



Leucémie à plasmocytes : A propos de 5 observations cliniques

Plasma cell leukemia: report of 5 cases report

Wafa Aissa¹, Amina Bouatay¹, Molka Gouta¹, Nesrine Ben sayed², Haifa Regaieg², Abderrahim Khélif², Mondher Kortas¹

Correspondance

Amina Bouatay MD

Laboratoire d'Hématologie CHU Farhat Hached de Sousse-Tunisie.

Courriel : bouatayamina@yahoo.fr

Tel: +21693431977

Summary

Plasma cell leukemia is a malignant plasma cell proliferation in bone marrow and peripheral blood. It is the most aggressive form of plasma cell malignancies. It occurs in two forms: primary and secondary plasma cell leukemia. Plasma cell leukemia is defined by the presence of more than 2Giga/l peripheral blood plasma cells or plasmocytosis more than 20% of leukocyte count. In this context, we report 5 observations of plasma cell leukemia (1 case of primary plasma cell leukemia and 4 cases of secondary plasma cell leukemia) encountered during 9 years in Farhat Hached Hospital in Sousse-Tunisia. Through these observations, we describe clinical, paraclinical, prognostic and therapeutic characteristics of this pathology.

Keywords: diagnosis, plasma cell leukemia, multiple myeloma, treatment

Received: January 2nd, 2019

Accepted: May 15th, 2019

1 Laboratoire d'Hématologie CHU Farhat Hached de Sousse-Tunisie.

2 Service d'hématologie clinique CHU Farhat Hached de Sousse-Tunisie

Résumé

La leucémie à plasmocytes est une prolifération maligne de cellules plasmocytaires dans la moelle osseuse et le sang périphérique. Elle représente la forme la plus agressive des néoplasies plasmocytaires. Elle se présente sous deux formes : une forme primitive et une forme secondaire compliquant un myélome multiple. Elle est définie par une plasmocytose sanguine supérieure à 2 Giga/l ou un taux de plasmocytes supérieur à 20% des leucocytes. Dans ce contexte, nous rapportons 5 observations de leucémie à plasmocytes (1 cas de leucémie à plasmocytes primitive et 4 cas de leucémie à plasmocytes secondaire) survenus en 9 ans à l'hôpital Farhat Hached de Sousse (Tunisie). A travers ces observations, nous décrivons les caractéristiques cliniques, paracliniques, pronostiques et thérapeutiques de cette pathologie.

Mots clés: diagnostic, leucémie à plasmocytes, myélome multiple, traitement

Reçu le 2 janvier 2019 ; Accepté le 15 mai 2019

Introduction

La leucémie à plasmocytes (LP) est un désordre lymphoprolifératif rare, caractérisé par la prolifération monoclonale de plasmocytes dans la moelle et le sang périphérique (1-2). Elle est définie par une plasmocytose sanguine supérieure à 2 G/l ou un taux de plasmocytes supérieur à 20% des leucocytes. Elle peut être primitive (LPp) survenant de novo chez des patients sans myélome multiple (MM) préexistant, diagnostiquée d'emblée à la phase leucémique ou secondaire (LPs) correspondant à l'évolution terminale d'un MM. La LP se caractérise par un tableau clinique agressif avec des localisations extra-médullaires fréquentes et des anomalies biologiques (anémie, thrombocytopénie, insuffisance rénale et hypercalcémie) plus sévères que dans le MM. La LP reste une maladie incurable malgré l'émergence de nouvelles thérapies couplées à la greffe de cellules souches hématopoïétiques qui semblent des pistes prometteuses pour améliorer la survie et la qualité de vie des patients (2). A travers cinq observations de LP, les auteurs décrivent les caractéristiques cliniques, paracliniques, pronostiques et thérapeutiques de cette pathologie très rarement rapporté dans nos contrées africaines.

Observations cliniques

Entre 1999 et 2018, cinq observations de LP seulement ont été enregistrées dans le service d'hématologie clinique du CHU Farhat Hached de Sousse Tunisie. L'intérêt de cette série de cas est d'attirer l'attention des cliniciens sur la présentation clinique, le diagnostic hématologique et l'évolution péjorative de cette pathologie.

Observation 1 : Patiente S.M âgée de 53 ans a consulté pour des douleurs osseuses situées au niveau du rachis et des axes costaux évoluant depuis 5 mois. Le reste de l'examen clinique était normal. La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne a montré des lésions ostéolytiques rachidiennes dorsolombaires costales et sternales. Le bilan biochimique a révélé une hypercalcémie à 3,2 mmol/l, une créatininémie de 118 μ mol/l et une bande étroite monoclonale en gamma à l'électrophorèse des protéines sériques (EPS). L'immunotypage a caractérisé l'isotype de l'immunoglobuline monoclonale (IgG Lambda). L'hémogramme avait objectivé une anémie normochrome normocytaire (Taux d'hémoglobine à 10,5 g/dL) ainsi qu'une thrombocytopenie à 96 g/l. Le myélogramme a montré une infiltration à 50% par des plasmocytes dystrophiques. Le diagnostic de MM symptomatique à IgG Lambda a été donc retenu en se basant sur les critères diagnostiques de l'International Myeloma Working Group, IMWG (3). Trois semaines plus tard, la patiente a présenté une altération de l'état général avec une toux et des expectorations blanchâtres. L'hémogramme de contrôle a révélé une hyperleucocytose à 25,2 g/l avec présence de plasmocytes circulants évaluée à 31% sur frottis sanguin, ce qui a permis de poser le diagnostic d'une LPs. Une chimiothérapie type VAD (Vincristine, Adriamycine, Dexaméthasone) a été prescrite. La patiente est décédée deux semaines plus tard d'une pneumocystose.

Observation 2 : Patient A.M, âgé de 60 ans, a été admis pour fièvre et douleurs thoraciques. L'interrogatoire a rapporté la notion de douleurs osseuses au niveau du rachis lombaire irradiant vers le membre inférieur gauche et d'un amaigrissement évoluant depuis trois semaines. A l'examen clinique, le patient était fébrile (38,8°C), des multiples adénopathies axillaires et inguinales ont été retrouvées. L'examen radiologique du rachis et du bassin a révélé des micro-géodes avec une déminéralisation osseuse diffuse. Les résultats biochimiques ont objectivé un taux de LDH élevé à 1112 UI/l, une insuffisance rénale (créatinine = 320 μ mol/l) et une protéinurie =1,3 g/24h. L'immunofixation a mis en évidence une immunoglobuline monoclonale de type IgG Lambda évalué à 49,4 g/l. L'hémogramme a montré une hyperleucocytose à 21 G/l, une anémie sévère macrocytaire arégénérative (Taux d'hémoglobine à 3,8 g/dL) et une thrombocytopenie à 115 G/l. Le frottis sanguin a révélé la présence de 47% de plasmocytes matures. Le myélogramme a montré une infiltration plasmocytaire à 63% faite de plasmocytes matures et quelques formes dystrophiques (multinucléarité, cytoplasme flammé, plasmoblastes). En se basant sur ces données clinicobiologiques, le diagnostic d'une LPp a été retenu. Le patient a donc bénéficié de trois cures de polychimiothérapie de type CMVP (Vincristine, Melphalan, Cyclophosphamide, Prednisone) avec une bonne réponse marquée par la diminution du taux de plasmocytes circulants à 3%. Malheureusement, le patient est décédé quelques semaines après suite à une complication infectieuse.

Observation 3 : Patient AB, âgé de 53 ans, a été admis au service de Rhumatologie pour prise en charge d'une lombosciatique résistante aux antalgiques et évoluant depuis une année. Les examens radiologiques ont montré de multiples lésions ostéolytiques du rachis et du bassin. Sur le plan biologique, le patient a présenté une hypercalcémie à 3,2 mmol/l et l'EPS a révélé

une hypogammaglobulinémie à 6,8 g/L. L'immunotypage a montré la présence d'une chaîne légère monoclonale de type Kappa. L'hémogramme était normal. La moelle était infiltrée par des plasmocytes estimée à 30% avec signes de dystrophie cellulaire. Le diagnostic d'un MM symptomatique à chaîne légère Kappa a été donc retenu. Le patient a bénéficié de trois cures de chimiothérapie à base de dexaméthasone et de thalidomide. L'évolution a été marquée, huit mois plus tard, par l'installation de douleurs osseuses diffuses, d'une altération de l'état général et l'apparition d'un syndrome hémorragique. L'hémogramme a révélé une hyperleucocytose à 18,1G/l avec 33% de plasmocytes matures et de plasmoblastes, une anémie normochrome normocytaire arégénérative (Taux d'hémoglobine à 8.7 g/dL) et une thrombocytopenie à 73 G/l. Le myélogramme de contrôle a révélé une infiltration plasmocytaire à 65% faites par des plasmoblastes. Le caryotype a montré la présence d'un clone pathologique avec des anomalies de structures touchant les chromosomes 1, 5, 8, 14, 15 et 21 (formule chromosomique: 46, XY, add (1) (q25), del(1)(q21), del(5), add(8)(q24), add(14)(q32), del(15)(q25), add(21)(p11). Le patient a été traité par deux cures CVAD (Cyclophosphamide, Vincristine, Adriamycine, Dexaméthasone) et thalidomide associées à des séances de radiothérapie pour les localisations rachidiennes. La réponse au traitement était favorable avec disparition de la plasmocytose circulante et la diminution du taux de plasmocytes médullaires. Deux mois plus tard, le patient est décédé d'une pneumopathie foudroyante.

Observation 4 : Patiente D.B, âgée de 40 ans, a été adressée au service d'hématologie pour prise en charge d'un MM. L'examen clinique a retrouvé une pâleur cutanéomuqueuse. L'examen radiographique standard du corps entier n'a révélé aucune lésion osseuse myélomateuse. Les résultats biochimiques ont

objectivé une insuffisance rénale (créatinine = 492 $\mu\text{mol/l}$), une hypercalcémie à 2,8 mmol/l et un taux de β_2 -microglobuline à 7866 $\mu\text{g/l}$. Une hypogammaglobulinémie à 4,6 g/l a été détecté à l'EPS. Une chaîne légère monoclonale de type Lambda a été mise en évidence à l'immunofixation. Le dosage des chaînes légères urinaires (Protéines de Bence Jones) était de 28,5 mg/l. L'hémogramme a révélé une pancytopenie (leucocytes = 2,7 G/l, taux d'hémoglobine = 7 g/dL, plaquettes = 97G/L). Une nette infiltration plasmocytaire dystrophique à 64% a été retrouvée au myélogramme (Figure 1).

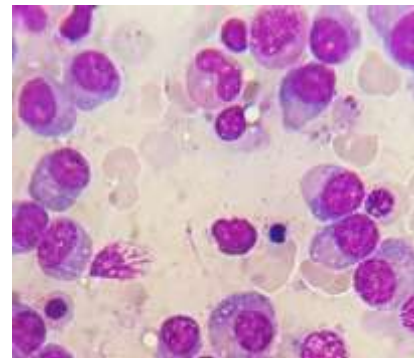


Figure 1. Infiltration médullaire par des plasmocytes dystrophiques (Grossissement 100x)

La biopsie rénale a décelé une tubulopathie myélomateuse. Le diagnostic d'un MM à chaînes légères Lambda a été donc retenu. La patiente a bénéficié d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec obtention d'une rémission complète durant 2 ans. Au bout de la deuxième année, un examen cytologique de contrôle de la moelle osseuse a subjectivé une infiltration médullaire à 94% par des plasmocytes dystrophiques. Le caryotype a confirmé la présence d'anomalies de nombre et de structure touchant les chromosomes X, 1, 6, 7, 8, 9, 10, 13 et 14 sur toutes les mitoses analysées (formule chromosomique : 42,X,-X, del(1)(p21p31), del(6)(q21q23), add(7)(p21), -8, add(9)(q13), del (10)(p13), -13, -14. Un traitement par VTD (Vincristine, Thalidomide, Dexaméthasone) en association avec l'ibandronate a été initié. L'évolution était marquée par l'apparition progressive d'une plasmocytose circulante chiffrée à 90% posant le diagnostic d'une LPs (Figure 2).

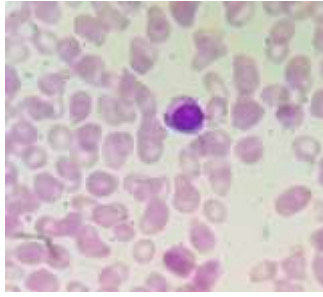


Figure 2. Plasmocyte au niveau du sang périphérique (Grossissement 100×)

La patiente est décédée 2 semaines après, suite à une complication de son insuffisance rénale.

Observation 5 : Un homme de 53 ans consulte pour exploration d'une lombosciatique gauche. À la radiologie standard, de multiples lésions à l'emporte-pièce ont été observées. La biopsie des lésions dorsales a montré une infiltration plasmocytaire à expression monoclonale Kappa. L'EPS a mis en évidence une hypogammaglobulinémie. Une chaîne légère Kappa (1,55 g/l) a été retrouvée à l'immunofixation. La moelle était infiltrée à 30% par des plasmocytes dystrophiques. Le diagnostic du MM à chaîne légère Kappa a été retenu. Quelques mois plus tard, le patient a présenté des douleurs osseuses intenses et des gingivorragies. L'hémogramme a montré une plasmocytose sanguine estimée à 34% (taux de leucocytes: 6,4G/l) associée à une anémie normocytaire (taux d'hémoglobine à 8,5g/dL) et une thrombocytopénie à 20G/l suggestive d'une LPs. Le myélogramme a montré une infiltration plasmocytaire à 72%. Le caryotype a montré la présence d'un clone pathologique avec des anomalies de structure des chromosomes : 1, 5, 8, 14, 15 et 21. L'association VAD (Vincristine, Adriamycine, Dexaméthasone) et thalidomide a été débutée en vue d'une autogreffe de cellules souches périphériques. L'évolution a été marquée par la normalisation de l'hémogramme et une diminution significative de la plasmocytose médullaire. Après trois mois, une tuméfaction cervicale a été découverte et la biopsie a objectivé un plasmocytome extra-

osseux. Le patient est décédé avant son transfert pour la greffe de moelle osseuse.

Les caractéristiques clinicobiologiques et thérapeutiques de nos patients sont illustrées respectivement dans les tableaux 1 et 2.

Discussion

La LP est un désordre lymphoprolifératif B rare, mais le plus agressif des gammopathies monoclonales. Son incidence est estimée à 1 cas par million d'habitants par an. Elle représente 2-4% des dyscrasies plasmocytaires (1-2). Elle est caractérisée par une prolifération maligne de cellules plasmocytaires habituellement sécrétantes, responsable d'une plasmocytose sanguine supérieure à 2G/l ou un taux de plasmocytes supérieur à 20% des leucocytes (3-4).

La LP peut être primitive survenant de NOVO ou secondaire compliquant un MM préexistant. Dans notre série, nous avons recensé un seul cas de LPP et 4 cas de LPs. Toutefois, dans les rares séries de LP rapportées dans la littérature, les LPP sont plus fréquentes que les LPs (60% vs 40%). L'incidence de la LPs est estimée entre 2% et 4% des patients atteints de MM (5). L'âge médian de survenue de la LP varie entre 49,9 et 65 ans avec un sexe sex-ratio H/F de 1,5 (6). Nos patients s'intègrent parfaitement dans cet intervalle avec un âge médian au diagnostic de 51,2 ans.

Sur le plan clinique, la LP se caractérise par un tableau clinique agressif avec une grande fréquence des atteintes extra-médullaires : des atteintes hépatiques et spléniques retrouvées respectivement dans 52 et 40% des cas de LPP et dans moins de 20% des cas de LPs. Des atteintes ganglionnaires, pleuro-pulmonaires, digestives, neurologiques et cutanées ont été également rapportées (3,7) (Tableau 3).

Les signes cliniques révélateurs sont des signes d'insuffisance médullaire et des douleurs osseuses. Dans notre série, tous les patients ont présenté des douleurs osseuses. Les lésions lytiques, n'étaient présentes que chez deux patients. Le syndrome anémique était présent chez tous nos patients. Un syndrome

hémorragique a été observé chez un seul patient. L'insuffisance rénale, une manifestation commune dans la LP, a été retrouvée chez quatre patients. Une localisation extra médullaire a été retrouvée chez un seul (patient n°5) au cours de l'évolution de la maladie.

Le diagnostic de la LP repose sur une plasmocytose sanguine supérieure à 2G/l ou un taux de plasmocytes circulants supérieur à 20%. En effet, L'IMWG propose des seuils plus bas (plasmocytose sanguine de 0,5G/l et/ou un taux de plasmocytes circulant >5%) afin d'évaluer leur impact pronostique (3).

Cependant, l'examen cytologique minutieux du frottis sanguin constitue une étape cruciale permettant de poser le diagnostic d'une LP. Le taux de leucocytes est variable mais une hyperleucocytose est fréquemment observée liée à l'infiltration plasmocytaire. L'anémie et la thrombocytopénie sont constantes. L'anémie, retrouvée dans 90% des cas de LP, est le plus souvent normochrome normocytaire ou macrocytaire arégénérative (5, 8-9). Tous nos patients avaient une anémie normocytaire arégénérative (3.8-9,3g/dL) associée à une thrombocytopénie (11-115G/l).

Le myélogramme révèle une infiltration diffuse par des plasmocytes variant de 50 à 100%. Plus de 66% des patients avaient une plasmocytose médullaire supérieure à 80% (10-13). Cette infiltration est plus significative dans la LPp que dans la LPs (78% vers 63%). Elle est faite de plasmocytes matures avec des signes de dystrophie nucléaire (multinucléarité, immaturité nucléaire, noyau centré) ou cytoplasmique (cytoplasme flammé, inclusions, vacuoles, bourgeonnements) et de plasmoblastes (5). Quatre de nos patients ont présenté une infiltration plasmocytaire supérieure à 50%.

Ces cellules plasmocytaires malignes secrètent une immunoglobuline monoclonale complète ou uniquement des chaînes légères libres. Une immunoglobuline monoclonale est retrouvée dans plus de 95% des cas mais de rares cas de LP non sécrétant ont été rapportés dans la littérature (8). La composante monoclonale la

plus fréquente dans la LP est de type IgG (28-54,5%), suivie par le type IgA (4-23%). Les types IgD et IgE restent rares (respectivement dans 7 et 2% des cas) (3). Dans l'étude de Tiedmann *et al.* (5), la présence d'une chaîne légère libre seule a été détectée dans 41% des cas de LPp et 31% des cas de LPs. Dans notre série, deux patients ont présenté une LP de type IgG Lambda, alors que trois patients ont présenté une chaîne légère libre.

Une créatinémie supérieure à 250 $\mu\text{mol/l}$ est observée chez plus de 43% des cas de LP. Une hypercalcémie élevée a été rapportée dans 44% des cas (7-9). Dans notre série, une hypercalcémie et une créatinémie élevée ont été observées chez quatre de nos patients.

Un taux sérique élevé de la β_2 -microglobuline, facteur pronostique indépendant lié à la masse tumorale, et une augmentation du taux de LDH ont été retrouvés dans respectivement 65% et 48% des cas de LP (7). Le dosage sérique du LDH était élevé chez quatre de nos patients avec une moyenne de 534 UI/l. Le taux de β_2 -microglobuline était de 7,8 mg/l pour un patient. Les plasmocytes de la LP présentent un profil immunophénotypique proche de celui du MM. L'hyperexpression des antigènes de surface CD38 et du CD138 est fréquente. On observe dans la LP, une augmentation de l'expression du CD20 et une perte de l'expression du CD56, CD71, CD117, et de l'antigène HLA-DR. Ces marqueurs ont été proposés comme discriminants dans le diagnostic de la LP par l'IMWG (Tableau 4) (3,6).

Tableau 4. Comparaison de l'expression des marqueurs immunophénotypiques du myélome multiple, de la leucémie à plasmocytes secondaire et primitive (6)

CD138	+++	+++	+++
CD38	++	+	+
CD56	+++	+	+
HLA1	++	+	NC
CD40	+++	+	NC
CD20	+	NC	++
CD117	++	0	0
HLA-DR	++	NC	+

Le CD28, marqueur de l'évolution tumorale du MM, a été détecté dans 92% des cas de LPs et dans seulement 33% des LPp. Il a été démontré également que l'expression accrue de CD27 dans la LP est liée à l'activation d'une voie anti apoptique impliquant le facteur nucléaire KB (11-13). Pour nos patients, l'immuno-phénotypage n'a pas été réalisé.

L'oncogenèse du clone plasmocytaire est liée au processus de transformation maligne à plusieurs étapes impliquant des événements oncogéniques responsables de l'apparition d'anomalies cytogénétiques. La majorité des LP ont un caryotype complexe, pseudodiploïdie ou hypodiploïdie intégrant des anomalies structurales ou numériques. Dans notre série, le caryotype n'a été fait que chez trois patients et il a montré un profil complexe avec des multiples gains et pertes chromosomiques. L'anomalie la plus fréquente au cours de la LP implique le locus des chaînes lourdes de l'immunoglobuline localisé sur le chromosome 14 au niveau de la région 14q32 (14-16). Tiedmann *et al.* (5) ont constaté que la translocation 14q32 a été retrouvée chez 78% des patients de LPp et chez 82% des patients de LPs. La délétion du chromosome 13 est présente dans 85% des cas de LPp et dans 67% des cas de LPs. La délétion du bras court du chromosome 17 est détectée dans 50% des cas de LPp et dans 75% des cas de LPs (16). D'autres altérations moléculaires ont été retrouvées dans la LP : le réarrangement de MYC, a été identifié dans 33% des cas de LP (5), les mutations du gène K RAS ou N RAS au

niveau des codons 12,13 ou 61 ont été observées dans 27% des cas de LPp et 15% des cas de LPs (17) et la délétion de PTEN causant l'activation de AKT a été observée dans 33% des cas de LPs contre seulement 8% des cas de LPp (18).

La prise en charge thérapeutique des LP est peu documentée dans la littérature, elle repose jusqu'à présent sur les thérapeutiques utilisées dans le MM. La LP reste à nos jours une maladie incurable. L'association du Melphalan-prednisone était initialement la chimiothérapie de référence. Les taux de réponse globale varient de 23 à 67% avec une survie globale médiane moins de 1 an (1,4,9). Des combinaisons variables de polychimiothérapie ont été utilisées (VAD, VAMP, VBAP, VMD, VCP) mais leur efficacité reste insatisfaisante.

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après chimiothérapie myéloablatrice demeure le traitement de choix des sujets de moins de 65 ans (19, 20). Dans l'étude du CIBMT (Center for international Blood and Marrow Transplant Research) portant sur 79 cas de LPp autogreffés entre 1995-2006, la survie sans progression à 3 ans était de 34% et la survie globale était de 64% (20). Toutefois, la meilleure compréhension de la biologie des plasmocytes malins, a entraîné le développement de molécules innovantes visant le micro-environnement tumoral (thalidomide, lenalidomide) et aussi les cibles intracellulaires telles que le protéasome (bortézomib, carfilzomib, ixazomib). Ces molécules ont permis une amélioration du pronostic et de la qualité de vie des patients (21-23). Cependant, les résultats de certaines études étaient controversés concernant l'efficacité de la thalidomide dans la LP (20). Le lenalidomide a présenté une activité nettement supérieure à celle de la thalidomide lors des études cliniques (24).

Le bortézomib, inhibiteur du protéasome, est actuellement la molécule la plus prometteuse, elle a montré son efficacité dans la LP. La plus grande étude rétrospective portant sur 29 patients atteints de LPp, a révélé une réponse globale de 79% (25). Ces résultats viennent renforcer une

autre étude incluant 14 patients en rechute et les auteurs ont rapporté une bonne réponse de 92% (26).

Tous nos patients avaient reçu une polychimiothérapie avec des taux de réponse variables. La thalidomide a été prescrite chez trois patients. Seule la 4^{ème} patiente a bénéficié d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec obtention d'une rémission complète pendant deux ans. Malgré l'émergence de molécules innovantes, la LP reste une hémopathie maligne agressive et incurable avec une survie ne dépassant pas quelques mois, selon les études. La survie à cinq ans est inférieure à 10% dans toutes les séries publiées. Une survie globale de 1,3 mois pour la LPs et de 11,2 mois pour la LPp (9). Dans notre série, tous nos patients étaient décédés.

Conclusion

La LP, rare désordre lymphoprolifératif B, reste une maladie incurable et d'évolution rapidement fatale. La présentation clinique est très agressive avec des signes d'insuffisance médullaire et des localisations extra-médullaires. L'examen minutieux du frottis sanguin reste un élément clé du diagnostic qui permet de rechercher une plasmocytose périphérique. L'émergence de nouveaux agents tels que le bortézomibe et les immunomodulateurs, constitue un réel progrès dans la prise en charge de la maladie avec un gain d'efficacité tant au niveau du taux de réponse thérapeutique que de la survie et de la qualité de vie des patients.

Conflit d'intérêt : Aucun

Contributions des auteurs

W aissa et A. bouatay ont conçu, rédigé et corrigé le manuscrit.

A. Bouatay, M Gouta, N Ben sayed, H Regaieg et A Khelif ont participé à la collecte des données et l'interprétation des résultats. M Kortas a participé à la correction et à la validation de la version finale. Tous les auteurs

ont lu et approuvé la version finale et révisée du manuscrit.

Références

1. Pagano L, Valentini CG, De Stefano V, Venditti A, Visani G, Petrucci MT, *et al.* Primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study of 73 patients. *Ann Oncol* 2011; **22** (7):1628-1635.
2. Eddou H, Mahtat E, Zahid H, El Maaroufi H, Jennane S, Messaoudi N *et al.* La leucémie à plasmocytes: à propos de trois cas et revue de la littérature. *Ann Biol Clin* 2013; **71** (6): 698-702.
3. De Larrea CF, Kyle RA, Durie BG, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, *et al.* Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2013; **27** (4):780-791.
4. Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M, Tabernero MD, Blade J, Moro MJ, *et al.* Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999; **93** (3):1032-1037.
5. Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, Santana-Davila R, Price-Troska T, Van-Wier SA *et al.* Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008; **22** (5):1044-1052.
6. Ravinet A, Bay JO, Tournilhac O. La leucémie à plasmocytes. *Bull Cancer* 2014; **101** (11):1048-1058.
7. Moatemri W, Bouatay A, Ben Youssef Y, Zaier M, Braham Jmili N, Kortas M. La leucémie à plasmocytes : à propos d'un cas. *IBS* 2013; **28**:358-361.
8. Dimopoulos MA, Palumbo A, Delasalle KB, Alexanian R. Primary plasma cell leukemia. *Br J Haematol* 1994; **88** (4):754-759.
9. Colovic M, Jankovic G, Suvajdzic N, Milic N, Dordevic V, Jan-kovic S. Thirty patients with primary plasma cell leukemia: a single center experience. *Med Oncol* 2008; **25** (2):154-160.
10. Peijing Q, Yan X, Yafei W, Dehui Z, Zengjun L, Junyuan Q, *et al.* A retrospective analysis of thirty-one cases of plasma cell leukemia from a single center in China. *Acta Haematol* 2009; **121**:47-51.
11. Jelinek T, Kryukov F, Rihova L, Hajek R. Plasma cell leukemia: from biology to treatment. *Eur J Haematol* 2015; **95** (1):16-26.
12. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016; **91** (7):719-734.

13. Guièze R, Moreau AS, Dupire S, Coiteux V, Facon T, Leleu X. Leucémie à plasmocytes. *Hématologie* 2005;**11** (3):217-225.
14. Usmani SZ, Nair B, Qu P, Hansen E, Zhang Q, Petty N, *et al.* Primary plasma cell leukemia: clinical and laboratory presentation, gene-expression profiling and clinical outcome with total therapy protocols. *Leukemia* 2012; **26** (11):2398-2405.
15. Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, Magrangeas F, Rapp MJ, Harousseau JL, *et al.* Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood* 2002; **99** (6):2185-2191.
16. Egan JB, Shi CX, Tembe W, Christoforides A, Kurdoglu A, Sinari S, *et al.* Whole genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution and clonal tides. *Blood* 2012; **120** (5):1060-1066.
17. Ortega MM, Faria RM, Shitara ES, Assis AM, Albuquerque DM, Oliveira JS, *et al.* N-RAS and KRAS gene mutations in Brazilian patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2006; **47** (2):285-289.
18. Chang H, Qi XY, Claudio J, Zhuang L, Patterson B, Stewart AK. Analysis of PTEN deletions and mutations in multiple myeloma. *Leuk Res* 2006; **30** (3):262-265.
19. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, *et al.* Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014; **371**:895-905.
20. Mahindra A, Kalaycio ME, Vela-Ojeda J, Vesole DH, Zhang MJ, Li P, *et al.* Hematopoietic cell transplantation for primary plasma cell leukemia: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Leukemia* 2012;**26** (5):1091-1097.
21. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, Palumbo A, Mateos MV, Orłowski R *et al.* New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia* 2014;**28** (3):525-542.
22. Musto P. Progress in the treatment of primary plasma cell leukemia. *J Clin Oncol* 2016;**34** (18):2082-2084.
23. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, *et al.* International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; **32**:587-600.
24. Musto P, Simeon V, Martorelli MC, Petrucci MT, Casavilla N, Di Raimondo F *et al.* Lenalidomide and low-dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia. *Leukemia* 2014; **28** (1):222-225.
25. D'Arena G, Valentini CG, Pietrantonio G, Guariglia R, Martorelli MC, Mansueto G, *et al.* Frontline chemotherapy with bortezomib-containing combinations improves response rate and survival in primary plasma cell leukemia: a retrospective study from GIMEMA Multiple Myeloma Working Party. *Ann Oncol* 2012; **23** (6):1499-1502.
26. Katodritou E, Terpos E, Kelaidi C, Kotsopoulou M, Delimpasi S, Kyrtonis MC, *et al.* Treatment with bortezomib based regimens 14 improves overall response and predicts for survival in patients with primary or secondary plasma cell leukemia: Analysis of the Greek myeloma study group. *Am J Hematol* 2014; **89** (2):145-150.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et biologiques de nos patients

		Cas n°1	Cas n°2	Cas n° 3	Cas n° 4	Cas n° 5
Type de la LP		Secondaire	Primitive	Secondaire	Secondaire	Secondaire
Age (ans)		53	60	53	40	53
Sexe		Féminin	Masculin	Masculin	Féminin	Masculin
Type de l'Ig		IgG Lambda	IgG Lambda	Chaîne légère Kappa	Chaîne légère Lambda	Chaîne légère Kappa
Hémogramme	GB(G/l)	25.2	21	18.1	5.7	6.4
	Hb(g/dl)	9.3	3.8	8.7	9.0	8.5
	Plq(G/l)	100	115	73	11	20
Plasmocytose sanguine%		31	47	33	90	34
Plasmocytose médullaire		50	63	30	64	72
Créatinémie (μmol/l)		118	320	NF	492	NF
Calcémie (mmol/l)		3.2	NF	3.2	2.8	NF
Caryotype		NF	NF	46, XY, add(1)(q25), del(1)(q21), del(5), add(8)(q24), add(14)(q32), del(15)(q25), add(21)(p11)	42,X,-X, del(1)(p21p31),de l(6)(q21q23), add(7)(p21), -8, add(9)(q13), del(10)(p13), 13, -14	46, XY, del(1)(q21), add(8)p(23), add(14)(q32), add(21)(p11)

Ig: Immunoglobuline, GB: globules blancs, Hb: hémoglobine, Plq: plaquettes, NF: non fait

Tableau 2 : Prise en charge thérapeutique et évolution des 5 patients

N°	Traitement spécifique	Autogreffe de CSH	Evolution
1	VAD	Non	Décès suite à une complication infectieuse
2	CMVP	Non	Décès au bout de la 3 ^{ème} cure d'une complication infectieuse.
3	CVAD +thalidomide	Non	Décès à la suite d'une complication infectieuse
4	VTD+ ibandronate	Autogreffe de CSH avec obtention d'une rémission complète pendant 2 ans	Décès suite à une complication de son insuffisance rénale.
5	VAD+thalidomide	Non	Décès

CSH : cellules souches hématopoïétiques ; VAD : Vincristine, Adriamycine, Dexaméthasone ; CMVP : Cyclophosphamide, Melphalan, Vincristine, Prednisone ; CVAD : Cyclophosphamide, Vincristine, Adriamycine, Dexaméthasone ; VTD : Vincristine, Thalidomide, Dexaméthasone

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des leucémies à plasmocytes primitives des différentes études publiées

Etudes publiées	Dimopoulos <i>et al.</i> (8)	Garcia-Sanz <i>et al.</i> (4)	Tiedemann <i>et al.</i> (5)	Colovic <i>et al.</i> (9)	Peijing <i>et al.</i> (10)	Pagano <i>et al.</i> (1)
Nombre de patients	27	26	41	30	22	73
Lésions osseuses lytiques (%)	-	48	35	60	44,4	64
Manifestations extra-médullaires (%)						
Hépatomégalie	32	0	32	56	44,4	23
Splénomégalie	18	0	18	53	33,3	18
Adénopathies	6	11	6	3	-	4
Autres	-	-	-	-	-	14