la rechute bien plus élevée. La mortalité liée à la transplantation (TRM) n'était pas évaluée dans cette étude. On ne peut donc que supposer que la différence de survie observée en défaveur de l'allogreffe est liée à une plus grande TRM.

Ces résultats ne prennent que peu en compte les modalités d'allogreffe récentes, moins pourvoyeuses de mortalité liée à la transplantation notamment grâce aux allogreffes à conditionnement à intensité réduite (RIC) qui ne représentaient que 16 % des patients (contre 34 % de conditionnements myéloablatifs). Des résultats similaires ont été observés dans une étude réalisée par l'EBMT [127] qui a analysé 85 patients atteints de LP allogreffes *versus* 411 autogreffes. Le taux de réponse complète est plus élevée chez les patients allogreffes avec un conditionnement myéloablatif (MA) que ceux autogreffés.

Pour autant, la survie sans progression à un an est meilleure dans le groupe autogreffe (51 %) par rapport au groupe allogreffe (39 %) pour les conditionnements MA et 43% pour ceux avec RIC. En revanche ces courbes se croisent entre deux et quatre ans. A cinq ans la survie sans progression chute à 10% dans le groupe autogreffe contre 19% dans le groupe allogreffe à conditionnement MA et 11 % dans le groupe RIC. On retrouve une survie globale à cinq ans de 25 % dans le groupe autogreffe *versus* 27 % dans le groupe

MA et 19 % dans le groupe RIC. Ces résultats sont expliqués dans cette étude par une mortalité non liée à la rechute bien pire dans le groupe allogreffe, suggérant de nouveau, sans le confirmer, que c'est la mortalité liée à la transplantation qui explique les résultats moins encourageants de l'allogreffe.

f. anticorps monoclonaux

➤ Elotuzumab

C'est un anticorps anti-CS1 (Ag de surface exprimé par les plasmocytes malins, normaux et les NK) ; c'est une IgG1 humanisée qui agit par cytotoxicité

directe. L'essai phase I et II utilisant Elotuzumab en association au protocole Rev-Dex chez les patient en rechute ou réfractaires à au moins deux lignes thérapeutiques révèle un taux prometteur de réponse globale à 92% avec une PFS (survie sans progression) à 30mois, au prix d'une toxicité hématologique importante.

➤ **Daratumumab**

Ac anti-CD38 humain qui agit par cytotoxicité directe, il est utilisé soit en monothérapie chez les patients réfractaires avec un taux de réponse de 35% ; ou en association avec lénalidomide chez les patients en rechute, la réponse est de 87-100%.

Il est en cours d'essai en association avec les autres molécules en première ligne.

g. Traitement symptomatique et soins de support

1. Traitement symptomatique

La PEC des complications et de l'état du patient est prioritaire au traitement spécifique mais ne devant pas le retarder. Elle peut être entreprise en même temps que ce dernier.

➤ **Traitement de la douleur osseuse [128]**

Les antalgiques de palier 2, voire 3, sont souvent requis en cas d'atteinte osseuse, l'usage d'un corset rachidien est souvent de mise, dans certaines situations, on peut avoir recours à la radiothérapie antalgique (8-20Gy) ou décompressive (8-30Gy) en cas de compression médullaire ou épидurite.

La chirurgie est indiquée à but de fixation de fractures (vertebroplastie, cimentoplastie)

Les bisphosphonates au long cours : zometa mensuel jusqu'à 24 mois, mais avec risque d'ostéo-nécrose mandibulaire exigeant un bilan stomato avant le début du traitement. Sont en cours d'évaluation : RANK-L inhibitor, Anti DKK1, Alpha v beta integrine antagoniste, qui diminuent la résorption osseuse.

➤ **L'atteinte Rénale**

- Hydratation/ VO : > 3000cc/j
- Plasmaphérèse voire hémodialyse
- Correction de tous les facteurs aggravant
- traitement étiologique.

➤ **Hypercalcémie**

- Hyperhydratation : 3L/m² avec monitoring hydro électrolytique et de la fonction rénale, et utilisation des diurétiques de l'anse après rétablissement hémodynamique
- Bisphosphonates IV:
 - Pamidronate (aredia*) : 30-90 IV en 2H
 - Zoledronate (zometa*) : 4 mg IV en 10-15mn
 - CI si clairance < 30 (discuter ibandronate (bondronat*) 2mg/j : effet retardé)
- Corticothérapie : IV, calcitonine : si réfractaire

➤ **Traitement des douleurs neuropathiques**

Par les antidépresseurs ou les antiépileptiques : amitriptyline (laroxyl*), carbamazépine (tegretol*), pregabalin (lyrica*), gabapentine (neurontin*)

➤ **Traitement des infections [129]**

Il faut démarrer une antibiothérapie à large spectre devant toute fièvre après avoir fait des prélèvements, et adapter les ATB par la suite ; il est nécessaire de favoriser la prophylaxie par Bactrim-cicloviral chez les patients sous Velcade, et la vaccination : HI, SP.

➤ **Anémie [130]**

Transfusion si le patient est symptomatique, et favoriser l'érythropoïétine recombinante

➤ **Prophylaxie thromboembolique**

Le risque thromboembolique est imputable à la maladie elle-même, mais aussi à l'utilisation des IMiDs et de l'érythropoïétine. La thromboprophylaxie s'avère alors nécessaire, les antiagrégants plaquettaires sont les plus utilisés mais on peut avoir recours à l'HBPM à dose prophylactique en cas de présence de facteurs de risque cardiovasculaires ou d'antécédents de thrombose.

2. Soins de support

Le taux de mortalité lié aux complications des LPp et LPs, à leur traitement, ou encore au non contrôle de la maladie est élevé. Ainsi, dans ce groupe de patients fragiles, les soins de support ont toute leur importance. Une prophylaxie anti-zoostérienne est recommandée chez tous les patients bénéficiant d'un traitement par bortézomib. La prophylaxie antifongique et antibactérienne dépendent en revanche du type de thérapeutiques utilisées. Elle est particulièrement recommandée en cas de traitement par de fortes doses de corticoïdes. Les immunoglobulines intraveineuses sont à proposer en cas d'infections à répétition associées à une hypo-gammaglobulinémie.

Les facteurs de croissance hématopoïétique peuvent être utilisés si nécessaire. Une prophylaxie anti-thrombotique par HBPM est recommandée chez tout patient candidat au traitement, surtout en cas de traitement par thalidomide ou lénalidomide associé à une corticothérapie.

Le syndrome de lyse tumorale doit être prévenu à la phase initiale des LPp et LPs [118]. L'allopurinol associé à une hyperhydratation est le traitement de choix chez les patients présentant un risque standard. En cas d'insuffisance rénale et/ou d'hyper-uricémie, un recours à la rasburicase peut être nécessaire. Les patients atteints de localisations extra-médullaires notamment neuroméningée peuvent bénéficier d'une chimiothérapie intrathécale. Enfin, un traitement par biphosphonate est recommandé après correction des facteurs prédisposant à l'insuffisance rénale [131]. Le traitement des localisations extra-médullaires de la LP par radiothérapie comme le plasmocytome fait l'objet d'un cas rapporté dans la littérature [119].

C. CONDUITE A TENIR

1. CAT devant la LP

La prise en charge de la LPp nécessite un contrôle rapide de la maladie par cytoréduction afin de prévenir la mortalité précoce liée aux complications. Chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë, une hypercalcémie ou une élévation des LDH, un traitement à base de bortezomib doit être débuté le plus rapidement possible, associé à des agents alkylants ou des anthracyclines comme le recommande le groupe international de travail sur le MM qui a établi un arbre décisionnel de la prise en charge thérapeutique des LPp et LPs [132] (figures 12 et 13) L'augmentation de la survie à plus long terme est assurée par une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de CSH. Le bénéfice de la double autogreffe ou de l'allogreffe fait actuellement l'objet d'une étude prospective de phase 2 [117]. Ces stratégies doivent cependant être envisagées dans certaines circonstances chez les patients jeunes et/ou dans le cadre d'essais cliniques. Un traitement de maintenance par bortezomib ou lenalidomide est à envisager en cas de patient non éligible à une allogreffe de CSH.

Le taux de réponse global s'élève à 93 % avec 51 % de RC et VGPR.

➤ Traitement de 1^{ère} ligne des patients éligibles à l'autogreffe [133]

En 2016, l'autogreffe reste le traitement standard en 1^{ère} ligne du sujet jeune associée aux nouveaux agents en induction, en consolidation et en maintenance.

Induction

Le choix de référence est : l'association VTD (bortézomib, thalidomide et dexaméthasone), qui permet le meilleur rapport efficacité/tolérance à ce jour.

Le schéma thérapeutique est le suivant : Velcade® 1,3mg/m² à J1, J4, J8, J11, thalidomide 100mg/J et dexaméthasone 40mg/j de j1 à j4 et de j8 à j11 (J1=J22) .Le taux de réponse global s'élève à 93 % avec 51 % de RC et VGPR.

Autres protocoles : VRD, VCD21, CTD21

Intensification et autogreffe

Le moment le plus opportun au recueil et réinjection des CSH est après 3 à 4 cycles VTD

Consolidation et entretien

Le VTD a montré un bénéfice en consolidation, même chez les patients en RC, s'expliquant par une amélioration de la réponse moléculaire (maladie résiduelle). Actuellement, une consolidation par 2 cures VTD est recommandée.

Le protocole IFM 99-02 a démontré que l'utilisation de la thalidomide pendant un an après une double autogreffe permettait d'augmenter les taux de réponse et d'améliorer la survie mais en raison de sa toxicité neurologique périphérique, le Lénalidomide est apparu comme le meilleur candidat pour l'entretien de par sa toxicité moindre .

Aucun agent thérapeutique dans le traitement d'entretien n'est recommandé en 2016, cependant, l'entretien par VELCAD bimensuel pendant 2 ans a montré son efficacité sur la réponse globale.

➤ **Traitement de 1^{ère} ligne des patients non éligibles à l'autogreffe**

Les patients âgés de plus de 65 ans représentent plus de 60 % des nouveaux patients diagnostiqués.

L'arrivée des nouveaux agents, les IMiDs et les inhibiteurs du protéasome, a permis d'envisager de nouvelles stratégies de traitement accessibles à cette population.

Les protocoles des sujets âgés sont :

MPT : Melphalan 0,25mg/kg/j de J1 à J4 ; Prednisone 2mg/kg/j de j1 à J4 ; Thalidomide 100mg/j en continu ; J1=J28 à J42. La supériorité de l'association MPT versus MP en termes de réponse et de survie a depuis été démontrée dans 5 études de phase III. Pas d'amélioration significative de la SG [134,135]

MPV : Melphalan 0,25mg/kg/j de J1 à J4 ; Prednisone 2mg/kg/j de J1 à J4 ; Velcade 1,3mg/m²/j à J1, J8, J15, J22 ; J1=J35. Le MPV s'est avérée supérieure au MP pour la survie sans progression, la SG, la survie sans traitement et les taux de RC.

Cyclophosphamide + thalidomide + dexaméthasone : Le **CTD** est préféré dans le *Medical Research Council* au Royaume-Uni et semble démontrer un bon rapport efficacité/tolérance dans le MM et la LP du sujet âgé. le taux de réponse globale est de 82,5%.

Rev + Dex : Lénalidomide 25mg/j de J1 à J21 ; dexaméthasone 40mg/j à J1, J8, J15, J22 ; J1=J28.

Les standards de traitements chez les patients les plus âgés sont les associations MPT et MPV. Le lénalidomide fait actuellement l'objet d'une étude de phase 3 de l'IFM (protocole FIRST) comportant deux bras, un bras lénalidomide + dexaméthasone comparé à un bras de référence MPT.

Dans un futur proche, plusieurs essais de maintenance/entretien vont permettre de mieux définir la place de cette modalité thérapeutique chez les sujets âgés.

2. Cat devant la LP en rechute

Le pronostic des patients atteints de LPs ou LPp en rechute est sombre. La prise en charge thérapeutique repose sur les comorbidités du patient et les réponses aux traitements antérieurs dont il a bénéficié. Basé sur les données de la littérature, le groupe international de travail sur le MM recommande un traitement à base d'inhibiteurs de protéasomes (Bortezomib) et/ou une chimiothérapie intensive (figure 14). Cependant, la LPs apparait après un MM souvent multi-traite et les patients présentent des comorbidités nombreuses ainsi qu'une résistance aux molécules. Ils sont donc généralement réfractaires à toute modalité thérapeutique et la meilleure prise en charge reste alors palliative avec des soins de support adapté.

Concernant notre série, tous nos patients ont bénéficié d'un traitement d'induction par polychimiothérapie selon le protocole CTD ou VTD.

Seulement deux d'entre eux ont été consolidés par une ASCT.

Un seul patient a bénéficié d'un traitement d'entretien par VELCADE bimensuel pendant deux ans.

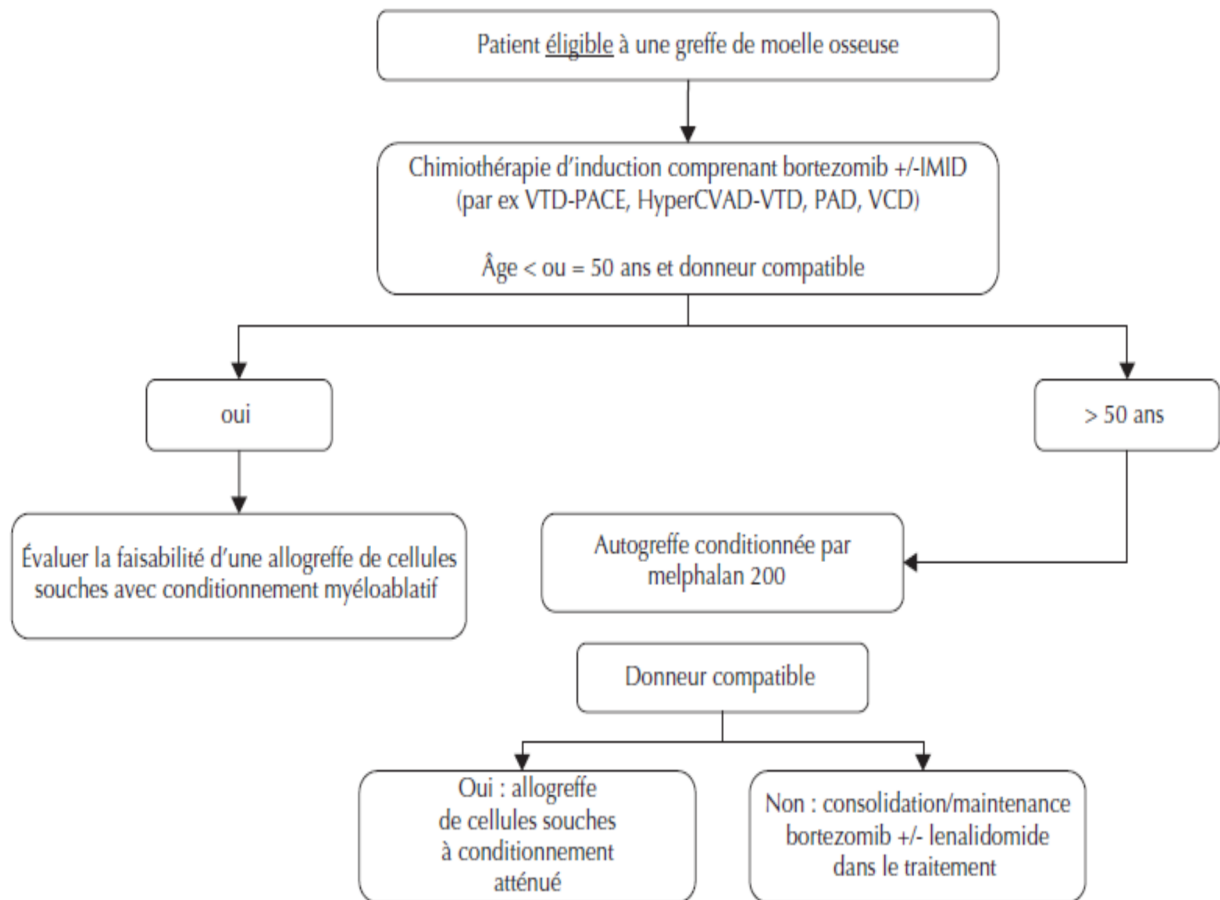


Figure 12: Algorithme de la prise en charge des LPp (d'après les recommandations du groupe international de travail sur le myélome) [134]

VTD-PACE : Velcade®, thalidomide et dexaméthasone-cisplatine, doxorubicine, cyclophosphamide et étoposide ; *HyperCVAD-VTD* :

cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone-Velcade®, thalidomide, dexaméthasone ; *PAD* : bortézomib = Velcade®,

doxorubicine, dexaméthasone ; *VCD* : Velcade®, cyclophosphamide, dexaméthasone.

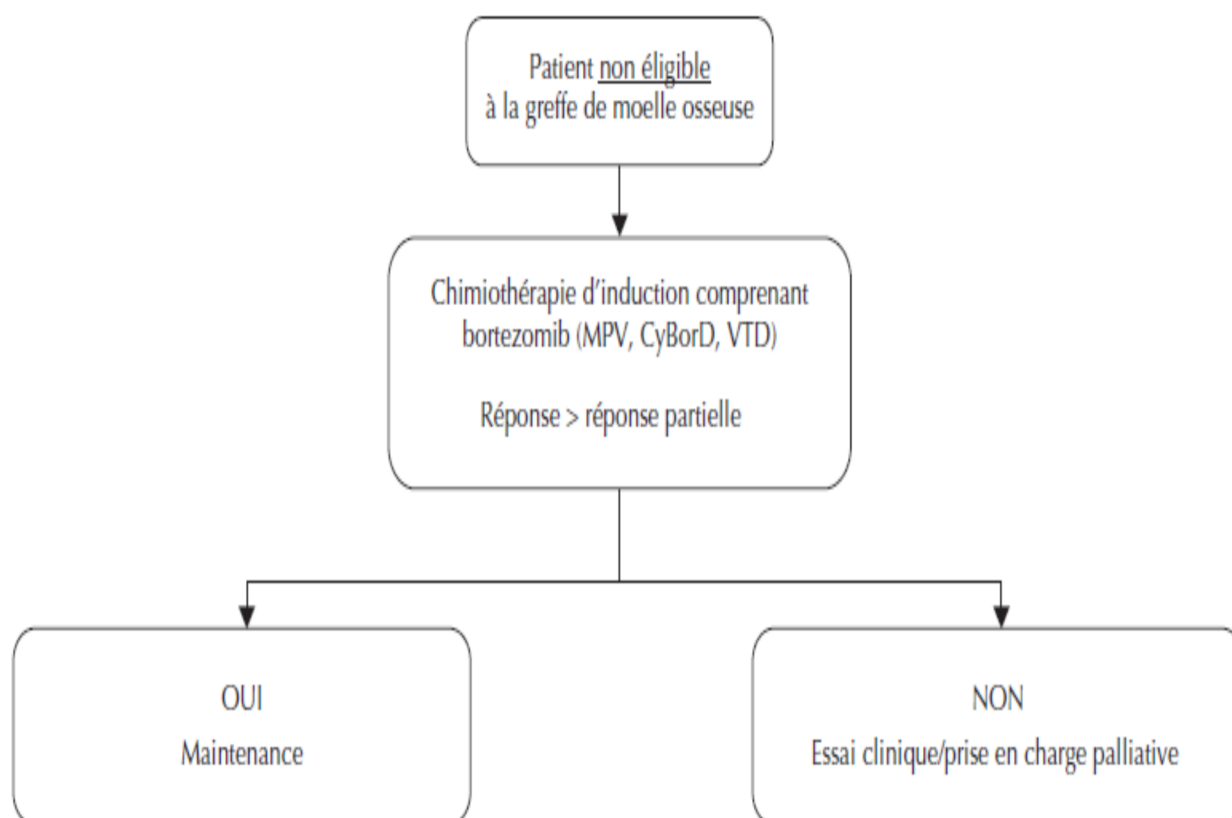


Figure 13 : Algorithme de la prise en charge des LPp (d'après les recommandations du groupe international de travail sur le myélome) [134]

MPV : melphalan, prednisone, Velcade® ; CyBorD : cyclophosphamide, bortézomib, dexaméthasone

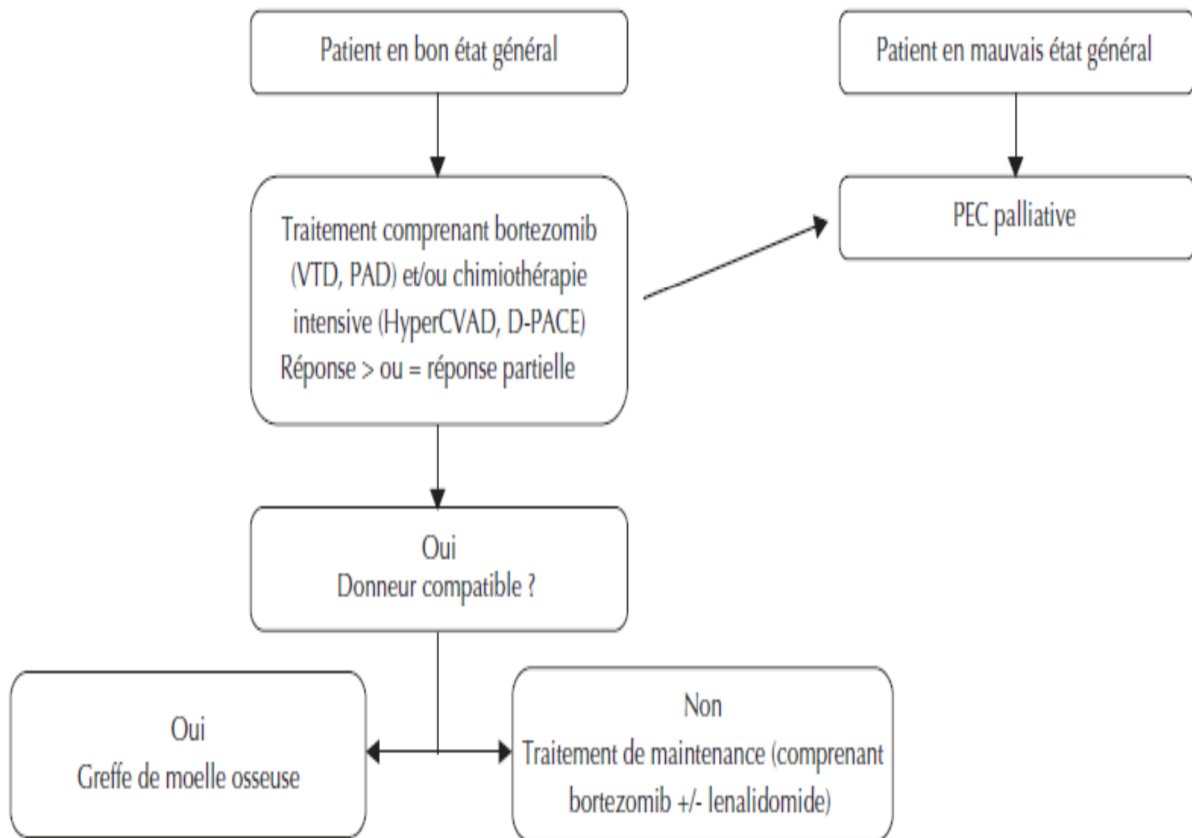


Figure 14: Algorithme de la prise en charge des LpP en rechutes ou des LPs (d'après les recommandations du groupe international de travail sur le myélome) [135]

D. EVALUATION DE LA REPONSE ET EVOLUTION

L'évaluation de la réponse au traitement de la LP repose essentiellement sur le suivi du composant monoclonal et l'hémogramme. Chez les patients ayant un composant monoclonal mesurable à la fois dans le sang et les urines, il est nécessaire d'évaluer la réponse à la fois sur les protéines sériques et sur les protéines urinaires.

Le dosage des chaînes légères libres sériques est réservé aux patients dont la maladie n'est pas mesurable sur l'un des deux critères suivants :
immunoglobuline monoclonale sérique supérieure ou égale à 5 g/L pour les isotypes IgG et IgA ou protéine monoclonale urinaire supérieure ou égale à 200 mg/L par 24 heures.

L'examen de la moelle osseuse n'est pas systématique et n'est indiqué que dans deux situations pour caractériser la réponse :

- chez les patients dont l'évaluation immunochimique montre une négativité de l'immunofixation dans le sang et les urines,
- et chez ceux dont la maladie n'est mesurable ni par les dosages sériques et urinaires de la protéine monoclonale, ni par le dosage des CLL sériques.

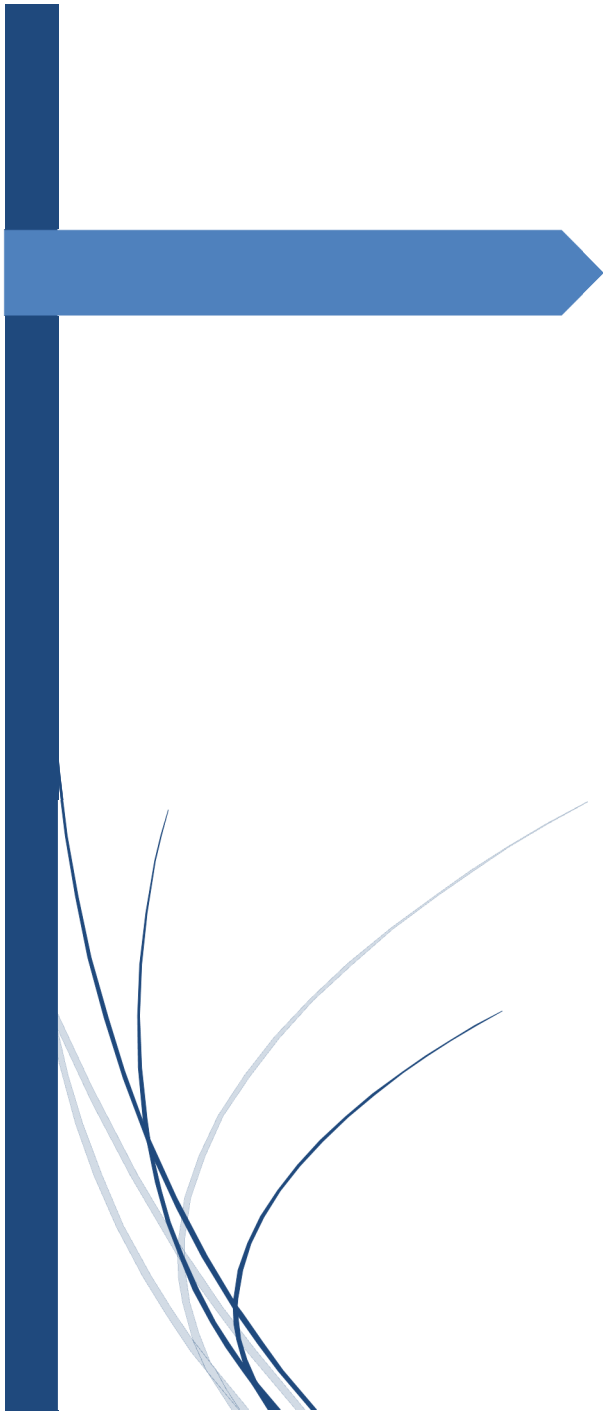
Le suivi après la fin du traitement doit se faire tous les 3 mois et comporter :

- Un examen clinique minutieux (rechercher des masses osseuses ou des parties molles, évaluer les toxicités)
- Bilan biologique pour déceler la rechute
- Bilan du terrain pour évaluer les toxicités tardives

les critères de réponse au traitement sont les memes que ceux utilisés dans le MM (tableau14)

Tableau 14 : Critères de réponse au traitement d'après l'IMWG [136]

RC	IF sérique et urinaire négatives <5% de plasmocytes malin dans la MO Disparition des plasmocytomes Ratio k/l normal
RC stringente	RC + immunophénotypage plasmocytaire négatif
VGPR	IF positive Diminution de l'Ig monoclonale sérique de $\geq 90\%$ Diminution de l'Ig monoclonale urinaire à moins 100mg/24h diminution de $\geq 90\%$ de la différence entre la chaîne clonale et la chaîne non clonale (dCLL)
RP	Diminution de l'Ig monoclonale sérique de $\geq 50\%$ Diminution de l'Ig monoclonale urinaire de $\geq 90\%$ ou $< 200\text{mg}/24\text{h}$ Diminution des chaînes légères libres plasmatiques de $\geq 50\%$ Si le composant monoclonal n'est pas mesurable : diminution d'au moins 50 % de la plasmocytose médullaire (à condition d'une plasmocytose initial ≥ 30)
Stable	Absence des critères de réponse partielle et de maladie progressive
Progression	Augmentation de $\geq 25\%$ de l'Ig monoclonale sérique ou urinaire ou des CLL Augmentation de 10% de la plasmocytose médullaire Nouvelles lésions osseuses ou extra-osseuses Calcémie redevient $\geq 110\text{mg}/\text{l}$
Rechute	Nouvelles lésions osseuses ou extra-osseuses. Calcémie redevient $\geq 110\text{mg}/\text{l}$. Hémoglobine baissant de 2 g/dl. Créatinine redevient $\geq 20\text{ mg}/\text{l}$. Le composant monoclonal seul n'est pas pris en compte pour la rechute.



Conclusion

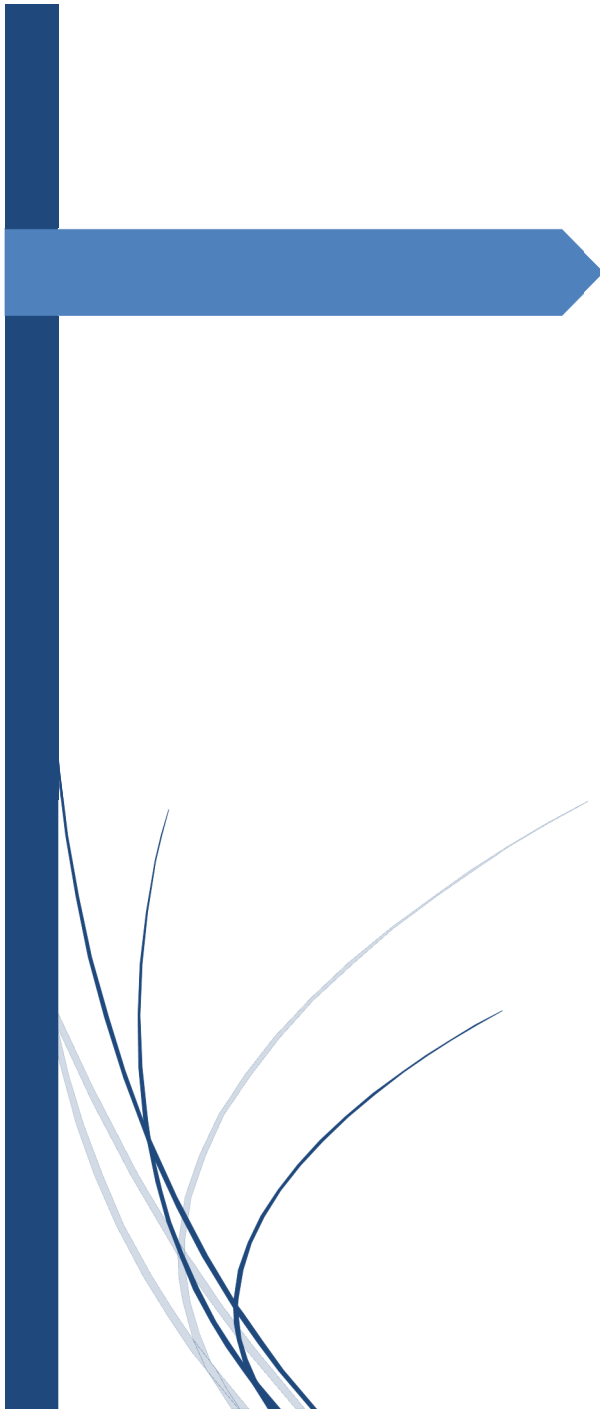
La leucémie à plasmocytes est une affection rare, sévère et incurable. Son diagnostic est simple, mais il pose encore des difficultés thérapeutiques.

Au cours des dernières années, la mise au point de divers facteurs pronostiques ainsi que l'avènement de nouvelles molécules thérapeutiques ont permis une meilleure prise en charge des patients.

De cette étude, on peut déduire que l'âge de survenue de la LP comparé à la littérature est le même avec une prédominance masculine. La présentation clinique et paraclinique de nos patients est superposable à celle de la littérature.

Sur le plan thérapeutique, le nombre restreint des patients dans notre série, la prise en charge thérapeutique est similaire à celle retrouvée dans la littérature.

En effet il faut réaliser des études multicentriques, à l'échelle nationale, qui aboutiront à l'élaboration d'un référentiel marocain, permettant d'unifier nos protocoles thérapeutiques, ceci pourrait améliorer la qualité de prise en charge de nos malades par l'introduction de nouvelles molécules dont l'utilisation est moins contraignante que la réalisation de l'autogreffe dans notre pays qui nécessitera une couverture sociale généralisée.



Résumés

RESUME

Titre: Leucémie à plasmocytes : à propos de 5 cas

Auteur: Mariame Amellal

Mots clés: leucémie à plasmocytes, myélome multiple, allogreffe, autogreffe, bortézomib

Objectifs :

La leucémie à plasmocytes, d'une grande rareté, est la forme la plus agressive des néoplasies plasmocytaires. Elle peut être primitive, ou secondaire, transformation d'un myélome évolutif.

L'objectif de notre étude est d'étudier les caractéristiques cliniques, paracliniques, pronostiques et thérapeutiques de la LP.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une série de cinq cas atteints de leucémie à plasmocytes, diagnostiqués au laboratoire d'hématologie de l'HMIMV à Rabat, entre 2012 et 2014, corrélée à une revue de la littérature.

Résultats et discussion :

L'âge moyen des patients était de 58 ans, de sexe masculin, la douleur osseuse a révélé la maladie chez 4 patients, suivie de signes généraux chez tous les patients.

Le diagnostic a été posé par l'analyse des données cliniques, biologiques et radiologiques chez les patients, et le pronostic était calculé par l'index ISS.

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie selon le protocole CTD ou VTD qui a constitué le protocole d'induction. Parmi nos cinq patients, deux ont reçu, après une induction par protocole VTD, une intensification suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Malgré le nombre restreint des patients dans notre série, les caractéristiques clinico-biologiques ainsi que la prise en charge thérapeutique sont similaires aux données retrouvées dans la littérature

Conclusion :

La LP est une pathologie très grave mais extrêmement rare. Le diagnostic est simple se basant sur la découverte d'une plasmocytose circulante sur le frottis sanguin par un biologiste averti, elle nécessite une prise en charge thérapeutique intensive afin d'améliorer la survie des patients.

Malgré les résultats thérapeutiques encourageants surtout pour les protocoles incluant les nouvelles molécules, le chemin reste encore loin pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques et la caractérisation de la maladie.

Summary

Title: Plasma cells leukemia: about 5 cases

Author: Mariame Amellal

Key words: Plasma cells leukemia-Multiple myeloma-allograft-autograft-bortézomib

Objectives:

Plasma cell leukemia, of great rarity, is the most aggressive form of plasmocytic neoplasia. It may be primitive or secondary well-being, transformation of an evolutionary myeloma.

Materials and methods:

This is a series of five cases of plasma cell leukemia, diagnosed at the Hematology Laboratory of the HMIMV in Rabat, between 2012 and 2014, correlated with a review of the literature.

Results and discussion :

The average age of the patients was 58 years, male, bone pain revealed the disease in 4 patients, followed by general signs in all patients.

The diagnosis was made by analyzing the clinical, biological and radiological data in the patients, and the prognosis was calculated by the ISS index. All our patients received chemotherapy treatment according to the CTD or VTD protocol which constituted the induction protocol. Among our five patients, two patients received an intensification followed by an autograft of hematopoietic stem cells after induction by VTD.

Conclusion :

The LP is a very serious condition but fortunately extremely rare. The diagnosis is simple based on the discovery of circulating plasmocytosis on the blood smear by a knowledgeable biologist. Despite encouraging therapeutic results especially for protocols including new molecules, the path remains far to better understand the physiopathological mechanisms and the characterization of the disease.

ملخص

العنوان: ابيضاض بلازماوي بصدد 5 حالات

من طرف : مريم املال

الكلمات الأساسية: بلازما - ابيضاض بلازماوي - المايلوما المتعددة - المزروع، الطعم الذاتي، بورتيزوميب
الاهداف :

البلازما خلية سرطان الدم، نادرة للغاية، هو الشكل الأكثر عدوانية من الأورام الخلية البلازما. ويمكن أن يكون الابتدائي والثانوي أو الرعاية الاجتماعية، والتحول من المايلوما التطوري. المواد والأساليب:

هذا هو عبارة عن سلسلة من خمسة مرضى يعانون من سرطان الدم حالة الخلية البلازما، وتشخيصها في HMIMV أمراض الدم المخبرية في الرباط، بين عامي 2012 و 2014، المترابطة مع مراجعة الأدبيات

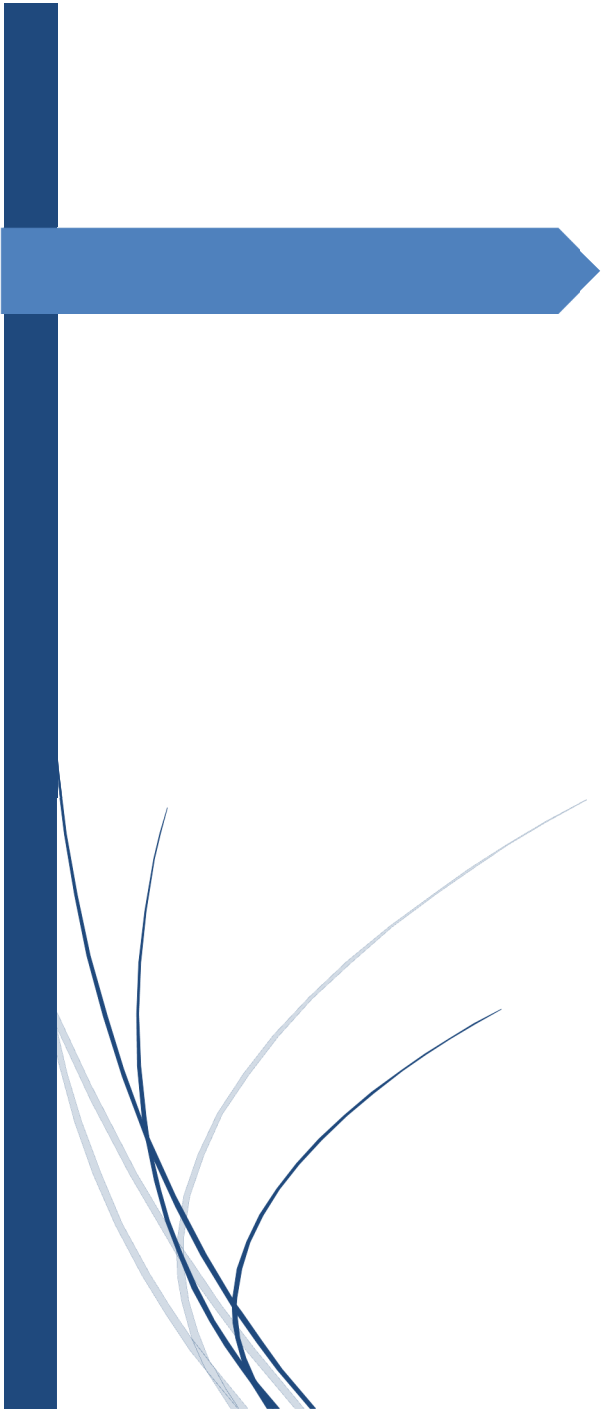
النتائج والمناقشة:

كان متوسط أعمار المرضى 58 عاما، ذكر، كشفت آلام العظام ومرض في 4 مرضى، تليها علامات. ويتم التشخيص عن طريق تحليل البيانات السريرية والبيولوجية والإشعاعية للمرضى، وكان يحسب على التشخيص من قبل مؤشر المحطة الفضائية الدول

تلقى لدينا جميع المرضى العلاج الكيماوي وفقا لبروتوكول CTD أو VTD التي تشكل بروتوكولا لاستقرار. بين لنا خمسة مرضى، تلقى مريض واحد فقط تكثيف تليها الطعم الذاتي من الخلايا الجذعية المكونة للدم بعد تحريض من قبل V

خاتمة

البلازما خلية سرطان الدم نادرة للغاية. تشخيص بسيط على أساس اكتشاف تعميم خلايا البلازما في مسحة الدم من قبل عالم الأحياء من ذوي الخبرة. وعلى الرغم من النتائج العلاجية مشجعة خاصة بالنسبة للبروتوكولات بما في ذلك الأدوية الجديدة، والطريق لا يزال فهم أفضل بكثير من الآليات الفيزيولوجية المرضية وتوصيف المرض.



Références

- [1] **Foa P.** Sulla produzione cellulare nell infiammazione e in altri processi analoghi specialmente in ciò che si riferisce alle plasmacellule. *Folia Hematol (Leipz)*. 1904; 1 : 166-7.
- [2] **Gluzinski A, Reichenstein M.** Myeloma and leucaemia lymphatica plasmocellularis. *Wein Klin Wochenschr* 1906; 19 : 336-9.
- [3] **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
- [4] **Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED.** Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. *Arch Intern Med* 1974 ; 133 : 813-8.
- [5] **Dimopoulos MA, Palumbo A, Delasalle KB, Alexanian R.** Primary plasma cell leukaemia. *Br J Haematol* 1994 ; 88 : 754-9.
- [6] **O. Decaux et al.** Anomalies génétiques dans le myélome : Rôle dans l'oncogénèse et implications pronostiques. *La revue de médecine interne* 2007; 28: 677-681.
- [7] **T Facon, I Youb-Agha-xleleu,** Encyclopédie Médico-chirurgicale, 13-014-E-10-2003
- [8] **Avet-Loiseau H et al.** Myélome de « ultra haut risque » : définition, identification, prise en charge. *Hématologie* 2011; 17 (2): 145-9.
- [9] **Bergsagel PL, Kuehl W.** Chromosome translocation in Multiple Myeloma, *Oncogene* 2001; 20: 5611-5622.
- [10] **Fonseca R et al.,** International Myeloma Working Group. Molecular Classification of multiple myeloma: Spotlight Review *Leukemia* Dec 2009; 23(12): 2210-21
- [11] **Berenson J.R et al.** Etiology of multiple myeloma: What's new? *Seminars in Oncology* October 1999; 26 (25), suppl 13: 2-9.

- [12] **Shaughnessy J.** Amplification and overexpression of CKS1B at chromosome band 1q21 is associated with reduced levels of p27(Kip 1) and an aggressive clinical course in multiple myeloma . Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2005; 10(suppl.1): 117- 26.
- [13] **Drach J. et al.** Presence of p53 gene deletion in patient with multiple myeloma predicts of short survival after conventional dose chemotherapy. Blood 1998; 92: 802-9.
- [14] **Xiong W. et al.** An analysis of TP53 loss and the identification of potential novel transcription targets of TP53 in Multiple Myeloma. Blood 2008 Nov 15; 112(10): 4235-46.
- [15] **Zhan F, et al.** The molecular classification of multiple myeloma. Blood 2006; 108: 2020-2028.
- [16] **Sebastien Brosson (2007),** Myélome: anomalies chromosomiques, conséquences biologiques et traitement.
- [17] **Georgii-Hemming P et al.** Insulin-like growth factor I is a growth and survival factor in human multiple myeloma cell lines. Blood 1996; 88: 2250-2258.
- [18] **Bruno B. et al.** Novel targeted drugs for the treatment of multiple myeloma: from bench to bedside. Leukemia 2005; 19(10):1729-38.
- [19] **Mundy GR. et al.** Evidence of osteoclast stimulation factor in myeloma, N Eng J Med 1974;291: 1041-6.
- [20] **Nicola Guitiani,** New insight in the pathophysiology of multiple myeloma bone lesions, Hematologie, vol 14, n°3, Mai-Juin 2008.
- [21] **Pearse RN. et al.** Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 11581-11586.
- [22] **Khoala S. Minireview:** the OPG/RANKL/RANK system. Endocrinology 2001; 93: 165-76.

- [23] **Magdalena Coetzee et al.** Osteoprotegerin-Receptor Activator of Nuclear Factor-k B Ligand Ratio: A New Approach to Osteoporosis Treatment. Southern Medical Journal. Volume 97, Number 5, May 2004.506-511.
- [24] **Jessica A. Fowler et al.** Tumor–host cell interactions in the bone disease of myeloma, Bone 2011; 48: 121–128.
- [25] **Guiliani N et al.** Myeloma cells induce imbalance in the human bone marrow environment. Blood 2001; 98: 3527-33.
- [26] **Guiliani N. et al.** Human myeloma cells stimulate the receptor activator if nuclear factor-Kappa B ligand bone disease. Blood 2002; 100:4615-21.
- [27] **Roux S. et al.** RANK (receptor of nuclear factor-kappa B) and RANKL expression in multiple myeloma. Br J Hematol 2002; 117: 86-92.
- [28] **Croucher PI et al.** Osteoprotegerin inhibits the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. Blood 2001; 98: 3534-3540.
- [29] **Wittrant Y et al.** RANKL/RANK/OPG: new therapeutic targets in bone tumors and associated osteolysis. Biochimica Biophysica Acta Rev on Cancer 2004; 1704: 49-57.127
- [30] **GD Roodman.** Treatment strategies for bone disease. Bone Marrow Transplantation 2007; 40:1139–1146.
- [31] **Atkins GJ et al.** RANKL expression is related to the differentiation state of human osteoblasts. J Bone Miner Res 2003; 18: 1088–98.
- [32] **Fowler JA et al.** Myeloma-associated fibroblasts suppress osteoblasts in vivo independent of tumor presence. J Bone Miner Res 2009; 24 (Suppl 1) abstract.
- [33] **Edwards CM et al.** Increasing Wnt signaling in the bone marrow microenvironment inhibits the development of myeloma bone disease and reduces tumor burden in bone in vivo. Blood 2008; 111:2833–42.
- [34] **Fulciniti M et al.** Anti-DKK1 mAb (BHQ880) as a potential therapeutic agent for multiple myeloma. Blood 2009;114:371–9.

- [35] **Qiang YW et al.** Wnt3a signaling within bone inhibits multiple myeloma bone disease and tumor growth. *Blood* 2008;112: 374–82.
- [36] **Silvestris F et al.** Negative regulation of the osteoblast function in multiple myeloma through the repressor gene E4BP4 activated by malignant plasma cells. *Clin Cancer Res* 2008;14:6081–91.
- [37] **Silvestris F et al.** Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma . *Blood* 2002; 99: 1305-13.
- [38] **Uprichard J., Perry DJ.et al.**, Factor X deficiency. *Blood* 2002; 16: 97-110.
- [39] **Choufani EB et al.** Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood* 2001; 97: 1885-1887.
- [40] **Bouscary D et al.** Myélome multiple. *Encycl Méd Chir. Appareil locomoteur*, 14-027-B-20, 2003,9 p.
- [41] **Rata S et al.**Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66: 126-137.
- [42] **Huang ZQ, Sanders PW.** Localization of a single binding site for immunoglobulin light chain on human Tamm-Horsfall glycoprotein. *J Clin Invest* 1997; 99: 732-736.
- [43] **Ying WZ, Sanders PW.** Mapping the binding domain of immunoglobulin light chain for Tamm-Horsfall protein. *Am J Pathol* 2001; 158: 1859-1866.
- [44] **CHIECCHIO L, DAGRADA GP, WHITE HE et al.** Frequent upregulation of MYC in plasma cell leukemia. *Genes, Chromosomes Cancer*2009; 48: 624-36

- [45] **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
- [46] **ROMAIN GUEZE, ANNE-SOPHIE MOREAU, SOPHIE DUPIRE, VALERIE COITEUXTHIERRY FACON, XAVIER LELEU.** Leucémie à plasmocytes, *Revue hématologie*, vol 11, n°3, mai-juin 2005
- [47] **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
- [48] **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
- [49] **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.
- [50] **GONZALEZ M, MATEOS MV, GARCIA-SANZ R, BALANZATEGUI A, LOPEZ-PEREZ RCHILLON 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.
- [51] **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.

- [52] **Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M, et al.** Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999 ; 93 : 1032-7
- [53] **KALAZS V., PAP T., CSANAKY G.** Endothelial cell receptors on leukemic plasma cells leuk. Res. , 1989, 13, N°9, 963-868.
- [54] **ZHANG XG, BATAILLE R, WIDJENES J, KLEIN B.** Interleukin-6 dependence of advanced malignant plasma cell dyscrasias. *Cancer* 1992; 69 : 1373-6
- [55] **OHTANI K, NINOMIYA H, HASEGAWA Y, KOBAYASHI T, KOJIMA HNAGASAWA 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
- [56] **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.
- [57] **KLEIN B, WIDJENES 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
- [58] **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
- [59] **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.

- [60] **Ramsingh G, Mehan P, Luo J, Vij R, Morgensztern D.** Primary plasma cell leukemia: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis between 1973 and 2004. *Cancer* 2009 ; 115 : 5734-
- [61] **Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, et al.** Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008 ; 22 : 1044-52.
- [62] **Bladé J, Kyle RA.** Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999 ; 13 : 1259-72.
- [63] **S. Manier, X. Leleu .** Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Multiple myeloma: Clinical diagnosis and prospect of treatment. Recommendations of the International Myeloma Working Group (IMWG). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* Volume 26, Issue 3, June 2011, Pages 125–136
- [64] **Gonsalves WI, Rajkumar SV, Go RS, et al.** Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population based analysis. *Blood* 2014 ; 124 : 907-12.
- [65] **LAFORÉST DENIS** Leucémie à plasmocytes à propos d'un cas; revue de littérature, these medicine 1990. Université de caen
- [66] **DANIEL LÉBOVIC LING ZHANG, MELISSA ALSINA, TAIGA NISHIHORI, KENNETH H. SHAIN, DANIEL SULLIVAN, JOSE L. OCHOA-BAYONA, MOHAMED 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.

- [67] **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
- [68] **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
- [69] **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
- [70] **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
- [71] **Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M, et al.**Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic,DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. Blood 1999 ; 93 : 1032-7
- [72] **Yee TT et al.** Multiple myeloma and human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection. Am J Hematol 2001; 66: 123-125
- [73] **Moreau P.** le myélome multiple. Intergroupe Francophone du myélome (IFM) 2010. Hématologie, collection EMC société française d'hématologie. P4-5
- [74] **NOEL P, KYLE RA.**
Plasma cell leukemia: an evaluation of reponse to therapy. Am J Med 1987;83:1062-8
- [75] **COSTELLO R, SAINTY D, BOUABDALLAH R, FERMAND JP, DELMER A, DIVINE M et al.**

- [76] **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.
- [77] **MARIAKRAJ,RYSZARDPOGLOD,JOANNAKOPEC-SZLEZAK, BARBARA KRUK, MAGDALENA LETOWSKA**
Plasma cell leukemia: clinical and immunophenotypic characteristics, treatment and survival NOWOTWORY *Journal of Oncology* ,2011, volume 61
- [78] **WITZIG TE, GERTZ MA, LUST JA, KYLE RA, O’FALLON WM, GREIPPPR.** Peripheral blood monoclonal plasma cells as a predictor of survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 1996 ; 88 : 1780-7.
- [79] **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.
- [80] **KUO MC, SHIH LY.**Primary plasma cell leukemia with extensive dense osteosclerosis: complete remission following combination chemotherapy. *Ann Hematol* 1995 ; 71 : 147-51
- [81] **KYLE RA, GREIPP PR.**Amyloidosis (LA): clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clinique Proc*1983 ; 58 : 665-8.
- [82] **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
- [83] **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.

- [84] **GERACI JM, HASEN RM , KUECK BD**
Plasma cell leukemia and hyperviscosity syndrome. South med j 1990, 83
800-5
- [85] **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
- [86] **T Facon, I Youb-Agha-xleleu**, Encyclopédie Médico-chirurgicale, 13-014-E-
10-2003.
- [87] **KOSMO MA, GALE RP.**Plasma cell leukemia. Semin Hematol 1987 ; 24 :
202-8.
- [88] **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
- [89] **Bernard Klein et al.** Les puces à ADN :un outil pour l'étude de la
biologie du myélome multiple, Hématologie 2007 ; 13 (2) : 110-21.
- [90] **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
- [91] **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

- [92] **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
- [93] **Mr. ABDERRAHIM ELKTAIBI** Leucémie à plasmocytes à propos de deux cas ; revue de littérature, thèse médecine 2007. Université Mohamed V-Souissi
- [94] **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
- [95] **Bull Cancer vol 101 numéro 11.** Novembre 2014
- [96] **R.A. Kyle, B.G. Durie, S.V. Rajkumar.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance (mgus) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*, 24 (2010), pp. 1121–1127
- [97] **IMWG.** Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:3412–20
- [98] **S. Manier, X. Leleu .** Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Multiple myeloma: Clinical diagnosis and prospect of treatment. Recommendations of the International Myeloma Working Group (IMWG). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* Volume 26, Issue 3, June 2011, Pages 125–136

- [99] **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
- [100] **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.
- [101] **KHALID HASSAN, HUMAIRA RIZWAN QAZI, NAGHMI ASIF,TAHIRAZAFAR** Plasma Cell Leukemia case report *Ann. Pak. Inst. Med. Sci.* 2008; 4(4): 237-239
- [102] **DEBNATH D, VALERIO D.** Atraumatic rupture of the spleen in adults. *J R Coll Surg Edinb* 2002;47:437–45.
- [103] **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
- [104] **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
- [105] **MERLINI G., BELLOTI V.** molecular mechanism of amyloidosis. *N. engl j med* 2003, 349, 583-96
- [106] **GERTZ MA, LACY MQ, DISPENZIERI A, HAYMAN SR.** amyloidosis : diasgnosis and management. *Clin lymphoma myeloma* 2005; 6: 208-19
- [107] **FLAVIO ALBARRACIN, RAFAEL FONSECA**
Plasma cell leukemia, *Blood Reviews*, Volume 25, Issue 3, May 2011

- [108] **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.
- [109] **International Scoring System 2003**
- [110] **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al.** Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33:2863-69.
- [111] **A.K. Stewart, P.G. Richardson, J.F. San-Miguel.** How I Treat multiple myeloma in younger patients. *blood*, 114 (2009), pp, 5436-5443
- [112] **Musto P, Rossini F, Gay F, et al.** Efficacy and safety of bortezomib in patients with plasma cell leukemia. *Cancer* 2007 ; 109 : 2285-90.
- [113] **Drake MB, Iacobelli S, van Biezen A, et al.** Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2010 ; 95 : 804-9
- [114] **Mahindra A, Kalaycio ME, Vela-Ojeda J, et al.** Hematopoietic cell transplantation for primary plasma cell leukemia: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Leukemia* 2012 ; 26 : 1091-7.
- [115] **Curly Morris, Iacobelli S, Gahrton G, Garderet L, Drake MB, van Biezen A.** Has allogeneic transplantation a role in the management of plasma cell leukemia? A study on behalf of the myeloma subcommittee of the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood ASH Annual Meeting Abstracts* 2011 ; 118 [Abstract 2008].
- [116] **Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BGM, et al.** Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2012 ; 27 : 780-91.

- [117] **Royer B, Magrangeas F, Lioure B, Ferman JP, Hulin C, Karlin F.** First large prospective study for patients with primary plasma cell leukemia: bortezomib-doxorubicine-dexamethasone/bortezomibcyclophosphamide-dexamethasone regimens as induction before stem cell transplantation followed by consolidation with lenalidomide- bortezomib-dex or allograft. (A study of the IFM group). Blood ASH Annual Meeting Abstracts 2013 ; 653 [Abstract761].
- [118] **Jaskiewicz AD, Herrington JD, Wong L.** Tumor lysis syndrome after bortezomib therapy for plasma cell leukemia. *Pharmacotherapy* 2005 ; 25 : 1820-5.
- [119] **Masuda M, Inoue Y, Tanosaki R, Kanzaki S, Ogawa K.** Development of solitary plasmacytoma in the internal auditory canal and inner ear after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for plasma cell leukemia. *Jpn J Clin Oncol* 2007 ; 37 :701-3.
- [120] **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
- [121] **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.
- [122] **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.
- [123] **Musto P, Rossini F, Gay F, et al.** Efficacy and safety of bortezomib in patients with plasma cell leukemia. *Cancer* 2007 ; 109 : 2285-90.

- [124] **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
- [125] **Colović M, Janković G, Suvajdžić N, Milić N, Dordević V, Janković S.** Thirty patients with primary plasma cell leukemia: a single center experience. *Med Oncol* 2008 ; 25 : 154-60. Peijing Q, Yan X, Yafei W, et al. A retrospective analysis of thirtyon cases of plasma cell leukemia from a single center in China. *Acta Haematol* 2009 ; 121 : 47-51..
- [126] **Peijing Q, Yan X, Yafei W, et al.** A retrospective analysis of thirtyon cases of plasma cell leukemia from a single center in China. *Acta Haematol* 2009 ; 121 : 47-51.
- [127] **Pagano L, Valentini CG, De Stefano V, et al.** Primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study of 73 patients. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 1628-35.
- [128] **Djulgovic B et al.** Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, doi:10.1002/14651858.CD003188
- [129] **T Facon, I Youb-Agha-xleleu,** Encyclopédie Médico-chirurgicale, 13-014-E-10-2003.
- [130] **Facon T et al.** Anémie du myélome multiple. Incidence, mécanismes et prise en charge thérapeutique. *Oncologie* 2002 ; 4 : 106-110.
- [131] **Van de Donk NWCJ, Lokhorst HM, Anderson KC, Richardson PG.** How I treat plasma cell leukemia. *Blood* [Internet] 2012 ; Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22837533> [cité 30 juil.2012].
- [132] **Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BGM, et al.** Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2012 ; 27 : 780-91.

- [133] **Cavo M, et al.** Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-docorubicine -dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 35-9
- [134] **Palumbo A et al.** Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825–31.
- [135] **Palumbo A et al.** Oral melphalan, prednisone and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008; 112: 3107–14.
- [136] **Durie BGM et al.** International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467–73

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 08

سنة : 2017

إبيضاض بلازماوي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم الخميس 05 يناير 2017

من طرف

الآنسة: مريم أمال

المزودة في 25 أبريل 1990 بتازة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: بلازما إبيضاض بلازماوي - المايلوما المتعدد - الطعم الذاتي -
المزروع - بورتيزومييب.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: محمد مقدم
أستاذ في علم الدم السريري
السيد: كمال الدغمي
أستاذ في علم الدم السريري
السيدة: نزهة المسعودي
أستاذة في علم الدم البيولوجي
السيد: عز العرب مسرار
أستاذ في علم الدم البيولوجي
السيد: عبد الله دامي
أستاذ في الكيمياء الحيوية