

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT–

*ANNEE: 2009*

*THESE N°: 116*

Association lupus érythémateux  
disséminé et myélome multiple  
A propos de deux cas et revue de littérature

## **THESE**

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

**PAR**

Mlle Mouna KAIROUANI

*Née le 08 Juin 1983 à Paris*

*Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat*

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

MOTS CLES: Lupus érythémateux disséminé – Myélome multiple.

A mes très chers précieux parents

« *BADRIA & AHMED* »

Aucun mot, aucune dédicace, ne saura exprimer mes profonds sentiments envers vous.

Vous avez toujours été là pour moi, aussi bien dans les moments joyeux que difficiles.

Vous avez sacrifié chaque instant de votre vie pour moi, en me comblant de bonheur, tendresse, générosité et amour.

Vous êtes pour moi, un modèle exemplaire, de patience, de rigueur et persévérance et je suis fière d'être la votre.

Tout simplement : « je vous aime et j'espère que ce travail vous apportera la joie »

Puisse Dieu vous garder et vous apportera longue vie.

**A la mémoire de mes chères grands-mères**

**« *MAMANI & Mama ACHOCHA* »**

**En témoignage de mon profond respect et amour**

A mes chères adorables douces sœurettes

« *LEILA YOUSSRA* »

J'aurais tant aimé vous voir aujourd'hui parmi nous.

Vous m'avez soutenu tout au long de cette période. Vous étiez toujours été adorables, passionnantes, compréhensibles.

En souvenir des merveilleux moments passés et qu'on passera ensemble, je vous dédie « *LEILA et YOUSSRA* » ce travail en témoignage de mon amour et affection.

Avec tout mon amour, je vous remercie pour votre soutien.

J'espère pour vous une vie pleine de bonheur, joie, santé et réussite.

Sachez que votre grande sœur et fière de vous et qu'elle a beaucoup de chance de vous avoir !

A mon « âme sœur »  
petit trésor « *ALÆ* »

Je ne saurais exprimer par des mots, mes profonds sentiments envers toi.

Tu étais toujours là à mes côtés, doux, patient, très compréhensible.

Je te connais déjà depuis quelques années, et t'avoir est une progéniture du ciel.

J'adore ton humour qui dissipe tous les maux, ta façon d'être, tes qualités humaines, bref toi...

J'adore nos longues discussions passionnées.

Tout simplement «Je t'aime fort» et tu me comble de bonheur.

J'espère que notre vie sera semée de bonheur et je souhaite au confrère que tu es, beaucoup de succès dans ta vie professionnelle.

A mes très chers amis :  
*COOKA, DALAL, MAHA, LINDA, WAFI,*  
*LAYLA* et les deux *YOUSSEF*  
Que j'estime énormément

A toute la famille

*KAIROUANI*

«*BENNOUNA*

*KAIROUANI*

*EL QUASRI*

«*BENARIFA*»

«*NAJI & GUERROUANI*»

*GHAZOUANI, KHALLADI, MESSALE, BOUAZIZE*

A mes chers confrères et consœurs du service  
d'oncologie médicale

Principalement *Dr HIND el mrabti, Dr SAber Boutayeb,*  
*Dr Bensouda Youssef, DR Sakina Sekkate,*  
*Dr Samia ARIFI, Dr wafa alam*

Bref et tous les confrères et consœurs du  
service  
d'oncologie médicale

A notre cher Maître et Président du Jury

Le Professeur *M. AOUNI*

Professeur de Médecine Interne

Chef du Service de Médecine

A - Hôpital IBN SINA

Cher Maître,

Vous avoir comme Président de notre jury est pour nous un immense honneur.

Vous nous avez accueillie avec amabilité et bienveillance ; et l'intérêt que vous portiez à la réalisation de ce travail ne nous laisse-t-il pas indifférente.

Veillez, Cher Maître, recevoir l'expression de notre dévouement

A notre cher Maître et Directeur de thèse  
Le Professeur H. *HARMOUCHE*  
Professeur de Médecine Interne  
Service de Médecine  
A - Hôpital IBN SINA

Cher Maître,

Nous avons été choyée de vous avoir comme  
Directeur de thèse.

Vous nous avez encadré avec beaucoup de  
patience, de rigueur et de bienveillance, même  
dans les moments les plus difficiles. Et pour  
cela, nous vous serons toujours reconnaissante.

Travailler sous votre aile était pour nous  
le plus grand des honneurs.

Permettez-nous, cher Maître, de vous  
exprimer tout le respect, la dévotion et  
l'amitié que nous portons à votre personne.

A notre cher Maître et Juge de thèse  
Le Professeur *Z. MEZALEK TAZI*  
Professeur de Médecine Interne  
Service de Médecine A - Hôpital IBN SINA

Cher Maître,

Nous ne saurions exprimer toute la joie, et le plaisir de vous voir siéger parmi notre jury afin de juger notre travail.

Au cours de notre passage dans votre secteur, nous avons énormément appris, tant sur le plan humain que scientifique.

Votre amabilité et votre rigueur scientifique représentent pour nous un modèle à suivre.

Vos précieux enseignements seront nos alliés indéfectibles pour la pratique de notre métier.

A notre cher Maître et juge de thèse  
Le Professeur *H. ERRIHANI*  
Professeur d'Oncologie Médicale  
Chef du Service d'Oncologie Médicale - INO

Cher Maître,

Vous nous faites le plus grand des honneurs en acceptant de juger notre thèse.

Vous avez toujours incarné pour nous et nos confrères la sagesse du Maître et la rigueur du scientifique.

Rester digne de vos enseignements sera pour nous une motivation et un souci permanent.

Permettez-nous cher Maître de vous exprimer tout le respect, la dévotion que nous portons à votre personne.

Nous vous remercions vivement pour l'immense honneur que vous nous faites en siégeant parmi notre jury.

A notre précieuse amie et consœur,  
le Dr *W. AMMOURI*,

Nous citerons notre très cher Maître, le Professeur *S. BALAFREJ* : « La médecine est un métier qui s'apprend par compagnonnage ».

Nous ne pouvions pas mieux tomber.

Vous aviez toujours été disponible, attentive et aimable

Veillez, très chère amie, recevoir l'expression de notre gratitude, pour vos efforts, votre patience et l'intérêt que vous portiez à la réalisation de ce travail.

Nous vous souhaitons tout le courage nécessaire, ainsi que beaucoup de réussite. Et surtout, gardez le sourire.

# Sommaire

I. INTRODUCTION.....	1
II. OBSERVATIONS.....	5
II.1. Observation N° 1 .....	6
II.2 Observation N° 2 .....	14
III. DISCUSSION .....	20
III-1 Rappels sur le lupus érythémateux systémique.....	21
III.1.A. Epidémiologie .....	21
III.1.B. Physiopathologie .....	21
III.1.C. Diagnostic.....	34
III.1.C.1. Manifestations cliniques du lupus systémique.....	36
III.1.C.2. Manifestations biologiques du lupus systémique.....	40
III.1.D. Traitement .....	42
III-2. Association lupus et cancer .....	43
III-3. Association lupus et hémopathie.....	48
III-4. Association lupus et gammopathie monoclonale .....	52
III.4.A. Lupus et gammopathie de signification indéterminée .....	52
III.4.B. Lupus et myélome multiple .....	53

IV. CONCLUSION .....	73
V. RESUMES .....	76
VI. REFERENCES .....	81

## Abréviation

LES : Lupus érythémateux systémique

MM : Myélome multiple

VAD : Vincristine–Adriamycine–Déxaméthasone

M–P : Melphalan– Prednisone

MP–T : Melphalan– Prednisone– Thalidomide

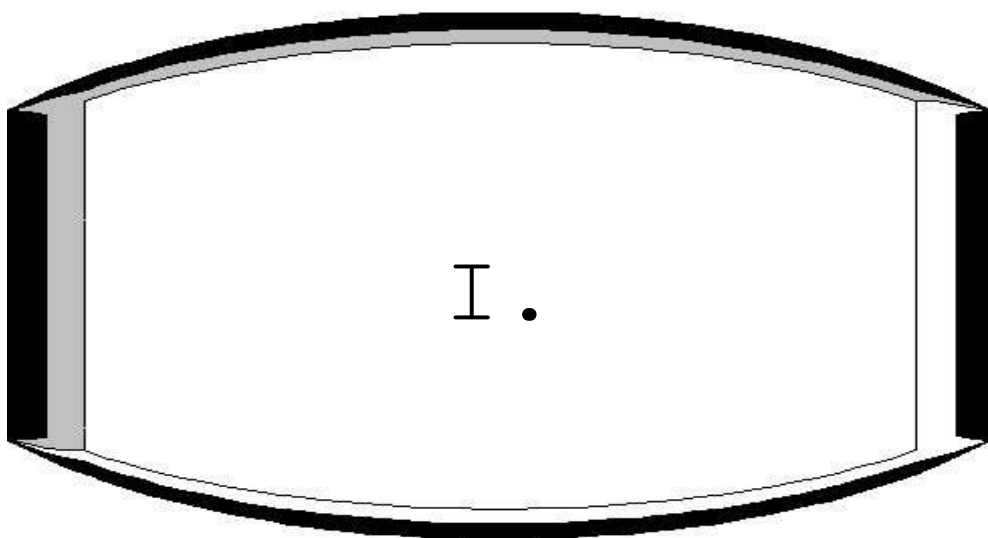
VMP : Bortézomib– Melphalan– Prednisone

CS : Corticostéroïde

**CHOP : Cyclophosphamide– Adriamycine– Oncovin– Prednisone**

**SIR : Standard International Ratio**

**IC : Intervalle de confiance**



Archétype de la maladie auto-immune non spécifique d'organe, le lupus érythémateux aigu disséminé encore appelé lupus érythémateux systémique est une connectivite chronique, caractérisée par une atteinte inflammatoire non spécifique touchant plusieurs organes, notamment : la peau, les articulations et les viscères. Son étiologie reste encore inconnue. Cependant de nombreux facteurs génétiques, endocriniens, immunologiques et environnementaux ont été incriminés dans le déclenchement de la maladie<sup>[1]</sup>.

Les premières traces du terme « lupus » seraient apparues au Xème siècle, se référant à des lésions cutanées mutilantes du visage similaires à des morsures de loup. Il fallait attendre le XIXe siècle pour que Laurent-Théodore Bielt fasse la première description de l'érythème centrifuge (Paris, 1828). Mais ce n'est qu'en 1851 que son élève Pierre-Louis-Alphée Casenave introduisit le « lupus érythémateux » comme entité nosologique reconnue<sup>[2]</sup>. Depuis, nombre d'illustres auteurs se sont succédés rapportant leurs observations : Hutchinson, Kaposi, Osler... Ce dernier a eu le mérite de relier les manifestations viscérales à la maladie lupique<sup>[3]</sup>.

De clinique fort variée, le lupus ne présente pas de forme de description typique, cependant 2 formes pronostiques seraient à distinguer : La forme bénigne (cutané-articulaire et séreuse), et la forme grave (viscérale et hématologique).

Les manifestations cliniques, résulteraient d'un désordre immunologique, caractérisé par la présence de multiples auto-anticorps, en l'occurrence les anticorps anti-nucléaires (Hargraves, 1948)<sup>[2]</sup>.

A l'heure actuelle, il n'existe toujours pas de thérapie spécifique de la maladie lupique, malgré les progrès majeurs réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques. A défaut de traitements étiologiques efficaces, la prise en charge thérapeutique consiste grossièrement à combattre les mécanismes pathogéniques non spécifiques mis en cause, d'où l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens pour diminuer les réactions inflammatoires, consécutives au dépôt des complexes immuns. L'échec de ces derniers, impose l'utilisation de médicaments à visée immunosuppressive, notamment la corticothérapie introduite dans les années 1950 ou les immunosuppresseurs d'utilisation plus récente<sup>[1]</sup>. L'utilité de ces derniers en l'occurrence le cyclophosphamide, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil a été appuyée par les conclusions d'Austin et *al*, qui sont venues confirmer le rôle de ces agents cytotoxiques dans le contrôle des formes graves de la maladie<sup>[4, 5]</sup>.

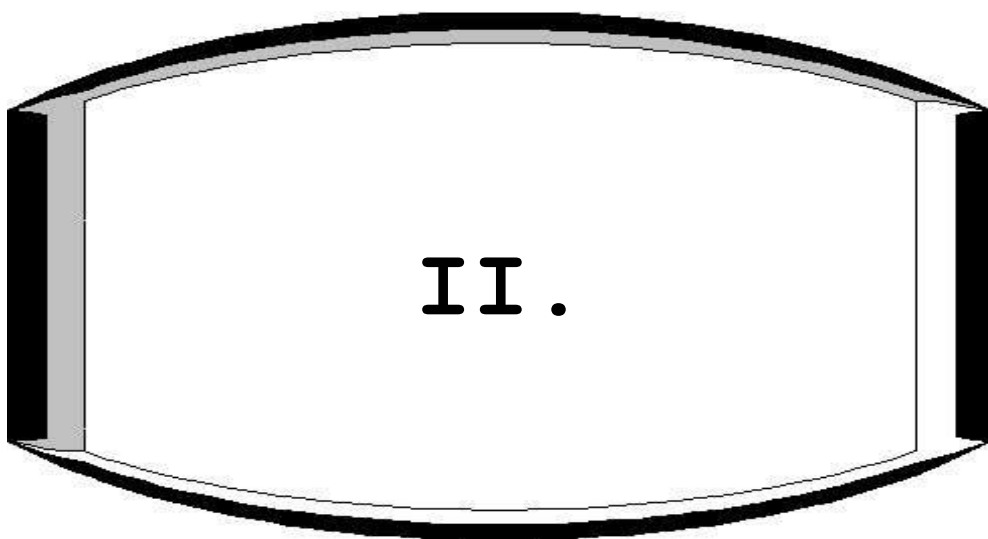
Cette révolution thérapeutique, a permis une amélioration considérable du pronostic de la maladie. Toutefois, Le taux de survie dépassant actuellement les 90% après 10 ans d'évolution est atteint au prix d'une mortalité et d'une morbidité iatrogène non négligeables<sup>[6]</sup>. L'évolution sous

traitement à moyen et long terme serait émaillée de complications infectieuses opportunistes, d'athérosclérose coronaire ou encore de pathologies néoplasiques<sup>[7,8]</sup>.

Néanmoins, même en l'absence de prise de traitement cytotoxique, les patients atteints de lupus érythémateux systémique, seraient plus susceptibles de développer un cancer<sup>[9]</sup>. La prévalence des néoplasies au cours du lupus érythémateux systémique serait de l'ordre de 2,6% à 11,4%<sup>[1,9]</sup>. Le lymphome malin non hodgkinien étant l'hémopathie la plus fréquemment décrite en association avec le lupus<sup>[10]</sup>. D'autres hémopathies peuvent s'associer au lupus de façon plus rare, il s'agit, en l'occurrence, du myélome multiple encore connu sous le nom de maladie de Kahler.

A ce propos, très peu de cas ont été publiés dans la littérature.

L'objectif de notre travail est de rapporter deux autres cas d'association d'un lupus systémique à un myélome multiple, et d'exposer une revue de la littérature sur cette association exceptionnelle.



## **II.1. OBSERVATION N° 1**

Mme F. K âgée de 60 ans, est admise en octobre 1999 pour une tuméfaction du bras droit avec impotence fonctionnelle.

### **❖ Antécédents :**

- Médicaux : Lupus érythémateux systémique diagnostiqué en 1992 et retenu devant :
  - Une atteinte articulaire à type de polyarthralgies inflammatoires des grosses et petites articulations.
  - Une atteinte cutanée à type d'alopecie et masque malaire.
  - Une atteinte séreuse à type de pleuro-péricardite.
  - Un bilan immunologique ayant objectivé des anticorps anti-nucléaires et des anti-DNA natifs respectivement positifs à 1/640 et 62UI/ml. Les anticorps anti-cardiolipines ainsi que les anti- $\beta$ 2 micro-globuline étaient négatifs.
  - Consommation du complément.
  - La fonction rénale était normale et la protéinurie de 24h était négative.

La patiente fût mise sous prédnisone à raison de 1mg/kg/j avec une dégression progressive jusqu'à 10 mg/j. L'évolution était marquée par une bonne amélioration clinique.

- Chirurgicaux : sans particularité
- Absence d'habitudes toxiques
- Gynéco-obstétricaux : G2P2, pas de fausses couches ni de prise de contraception orale
- Familiaux : sans particularité

#### ❖ **Histoire de la maladie :**

En octobre 1999, alors que l'état clinique de la malade était stable et qu'il n'y avait pas de signes d'activité de sa maladie lupique, la patiente accusait une tuméfaction du bras droit avec une impotence fonctionnelle.

La patiente fut hospitalisée pour exploration de son état clinique.

#### ❖ **L'examen à l'admission montrait :**

Patiente en bon état général, apyrétique, TA à 120/80mmhg, pouls à 80 bat/min.

L'examen somatique notait une tuméfaction douloureuse du bras droit avec une limitation de sa mobilité.

Le reste de l'examen ostéo-myoarticulaire était normal.

L'examen cardio-vasculaire, pleuro-pulmonaire, abdominal, neurologique était normal.

Les aires ganglionnaires étaient libres.

#### ❖ **Sur le plan biologique :**

- La numération formule sanguine avait montré une anémie normochrome normocytaire avec un taux d'hémoglobine à 9 g/dl sans leucopénie ni thrombopénie.
- La vitesse de sédimentation était à 50 mm à la première heure.
- La c-réactive protéine était à 4mg/l
- Il n'y avait pas de troubles hydroélectrolytiques et La fonction rénale était normale
- Albumine sérique à 40 g/l et  $\beta_2$  microglobuline à 6 mg/l
- La calcémie corrigée était à 85 mg/l
- La protéinurie de 24 heures était négative

- L'électrophorèse des protides montrait une gammopathie monoclonale de type Ig A- $\lambda$  à 120 g/l documentée par l'immunoélectrophorèse des protides (figure 1)
- La protéinurie de Bence-Jones était négative
- Un Bilan radiographique du squelette avait objectivé :
  - Des images lacunaires à l'emporte pièce sur la radiographie du crâne de face et profil (figure 2 et 3)
  - Des lésions de décalcification au niveau du radius visualisées sur le membre supérieur droit
  - Le reste du squelette notamment le bassin et les deux membres inférieurs étaient normaux.
  - Le myélogramme a montré une infiltration plasmocytaire à 30%

Le diagnostic de myélome multiple a été posé : Stade III de Durie et Salmon avec un « International prognostic index groupe 3 » retenu devant les critères suivants :

- Hémoglobine à 9 g/dl
- Pic monoclonal avec une immunoglobine Ig A à 60 g/l
- De multiples lésions osseuses
- Calcémie corrigée à 83 mg/l
- $\beta_2$  microglobuline à 6 mg/l et albumine sérique à 40 g/L

### ❖ Sur le plan thérapeutique :

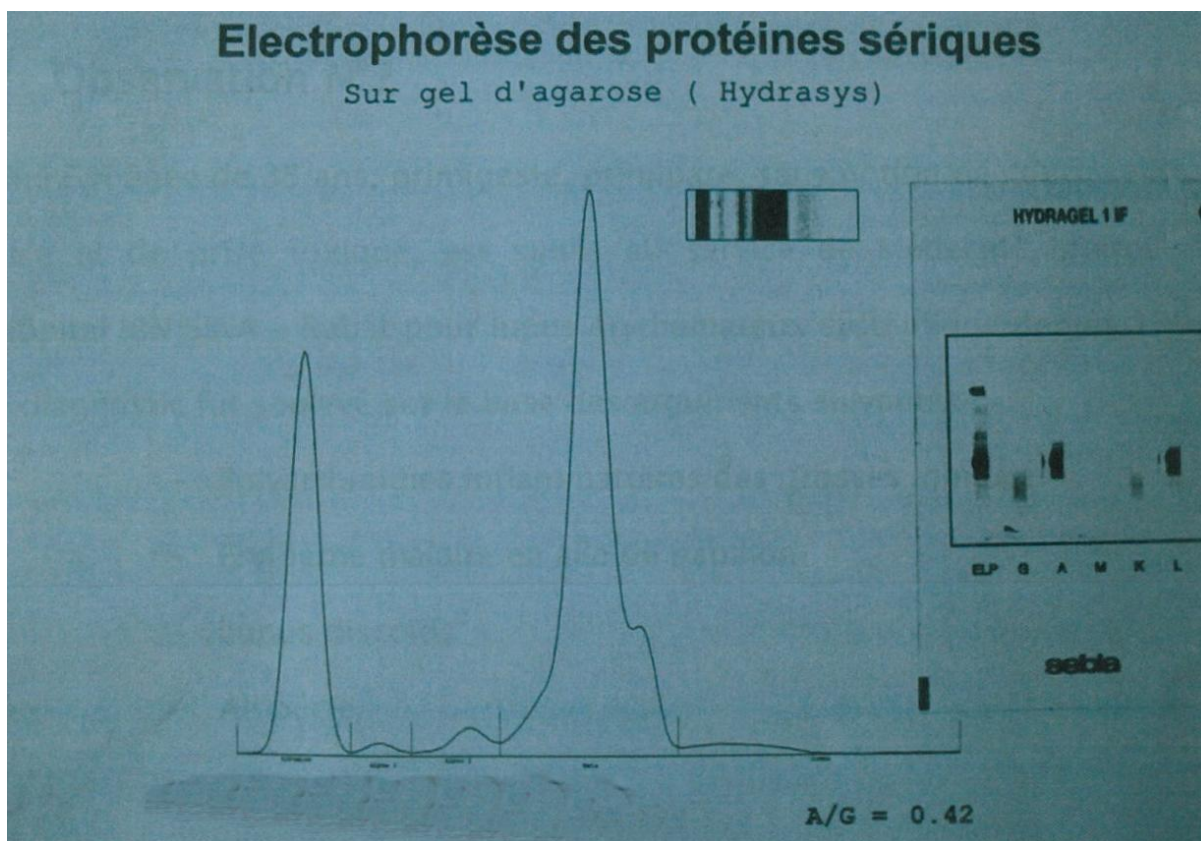
La patiente a été mise sous protocole d'Alexanian mensuel comprenant :

- Le Melphalan à raison de 8 mg/m<sup>2</sup>/j par voie orale pendant 4 jours
- La prednisone à 60 mg/m<sup>2</sup>/j par voie orale pendant 4 jours.

### ❖ Evolution :

Après trois cures de Melphalan–Prednisone, l'évolution était marquée par une mauvaise réponse clinique et biologique avec une persistance du pic monoclonal nécessitant une chimiothérapie de deuxième ligne type VAD administré tous les 28 jours comprenant : Vincristine à 0,4 mg/j de j1 à j4, Adriamycine à 9 mg/m<sup>2</sup>/j de j1 à j4 et la Dexaméthasone à 40mg/j de j1 à j4.

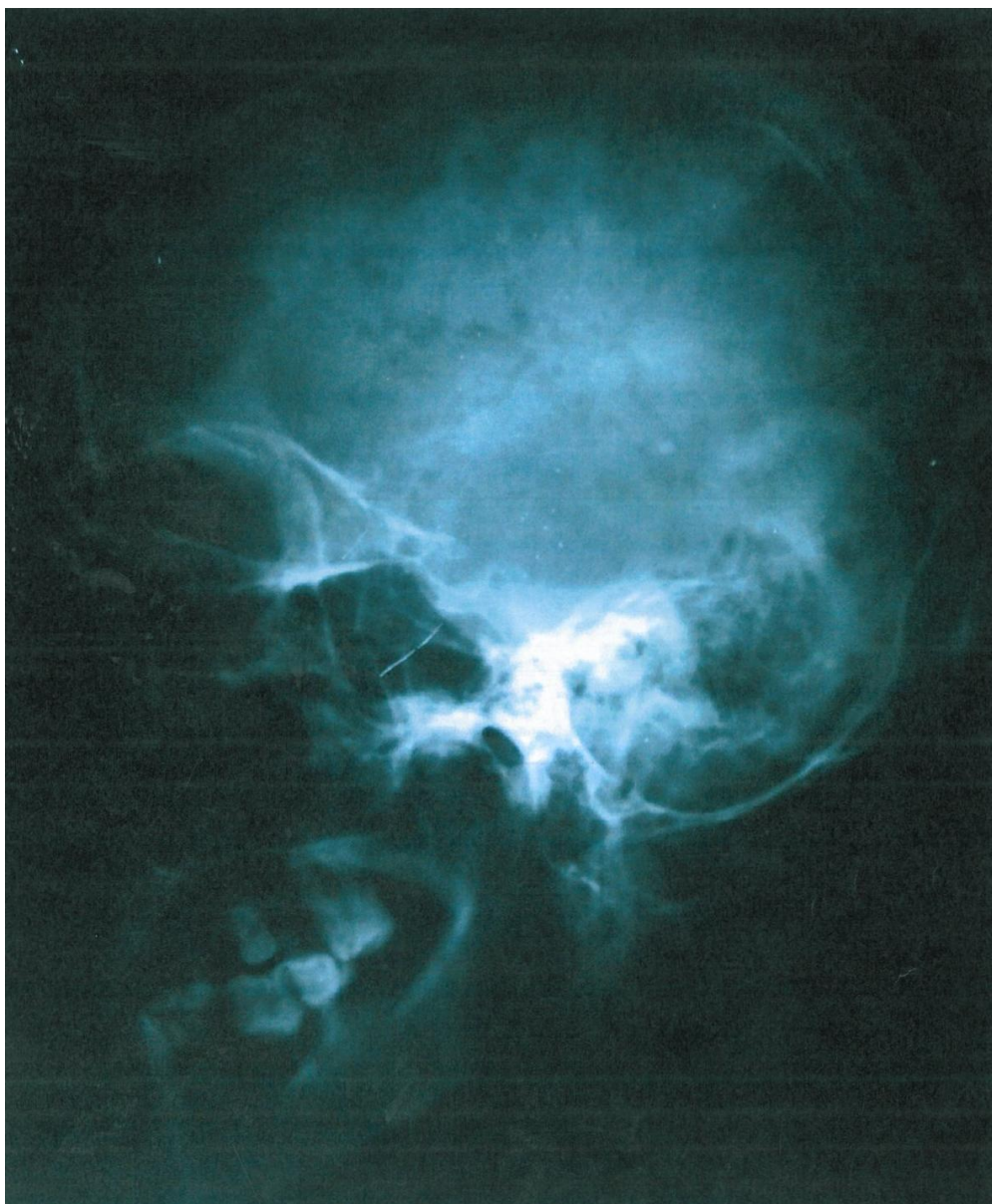
Au huitième jour de la troisième cure, la patiente décéda d'un choc septique.



**Figure 1** : Electrophorèse et immuno-électrophorèse des protides montrant un pic monoclonal à Ig G à 120 g/l



**Figure 2** : Radiographie du crâne de face montrant des images lytiques à l'emporte pièce.



**Figure 3** : Radiographie du crane de profil montrant les mêmes images

## **II.2 OBSERVATION N° 2 :**

Madame F. H, âgée de 35 ans a consulté aux urgences pour une asthénie et un amaigrissement.

### **❖ Antécédents :**

- Médicaux : Lupus érythémateux systémique suivi depuis 1998 au service de médecine interne, retenu sur la base des arguments suivants :
  - Polyarthralgies inflammatoires des grosses jointures.
  - Des signes cutanés à type d'érythème malaire en aile de papillon, un lupus discoïde et une alopecie.
  - Anomalies immunologiques :
    - Le dosage des anticorps antinucléaires par immunofluorescence de type moucheté à 1/3200 le dosage des anticorps antinucléaires solubles type Sm/RNP était également positif par la technique Elisa.
    - La recherche des anticorps anti-Ro(SSA), anti-SSB était négative ainsi que la recherche du facteur rhumatoïde et des anticorps anti- DNA natifs

- Une baisse de la fraction du complément C4 à 0,14 g/L (N = 0,19-0,45 g/L), la fraction C3 était normale
- Des anomalies hématologiques avec une leucopénie à 3000/mm<sup>3</sup> sans anémie ni thrombopénie.
- La protéinurie de 24 heures était négative.
- La fonction rénale était normale
- Il n'y avait pas d'atteinte viscérale

Une corticothérapie à raison de 1 mg/kg/j a été mise en route avec une dégression progressive jusqu' à 10 mg/j associée à la chloroquine à 200 mg/j. Au bout d'un mois, la rémission clinique a été obtenue. Au cours de son suivi, la patiente a présenté deux poussées articulaires de lupus à six mois d'intervalle et qui ont répondu à la corticothérapie.

- Pas d'antécédents chirurgicaux
- Pas d'habitudes alcool-tabagique
- Gynéco-obstétricaux : G1P1, pas de prise de contraception orale ni de fausse couche.

### ❖ Histoire de la maladie :

Trois ans après le diagnostic du lupus, la patiente se plaignait d'une fatigabilité intense avec un amaigrissement non chiffré évoluant dans un contexte d'apyrexie. Il n'y avait pas de signes cliniques évoquant une poussée de la maladie lupique.

La patiente fût alors hospitalisée pour étiqueter l'origine de cette asthénie.

### ❖ L'examen à l'admission retrouvait :

Une patiente apyrétique, en bon état général, la tension artérielle était à 110/70mmhg. L'examen des téguments, ostéo-articulaire, neurologique, cardio-vasculaires et pleuro-pulmonaire étaient sans anomalies. Les aires ganglionnaires étaient libres.

### ❖ Sur le plan biologique :

- La numération formule sanguine montrait un taux d'hémoglobine à 11 g/dl, sans leucopénie ni thrombopénie
- Un syndrome inflammatoire modéré avec une vitesse de sédimentation à la première heure à 55 mm.
- La C-réactive protéine était à 34 mg/l

- La calcémie corrigée était à 83mg/l avec une albuminémie sérique à 40 g/l
- $\beta_2$  microglobuline à 3 mg/l
- La fonction rénale et hépatique était normale
- La protéinurie des 24 heures était positive à 2,8 g /24h
- la chaîne légère de Bences- Jones était détectée
- Il existait une hyper gammaglobulinémie type Ig A à 29 g/l à l'électrophorèse des protides.
- L'immunoélectrophorèse et l'immunofixation retrouvaient des traces de chaînes légères Kappa dans le sérum

Au myélogramme, la moelle était très riche, envahie par environ 40% plasmocytes de taille moyenne, parfois nucléolés.

### ❖ **Sur le plan radiologique :**

La radiographie de tout le squelette osseux comportant une radiographie du crâne face et profil, grill costal, deux membres supérieurs et inférieurs ainsi que celle du bassin ne montraient pas d'images lytiques.

Le diagnostic de myélome multiple stade I de Durie et salmon avec un « International prognostic Index groupe I » a donc été porté devant :

- L'infiltration de la moelle osseuse par les plasmocytes à 30%
- Une hémoglobine à 11 g/dl
- Une calcémie à 85mg/l
- Un pic monoclonal à Ig A à 29 g/l
- $\beta_2$  microglobuline à 3mg/l et une albuminémie à 40 g/l

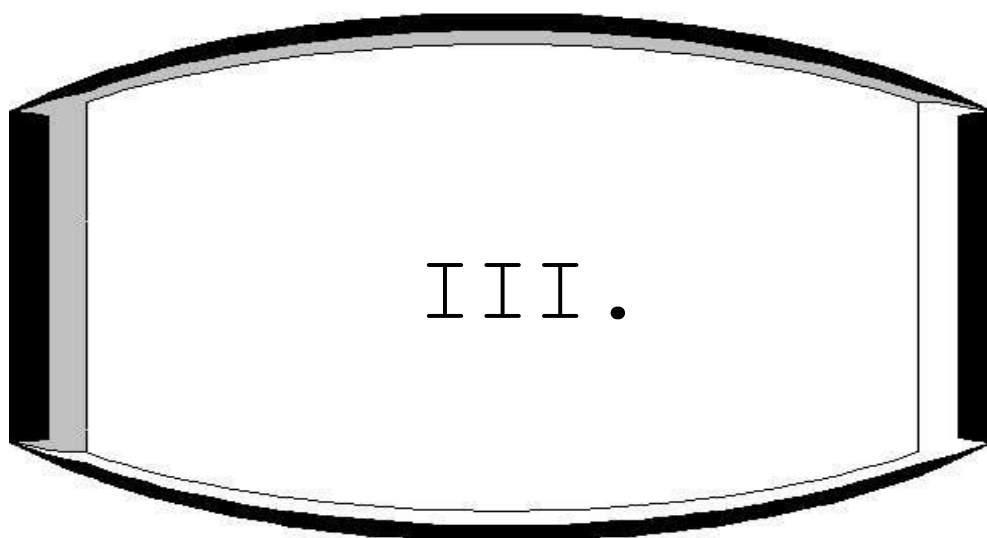
### ❖ **Sur le plan thérapeutique :**

Un traitement selon le protocole d'Alexanian mensuel a été décidé, associant les drogues suivantes : Melphalan per os à 8 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 4 jours et la prednisone à 60mg/m<sup>2</sup> également pendant 4 jours.

### ❖ Evolution :

Au bout de 13 mois de traitement, une rémission complète a été obtenue avec normalisation du taux des gammaglobulines.

Le suivi à 8 ans du diagnostic du myélome objectivait une patiente en bon état général, sans signe d'évolutivité des deux maladies.



## **III.1 RAPPELS SUR LE LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE**

### **III.1.A. Epidémiologie :**

L'incidence du lupus dans la population générale, est estimée selon les auteurs entre 1 et 10 nouveaux cas par an et par 100 000 habitants<sup>[1]</sup>.

Sa prévalence selon les études, est de 15 à 200 par 100 000 habitants<sup>[11,12]</sup>. La maladie affecte préférentiellement les femmes (90% des cas) adultes, jeunes, en période d'activité génitale, avec un âge moyen estimé à 29 ans<sup>[13]</sup>. Cependant, l'incidence masculine reste élevée dans les tranches d'âge avancées. Une forme familiale n'est retrouvée que dans 5 à 10% des cas<sup>[14]</sup>.

Au Maroc, l'incidence et la prévalence du lupus systémique sont difficiles à préciser en l'absence d'un registre épidémiologique national.

### **III.1.B. Physiopathologie : [15,16,17,18,19]**

La physiopathologie du lupus érythémateux systémique, reste un puzzle dont plusieurs pièces manquent encore. Elle est caractérisée, par la production de multiples auto-anticorps dirigés contre les constituants du noyau, tels que les anti-DNA natifs ou les anti-Sm, pour ne citer que les auto-anticorps les plus spécifiques de la maladie.

Il a été prouvé, que les facteurs immunologiques et génétiques, occupaient une place prépondérante dans le déclenchement du lupus. Des études menées dans les années 1980–1990 attestaient de la position centrale du système immunitaire spécifique (lymphocytes T CD4+ et lymphocytes B), dans les dysfonctionnements en cause. Depuis quelques années, la tendance s'oriente vers une plus grande implication du système immunitaire inné, grâce à la meilleure compréhension du rôle de certaines cellules et de leurs récepteurs (notamment : les cellules dendritiques et les récepteurs TLR : Toll-Like Receptor)<sup>[15]</sup>. (Figure 4)

Un « excès d'apoptose », est évoqué parmi les mécanismes physiopathologiques incriminés, dans le déclenchement du lupus. Il représenterait, la première étape dans la cascade des phénomènes décrits, entraînant dans son sillage, l'ensemble des dysfonctionnements immunitaires rapportés. L'apoptose, phénomène indispensable à l'homéostasie de l'organisme, désigne l'ensemble des étapes aboutissant à la destruction cellulaire. Celle-ci ferait intervenir les cellules phagocytaires, sans diffusion des éléments intra cytoplasmiques, se déroulant ainsi sans induction inflammatoire, contrairement aux phénomènes de nécrose.

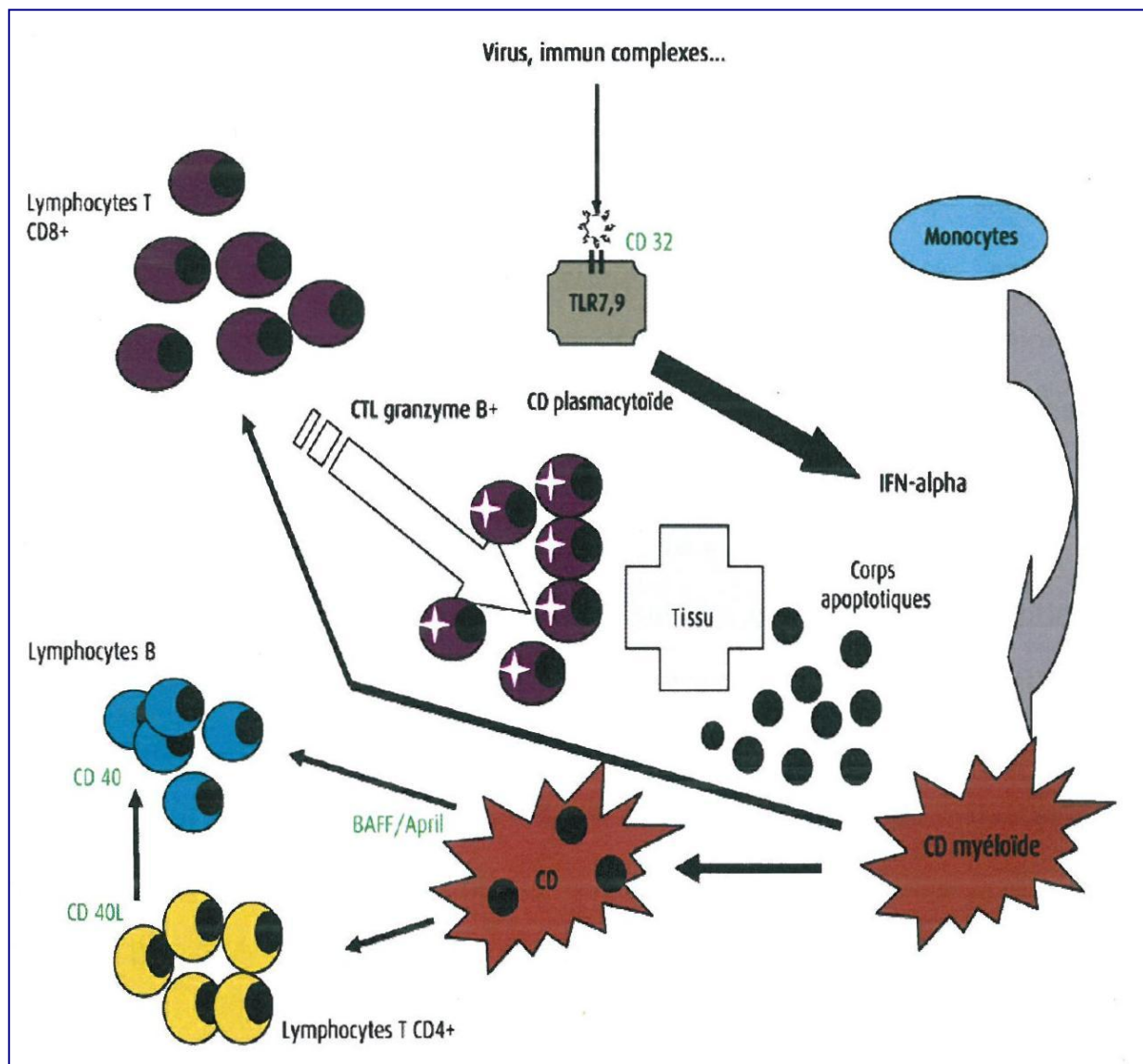


Figure 4 : Modèle permettant de replacer les différents acteurs cellulaires dans la physiopathologie du lupus érythémateux systémique.

CD : cellule dendritique ; CTL : lymphocyte T cytotoxique ; IFN-alpha : interféron alpha; TLR : Toll-Like Receptor.

Dans la maladie lupique, l'apoptose est accompagnée d'une libération abondante d'auto-antigènes nucléaires, qui constituent la cible des auto-anticorps<sup>[15,16]</sup>. Certains de ces auto-antigènes, pourraient subir des modifications lors du processus d'apoptose (clivage par les caspases, oxydation par les radicaux libres et les dérivés du NO, phosphorylation par les kinases, entre autres) entraînant ainsi des changements des protéines du « soi ». Ce phénomène aurait pour conséquence une perte de tolérance du système immunitaire vis-à-vis des antigènes du « soi ».

D'autres antigènes, seraient exprimés, à la surface des cellules apoptotiques, entraînant la destruction rapide de ces dernières par fixation de l'anticorps correspondant. C'est le cas des kératinocytes et des myeloblastes du myocarde, qui fixent le « La » et le « Ro », mais aussi des hépatocytes et des neurones qui se lient au P-ribosome, pour ne citer que ces deux exemples. (Tableau I)

**Tableau I : Principaux antigènes dans les vésicules d'apoptose**

<i>Antigènes subissant une fragmentation</i>	<i>Antigènes non fragmentés</i>
-Poly-ADP (Ribose) polymérase (PARP)	-P70 / 80 Ku
	-Pm Scl
-Histones H1	-Fibrillarine
-U1 70KD RNP	-H2B
-Lamine B	-P80 Coiline
-NuMa	-PCNA
-ADN Topo-isomérase I, II	-CENP A, B,C
-NOR 90 / UBF	-P-Ribosome
-ARN Hélicase A	-SSA/Ro, SSB/La
-P460 ADN dépendante protéine kinase	-Sm
	-JO1
	-Mitochondries

---

Lors de l'opsonisation physiologique, différentes molécules seraient impliquées, il s'agit notamment des éléments du complément C2, C4 et C1q, et la C-Réactive Protéine, entre autres. Les cellules opsonisées, fixeraient les récepteurs spécifiques des macrophages et des cellules dendritiques immatures, entraînant une réaction de type non inflammatoire avec production de cytokines de type IL 10 (interleukine 10) ou TGF  $\beta$  (T growth factor).

L'excès d'apoptose, décrit dans la physiopathologie du lupus, serait à l'origine d'un défaut de clairance des corps apoptotiques, par déséquilibre de la balance corps apoptotiques-opsonines (anticorps et fragments du complément). Cette hypothèse serait illustrée par de nombreuses observations cliniques, objectivant une fréquence accrue, de lupus érythémateux, chez des patients porteurs d'un déficit congénital en fractions du complément, mais aussi par l'absence d'augmentation de la C-Réactive protéine lors des poussées lupiques<sup>[17]</sup>.

Ce « déficit en opsonine » ainsi décrit, serait à l'origine de la déviation de la voie d'élimination des cellules apoptotiques, vers une autre voie de phagocytose, aboutissant à une réaction inflammatoire avec production d'IL 1 (Interleukine 1), TNF  $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor) et IL 12 (Interleukine 12). Cette voie passerait, vraisemblablement via la présentation de ces corps apoptotiques par des cellules présentatrices d'antigènes (Antigen-Presenting Cells APC), telles que les cellules dendritiques par exemple.

Ces cellules, représenteraient des éléments clés de l'interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Présentes dans tous les tissus de l'organisme, en dehors de l'œil et du testicule, les cellules dendritiques, seraient dotées d'une capacité unique, à déclencher une réaction immune primaire, en activant les lymphocytes T naïfs.

Schématiquement, on distingue selon l'évolution de ces cellules dendritiques, un contingent de cellules matures, et un autre de cellules immatures :

Les cellules dendritiques immatures, logées dans les différents tissus de l'organisme, auraient pour rôle principal, la capture d'antigènes. Cependant, leur capacité de présentation des antigènes, serait minime.

Les cellules dendritiques matures, retrouvées principalement dans les organes lymphoïdes secondaires, seraient des cellules présentatrices d'antigènes (Antigen-Presenting Cells APC). Elles disposeraient cependant, d'un système de capture antigénique minimal.

Par ailleurs, il existe dans le sang périphérique trois précurseurs des cellules dendritiques (pCD) : Les précurseurs lymphoïdes, les précurseurs myéloïdes et les monocytes qui seraient les plus abondants.

En règle générale, les monocytes, seraient incapables d'induire, une réponse immune primaire, en l'absence de différenciation en cellules dendritiques. Cependant, chez les patients atteints de lupus, deux phénomènes sont à suggérer :

- (i) D'une part, que les monocytes pourraient, se comporter comme des cellules dendritiques.
- (ii) D'autre part, que l'interféron alpha, retrouvé en grande quantité dans le sérum des patients lupiques, serait fortement impliqué, dans la différenciation des monocytes, en cellules présentatrices d'antigènes professionnelles, notamment en cellules dendritiques matures. La quantité circulante d'Interféron alpha serait, de ce fait, corrélée à l'activité de la maladie.

Pour initier une réponse immune primaire, le système immunitaire inné fait intervenir trois types de récepteurs portés par les phagocytes :

- (i) Les opsonines
- (ii) Les récepteurs de reconnaissance des motifs endocytiques
- (iii) Les récepteurs de reconnaissance des molécules de signalisation, ou plus particulièrement la famille des Toll-Like Recepteurs TLR.

Ces derniers, présents à la surface des cellules dendritiques, interviennent sous l'action d'antigènes modifiés par certaines enzymes effectrices de l'apoptose, de type protéines endogènes (RNPs), ou de type ADN par exemple. Il s'en suit une différenciation des cellules dendritiques immatures, en cellules dendritiques présentatrices d'antigène professionnelles de type II, (porteuses de molécules HLA de classe II et de récepteur de chemokine CCR7).

Dix récepteurs TLR décrits seraient sensibles à certains résidus ou motifs microbiens appelés PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), tels que les lipopolysaccharides (LPS) pour TLR4 ou l'ARN double brin ou simple brin (TLR 3 et TLR 7)<sup>[18]</sup>.

Par opposition à l'activation par les PAMPs, ligands des TLR, il existe des motifs moléculaires dits DAMPs (death-associated molecular patterns), ligands de récepteurs différents des TLR tels que le récepteur CR3 du complément ou le PSR (Phosphatidyl-Serine Receptor). Sous l'action des DAMPs, les cellules dendritiques immatures, vont évoluer vers les cellules dendritiques de type II (ne présentant pas une hyperexpression des molécules HLA de classe II)<sup>[18]</sup>.

Physiologiquement, les phénomènes d'apoptose, stimulent les DAMPs, et la maturation des cellules dendritiques se fait vers le type II, aboutissant à l'absence de réactivité immunologique, et de réaction inflammatoire. L'incapacité des lupiques, à se débarrasser des cellules apoptotiques, entraînerait un déséquilibre entre la voie des DAMPs insuffisante et la voie des PAMPs, en faveur de cette dernière<sup>[19]</sup>.

Dès que le matériel nucléaire du « soi » est phagocyté par ces cellules dendritiques, celles-ci le présenteraient aux répertoires T et B auto-réactifs inaugurant ainsi l'étape suivante.

Chez les patients lupiques, les lymphocytes B, seraient dotés d'une capacité intrinsèque, à sécréter de façon augmentée les anticorps, expliquant ainsi, la classique hypergammaglobulinémie polyclonale, retrouvée au cours de la maladie<sup>[20]</sup>. Des études de modèles animaux murins, extrapolées à l'espèce humaine, auraient montré, que la plupart des lymphocytes B auto-

réactifs, étaient éliminés durant le développement de la moelle osseuse. Il apparaîtrait néanmoins, que l'élimination des lymphocytes B auto-réactifs chez les lupiques, ne se fasse pas de manière normale. Ceci est d'autant plus vrai qu'ils pourraient être retrouvés, en période de rémission, confirmant ainsi l'importance de la dérégulation des clones B, dès le stade de contrôle précoce des lymphocytes B matures.

A côté de cette hyperactivation lymphocytaire B, les études du répertoire des TCR (Récepteurs T), auraient permis de détecter la présence précoce de clones T, reconnaissant les nucléosomes. Ces clones T auto-réactifs, porteraient une charge électrique élevée, susceptible d'interagir avec des antigènes à charge opposée, tels que l'ADN ou les nucléosomes. Ceci dit, l'implication directe d'anomalies des lymphocytes T, reste hypothétique en l'absence de preuves formelles<sup>[15]</sup>.

De cette analyse sommaire des différents éléments physiopathologiques impliqués dans les poussées lupiques, il ressort que l' « excès d'apoptose », serait le *primum movens*, dans le déclenchement de la maladie. Il serait vraisemblablement sous la dépendance de facteurs variés génétiques, endocriniens et environnementaux. (Tableaux II et III)

---

**Tableau II : Gènes intervenant dans les manifestations clinico-biologiques au cours du lupus**

---

Manifestations	Locus	région chromosomique
Neuro-psychiatrique	SLEB3	4p16
Anti-ADN natif	SLED1	19p13.2
	SLED2	18q21.1
Anémie hémolytique	SLEH1	11q14
Anticorps anti-nucléolaires	SLEH1	11q14
Glomérulonephrite	SLEN1	10q22.3
	SLEN2	2q34-35
	SLEN3	11p15.6
Polyarthrite	SLER1	5p15.3
Vitiligo	SLEV1	17p13
Thrombopénie		1q22-23
		11p13

---

**Tableau III : Principaux facteurs environnementaux et médicamenteux incriminés dans le déclenchement du lupus**

---

Facteurs environnementaux	Facteurs médicamenteux
-Hydrazines (colorants)	-Hydralazine
-Tartrazine (colorants)	-Procaïnamide
-Teintures capillaires (?)	-Quinidiques
-Produits chimiques utilisés pour la confection des ordinateurs	-Isoniazide
-Silice (Quartz)	-Minocycline
-Paraffine / Silicone (?)	-Acebutolol
-Mercure	-Sulfasalazine
-Cadmium	-D-Pénicillamine
-Or	-Carbamazépine
-L-Canavanine (Luzerne)	-Chlorpromazine
	-Interféron alpha
	-Anti-TNF $\alpha$

---

### **III.1.C. Diagnostic :**

Le diagnostic du lupus, se base principalement sur une anamnèse et, un examen clinique approfondi, supporté ensuite par des examens complémentaires ciblés.

Le Collège Américain de Rhumatologie (ACR), a élaboré les premiers critères en 1971, revus en 1982<sup>[21]</sup> et réactualisés en 1997<sup>[22]</sup>. Au moins quatre parmi les onze critères clinico-biologiques retenus par l'ACR, doivent être présents, soit simultanément de façon successive, pour retenir le diagnostic de LES, avec une sensibilité et une spécificité de 96%. (Tableau IV)

Ces critères, n'ont donc pas pour objectif principal de poser le diagnostic, mais ils participent à la classification des patients, et à leur répartition dans des groupes symptomatiques homogènes. Ceci dit, une analyse basée sur ces différents critères valables pour une cohorte, peut donc ne pas s'appliquer à un patient donné, et le sens clinique du médecin, ainsi que son expérience, doivent toujours prévaloir.

***Tableau IV : Critères de classification du lupus systémique de l'American Collège of Rheumatology***

---

1. Rash malaire
  2. Lupus discoïde
  3. Photosensibilité
  4. Ulcérations orales ou nasopharyngées
  5. Arthrite non érosive touchant au moins deux articulations périphériques
  6. Pleurésie ou péricardite
  7. Protéinurie > 0,5 g/24h ou cylindrurie
  8. Convulsions ou psychose
  9. Anémie hémolytique  
ou  
Leucopénie < 4 000/ul constatée à 2 reprises  
Lymphopénie < 1 500/ul constatée à 2 reprises  
Thrombopénie < 100 000/ul en l'absence de médicaments cytopéniants
  10. Anticorps anti-ADN natif ou Anticorps anti-Sm  
Sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises à 6 mois, ou anti-coagulant circulant de type lupique ou anticorps anticardiopine (IgG ou IgM)
  11. Titre anormal de facteurs antinucléaires en l'absence de médicaments inducteurs
-

### **III.1.C.1. Manifestations cliniques du lupus systémique :**

En raison de la variabilité des manifestations cliniques, on ne peut décrire une forme type du lupus. Les atteintes viscérales, peuvent toutes révéler la maladie. Elles s'associent lors des poussées, à des signes généraux, tels que la fièvre, l'asthénie ou l'amaigrissement.

Fréquentes dans 80 % des cas, les manifestations dermatologiques, sont souvent rencontrées au cours du lupus érythémateux systémique<sup>[22]</sup>. La liste des atteintes cutanées, est exhaustive. Les principales manifestations cutanées, sont résumées dans le tableau V. Les manifestations articulaires, quant à elles, sont souvent inaugurales, figurant volontiers au tableau initial. Typiquement, il s'agit de polyarthralgies fébriles, symétriques, touchant les petites articulations, non déformantes et non destructives.

L'atteinte rénale, occupe une place importante, avec des conséquences pronostiques majeures. Elle se voit dans 35 à 55 %, survenant en règle, dans les premières années d'évolution. Une ponction biopsie rénale, doit être réalisée de principe devant toute protéinurie supérieure à 0,3g/24 h. Elle s'acharnera à retrouver des lésions histologiques, généralement regroupées en six classes, selon la classification des néphropathies lupiques proposée par l'organisation mondiale de la santé (Tableau VI)<sup>[23]</sup>.

***Tableau V : Fréquence des atteintes cutanées selon Dubois***

---

Atteinte	Fréquence (%)
Rash malaire, éruption, érythème	57,5
Photosensibilité	32,7
Lésions discoïdes chroniques	28,6
Alopécie non cicatricielle	21,3
Pétéchie, ecchymose, purpura, vascularites	19,8
Lésions maculo –papuleuses aspécifiques	19
Raynaud	18,4
Conjonctivite	10
Lésions maculo –papuleuses, zones exposées	9,1
Lésions muqueuses	9,1
Hyperpigmentation diffuse	8,4
urticaire	6,9

---

---

**Tableau VI : Classification de l'OMS des glomérulopathies lupiques**

---

<i>Classe</i>	<i>Histologie</i>
<b>I</b>	<b>Glomérule normal en microscopie optique</b>
<i>A</i>	<i>Normal (par toutes les techniques)</i>
<i>B</i>	<i>Normal en microscopie optique, mais dépôts en immunofluorescence ou microscopie électronique</i>
<b>II</b>	<b>Glomérulonéphrite mésangiale pure</b>
<i>A</i>	<i>Epaississement mésangial et/ou hypercellularité légère</i>
<i>B</i>	<i>Hypercellularité modérée</i>
<b>III</b>	<b>Glomérulonéphrite segmentaire et focale (associée à des altérations mésangiales légères ou modérées)</b>
<i>A</i>	<i>Lésions nécrosantes actives</i>
<i>B</i>	<i>Lésions nécrosantes actives + sclérose</i>
<i>C</i>	<i>Sclérose</i>
<b>IV</b>	<b>Glomérulonéphrite proliférative diffuse</b>
<i>A</i>	<i>Pure sans lésions segmentaires</i>
<i>B</i>	<i>Lésions nécrosantes actives</i>
<i>C</i>	<i>Lésions nécrosantes actives + sclérose</i>
<i>D</i>	<i>Sclérose</i>
<b>V</b>	<b>Glomérulonéphrite extramembraneuse</b>
<i>A</i>	<i>Pure</i>
<i>B</i>	<i>Associée à II (A ou B)</i>
<b>VI</b>	<b>Glomérulonéphrite avec sclérose avancée</b>

---

Le système nerveux central, n'est pas épargné par la maladie dans 20 à 30 % des cas. Parmi les manifestations neurologiques, on retrouve: des crises comitiales, des accidents vasculaires cérébraux souvent ischémiques, des neuropathies atteignant les paires crâniennes, la méningite lymphocytaire aseptique, la migraine et plus rarement l'atteinte médullaire.

Par ailleurs, les troubles psychiques sont fréquents. Le danger réside dans le risque suicidaire non négligeable qu'ils pourraient comporter.

Les manifestations cardiaques décrites au cours du lupus, sont en rapport avec l'atteinte des trois tuniques. En effet, il peut s'agir soit d'une péricardite (30 % des cas), d'une insuffisance cardiaque congestive avec des troubles du rythme, ou de la conduction traduisant l'atteinte myocardique ou encore une endocardite de Libman– Sacks<sup>[24]</sup>.

L'atteinte respiratoire peut être soit pulmonaire ou pleurale. Habituellement, Les pleurésies lupiques (30%) sont uni-bilatérales, exsudatives, lymphocytaires et très corticosensibles<sup>[25]</sup>.

Enfin, les manifestations vasculaires, ne sont pas rares. Parmi elles, on évoquera l'hypertension artérielle, qui constitue la complication la plus fréquente du lupus systémique. Par ailleurs, les thromboses veineuses ou artérielles, sont souvent retrouvées, lorsque le lupus s'accompagne d'un syndrome des anticorps anti-phospholipides<sup>[26]</sup>.

La liste des organes atteints lors de cette maladie de système, est encore longue, et d'autres manifestations ont également été rapportées. Nous citerons à titre indicatif : les adénopathies, la pancréatite, la perforation intestinale, l'hépatomégalie ainsi que l'atteinte oculaire<sup>[6]</sup>.

### **III.1.C.2. Manifestations biologiques du lupus systémique :**

Dans le cadre des manifestations immunologiques, des examens biologiques, sont indispensables au diagnostic de lupus, permettant ainsi de conforter les données de la clinique. Certains, ont une valeur prédictive des poussées ou permettant d'apprécier l'évolutivité de l'affection. La vitesse de sédimentation est quasi-constamment élevée, avec une discordance notable avec le taux de la C-Réactive Protéine, qui reste bas en dehors des épisodes infectieux. Une hypoalbuminémie est très fréquente, et dans les trois-quarts des cas, on retrouve une hyper gammaglobulinémie polyclonale.

Concernant les anomalies immunologiques proprement dites, la recherche de facteurs anti-nucléaires, est positive dans la presque totalité des observations. Ils sont dépistés par immunofluorescence indirecte sur noyaux (cellules HEP2). La méthode est simple et permet de préciser le taux d'anticorps. La fluorescence est le plus souvent homogène, parfois mouchetée ou périphérique, plus rarement nucléolaire. Environ 5 % des observations de lupus n'ont pas de facteurs anti-nucléaires, et sont alors en général associées à des anticorps anti-antigène nucléaires solubles, (anti-

ECT) de type anti-RO/SSA. La recherche des cellules lupiques (cellules LE), est abandonnée actuellement. Des anticorps anti-ADN natifs, sont retrouvés dans 80 à 90 % des cas de lupus évolutif, surtout quand l'atteinte rénale est avérée. La fluctuation de ces taux d'anti-ADN (et des fractions du complément) est corrélée en général avec les manifestations cliniques. Notons que les anticorps anti-ADN dénaturés, sont souvent observés, mais manquent de spécificité, de même que les anticorps anti-histones.

Dans 5 à 10% des cas, on peut mettre en évidence chez la race noire, des anticorps anti-Sm (complexe ribo nucléo protéique nucléaire). Ces anticorps présentent l'avantage d'être très spécifiques de la maladie mais leur sensibilité resterait faible.

L'hypocomplémentémie, est un bon signe d'activité du lupus, surtout lorsqu'elle s'associe à une élévation du titre de l'anti-ADN. Par ailleurs, parmi les anomalies biologiques, on note la " fausse sérologie syphilitique " qui s'associe en règle générale avec la présence d'anticorps anti-prothrombinase et surtout d'anticorps anti-cardiolipide détectés en ELISA. Ces anticorps peuvent être présents même en l'absence de manifestations cliniques d'un syndrome des anti-phospholipides<sup>[6]</sup>.

### **III.1.D. Traitement :**

Sur le plan thérapeutique, les modalités sont à adapter, selon la gravité de la maladie. Le lupus quiescent relèvera d'une simple surveillance. Le traitement des formes mineures repose sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antimalariques de synthèse. Alors que les formes viscérales, nécessitent elles, l'utilisation de la corticothérapie. La Prednisone, est la molécule de référence. Schématiquement, la posologie employée est de 1 mg/kg/j dans les formes graves (glomérulonéphrite proliférative diffuse, anémie hémolytique) et de 0,5 mg/kg/j dans les séries. Les « assauts cortisoniques » sont eux, réservés aux poussées graves notamment rénales et neurologiques.

Etant donné le risque infectieux à court terme, et néoplasique à long terme, la prescription des immunosuppresseurs, doit être faite avec discernement. Le Cyclophosphamide en bolus est indiqué, en cas de néphropathie glomérulaire myéloproliférative de classe III ou IV de l'OMS. Le Mycophénolate mophétil aurait une efficacité comparable, à cet agent alkylant, avec des risques moindres de stérilité notamment. Actuellement, le Rituximab anticorps chimérique anti-CD20, représente l'espoir thérapeutique, dans les formes de LES sévères et réfractaires aux traitements conventionnels<sup>[27]</sup>.

## **III-2. ASSOCIATION LUPUS ET CANCER**

La meilleure connaissance de la pathogénie du lupus, et le développement de nouveaux outils thérapeutiques, ont permis de révolutionner la prise en charge, de cette maladie auto-immune. En effet, dans les années 1950, une fois le diagnostic posé, la survie à 5 ans se limitait à seulement la moitié des patients<sup>[28]</sup>. Actuellement, et grâce au diagnostic précoce de la maladie, et aux nouvelles thérapeutiques, la survie globale est estimée à environ 80 % voire 90 % à 10 ans<sup>[28]</sup>. Ceci étant dit, cette amélioration de la survie se serait faite, au prix d'une augmentation de la fréquence des néoplasies. En effet, la prévalence des cancers dans le LES, serait située entre 2,5 et 13,8%<sup>[29,30]</sup>. Différentes tumeurs solides, développées à long terme, au cours du lupus ont été rapportées dans les différentes séries de la littérature. Nous citons à titre indicatif : le cancer du poumon, celui du sein, les cancers digestifs, l'adénocarcinome de la prostate et les néoplasmes gynécologiques<sup>[10,30,31,32]</sup>. Le cancer de la vessie, quant à lui, a été le plus souvent, rencontré chez des patientes traitées, par les immunosuppresseurs, notamment le Cyclophosphamide<sup>[33]</sup>. En effet, Celui-ci serait à l'origine d'une cystite hémorragique, chez 15 % des sujets constituant un lit propice, pour le développement d'une métaplasie vésicale

pré-épithéliomateuse, qui concoure à l'installation de néoplasies vésicales. Ce risque serait bien moindre, lorsque le Cyclophosphamide, est utilisé en bolus intraveineux, accompagnés d'un protocole efficient d'hydratation. L'utilisation du Mycophénolate mofétil, aurait l'avantage d'un moindre risque de néoplasies vésicales [6].

Concernant le carcinome épidermoïde cutané, Il serait selon Dabaski, en rapport avec la présence de lésions discoïdes cutanées lupiques<sup>[32]</sup>.

La fréquence élevée, de cancer du col utérin, chez les lupiques par rapport à la population générale, serait favorisée par les dysplasies et les infections à papillomavirus <sup>[34]</sup>.

Bernatsky et al<sup>[35]</sup>, ont évalué le risque de cancer, chez les patients atteints de lupus, dans une étude de cohorte, incluant 9 547 patients recrutés dans 23 centres internationaux, avec un suivi médian de 8 ans. Dans cette étude, 431 cas de cancer ont été recensés, suggérant ainsi qu'il existe un risque accru d'apparition d'un cancer chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique.

En effet, le standard international ratio, est respectivement de 1.37 et 2.60 pour le cancer du poumon et le cancer hépatobiliaire<sup>[35]</sup>.

Par ailleurs, une étude épidémiologique Danoise, portant sur 1585 cas de lupus, réalisée par Mellemkjer L. et al<sup>[36]</sup>, aurait confirmé, l'augmentation du risque de survenue du cancer du poumon, chez les lupiques, par rapport à l'ensemble de la population, avec un risque relatif estimé à 1,9. Le risque relatif à la survenue des cancers de la vulve et vagin, chez les lupiques par rapports à la population générale, serait selon cette même source chiffré à 5,7. Enfin, les patients atteints de lupus auraient 8 fois plus de risque de développer un cancer du foie<sup>[35]</sup>. (Tableau VII)

Les rôles respectifs du terrain lupique, et de la thérapeutique instaurée, restent encore à ce jour discutés. De l'avis de multiples auteurs, plusieurs sarcomes surviendraient en dehors de tout traitement immunosuppresseur : ce serait le cas 17 fois sur 18 selon Lewis RB et al<sup>[34]</sup>, qui ont traité une série de 484 de patients atteints de LES. Canoso JJ et al<sup>[37]</sup>, sur une série de 70 patients lupiques, ont rapporté 8 sarcomes, dont 6 n'étaient en rapport avec aucun traitement immunosuppresseur. Néanmoins, il est fréquemment suggéré, que les sarcomes cérébraux, soient le plus souvent rencontrés chez des transplantés du rein soumis à des traitements immunosuppresseurs.

**Tableau VII : Nombre de cas cancer observés et attendus avec le ratio d'incidence standardisé (SIR) et l'intervalle de confiance (95%)\* [35].**

Cancer	Nombre observé	Nombre attendu	SIR	95 % CI †
Total cancer	431	37.3		1.05– 1.27
<i>Hémopathies</i>				
Tous types‡	67	24.4	2.75	2.13–3.49
LMNH	42	11.5	3.64	2.63–4.93
Maladie de Hodgkin	5	2.1	2.36	0.75–5.51
Leucémie	7	3.7	1.89	0.76–3.88
<i>Cancers gynécologiques</i>				
Sein	73	96.1	0.76	0.60– 0.95
Ovaire	9	14.5	0.62	0.28– 1.18
Col utérin	14	11.1	1.26	0.69–2.11
Vagin	2	0.4	4.91	0.49–17.69
Vulve	2	1.3	1.6	0,16–5.76
Utérus	6	16.9	0.36	0,13–0.78
<i>Autres tumeurs solides</i>				
Poumon	62	45.3	1.37	1.05–1.76
Hépatobiliaire	10	3.8	2.60	1.25–4.78
Pancréas	7	7.6	0.93	0.37–1.91
Estomac	9	8.4	1.07	0.49–2.03
Colorectal	40	39.5	1.01	0.72–1.38
Thyroïde	9	6.2	1.45	0.66–2.76
Vessie	13	10.5	1.23	0.66–2.11
Prostate	8	11.1	0.72	0.31–1.43
Mélanome	9	9.3	0.97	0.44–1.84

\*Etudes réalisée avec la participation de 23 centres spécialisés d'Europe, d'Asie et d'Amérique. Le total des patients était de 9 547 recrutés entre 1958 et 2000.

En plu des chiffres ci-dessus : 21 cancers cutanés (autres que le mélanome), 18 d'origine inconnue, 15 de la tête et du cou, 12 cancers du rein, 7 du système nerveux central, 5 cancers de l'œsophage et 3 du larynx.

‡ Comprend 7 myélome multiple et 6 autres lymphomes non précisés

Les mécanismes favorisant l'apparition d'un cancer, au cours du lupus érythémateux systémique, ne sont pas bien élucidés. Cependant, quatre hypothèses très peu étayées, ont été avancées sur les liens pathogéniques, entre cette maladie auto-immune et les tumeurs solides :

- (i) L'existence d'un processus inflammatoire chronique associé à une dérégulation du système immunitaire
- (ii) Les effets secondaires oncogéniques des immunosuppresseurs
- (iii) L'existence d'un phénomène paranéoplasique
- (iv) L'existence d'une longue phase de prolifération locale et de processus de réparation notamment dans le LES<sup>[38]</sup>.

### **III-3. ASSOCIATION LUPUS ET HEMOPATHIE**

Plusieurs associations de syndromes lymphoprolifératifs, ont été rapportées chez des patients, ayant une forme, mineure ou sévère de lupus érythémateux systémique. Il s'agit notamment des cas de lupus discoïde et de lupus érythémateux subaigu<sup>[10,39,36,40]</sup>.

Les lymphomes hodgkiniens sont très rares au cours de cette maladie auto-immune. Seulement, une vingtaine de cas ont été décrits dans la littérature<sup>[40,41,42,43,44]</sup>. Cependant, le lymphome non hodgkinien reste l'hémopathie la plus rencontrée<sup>[10,45,46]</sup>.

Cette entité, serait plus fréquente chez les lupiques, que dans la population générale. Bernatsky S et ses collaborateurs<sup>[47]</sup>, ont publié une méta analyse faisant la synthèse de six études de cohortes dont l'objectif, était de calculer le risque de néoplasie chez les patients atteints de lupus. Concernant l'ensemble des hémopathies malignes, le risque était de 4,06. (Tableau VIII)

Pour les lymphomes malins non hodgkiniens, la maladie d'hodgkin et les leucémies, le risque était respectivement de 3,57 2,35 et 1,7. En comparaison avec la population générale, le risque de survenue d'une hémopathie maligne chez ces patients lupiques est de 60%<sup>[35]</sup>.

**Tableau VIII : Lupus et hémopathies**

<i>Auteur</i>	Nombre de patients	Suivi (an)	Toutes les hémopathies	SIR				
				LMNH	HD	L	MG	MM
Petterson <sup>[48]</sup>	205	21	-	44	-	-	-	-
Abu-Shakra <sup>[39]</sup>	724	24	4.1	5.4	-	3.1	4.1	-
Mellemkjer <sup>[36]</sup>	1585	15	-	5.2	3.8	2.0	-	1.4
Sultan <sup>[49]</sup>	276	20	-	17.8	-	-	-	-
Cibere <sup>[50]</sup>	297	10	4.9	7.0	12	0	-	-
Nived <sup>[51]</sup>	116	15	-	11.6	-	-	-	-
Zoma <sup>*[52]</sup>	1946	16	-	7.0	-	-	-	-
Bernatsky <sup>*[47]</sup>	-	-	4.1	3.6	2.3	1.7	-	-

HD: Maladie d'Hodgkin, L: Leucémie, MG: Macroglobulinémie,

MM: Myélome multiple, SIR: Standardized incidence ratio

\*Etudes présentées uniquement en abstract.

Ramsey–Goldman R. et al<sup>[53]</sup> , quant à eux, n'ont pas trouvé de corrélation, entre le risque de survenue un lymphome, et un terrain préexistant d'auto-immunité dans une cohorte de 616 patients lupiques.

Le lymphome surviendrait généralement, soit précocément : 7 mois après le début du lupus, ou tardivement : après neuf ans d'évolution. Les mécanismes pathogéniques, et les causes entraînant le développement de ces hémopathies, au cours du lupus érythémateux restent encore obscures et très débattues.

Certains auteurs, comme Silman AJ et al<sup>[54]</sup>, incriminent la prise des immunosuppresseurs dans le développement des lymphomes, d'autres notamment, Petterson T et al <sup>[48]</sup> et Mellemkjer L. et al<sup>[36]</sup>, écartent complètement cette éventualité.

Par ailleurs, devant l'association de lupus et de lymphome, il ne faut surtout pas omettre de rechercher, des antécédents familiaux. Ces deux maladies, auraient été signalées, dans une famille, ou plusieurs membres ont eu soit un lymphome soit un cancer solide, et ceci serait expliqué par la baisse de l'activité natural Killer (NK)<sup>[55]</sup>.

Malgré les énormes progrès, réalisés dans la compréhension de ces associations, incluant une maladie auto-immune, notamment le lupus et une hémopathie maligne, de nombreuses études sont vivement attendues afin de mieux éclaircir les mécanismes pathogéniques en cause.

## **III. 4. ASSOCIATION LUPUS ET MYELOME**

### **III.4.A. Lupus et gammopathie de signification indéterminée :**

La présence d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS Monoclonal gammopathy of undetermined significance), au cours du lupus, est loin d'être une situation exceptionnelle<sup>[56]</sup>. En effet, sa prévalence chez les patients lupiques, varie entre 2,2 et 3,3 %<sup>[57,58]</sup>.

Lors d'une étude descriptive statistique menée, par YM Ali<sup>[58]</sup>, à l'université de Toronto, une gammopathie monoclonale a été décelée chez 59 des 1 083 patients lupiques inclus, (soit 5.4%), grâce à la réalisation d'une électrophorèse des protides. La majorité des patients étaient caucasiens, et l'âge moyen lors du diagnostic avoisinait les 35 ans.

Concernant les types des gammopathies : 32 étaient de type Ig G, 14 de type Ig M, et 12 de type Ig A, alors que dans un seul cas, il s'agissait d'une gammopathie indéterminée. Aucun de ces patients n'a développé par la suite de myélome multiple avec un recul de cinq ans.

Bien que l'incidence des MGUS, chez les patients lupiques, soit augmentée par rapport à la population générale (5,4 % Vs. 1% à 3% selon l'âge), l'association de myélome multiple et LES reste inhabituelle<sup>[59]</sup>.

### **III.4.B. Lupus et myélome multiple :**

La première observation de l'association Lupus–Myélome multiple, date de 1974<sup>[37]</sup>, mais le caractère non fortuit de cette association a été pendant longtemps discuté.

Nous ne disposons depuis, que de petites séries sporadiques publiées<sup>[60]</sup>. En tout, dix sept cas ont été rapportés en plus des deux observations que nous présentons<sup>[60]</sup>. (Tableau IX)

Habituellement, le myélome multiple, survient à un âge dépassant la quatrième décade. Moins de 2% des cas seraient âgés de moins de 40 ans<sup>[61]</sup>. L'âge moyen des patients dont les observations ont été publiées était de 47 ans [Extrêmes : 42–76 ans].

Dans notre expérience, une de nos patientes n'avait que 35 ans lorsque le diagnostic de myélome multiple a été posé. A notre connaissance, il s'agirait de la première observation rapportant un âge de survenue aussi précoce. Quant à la deuxième patiente, elle a déclaré son myélome à un âge plus tardif, soit à 62 ans.

**Tableau IX : Lupus et myélome multiple** [60]

Auteurs	Age du LES	Age du MM	Délai diagnostic (Ans)	Type de MG	Traitement du MM	Traitement du LES	Evolution
<b>Canoso [37]</b>	21	42	MM 21 A. après LES			CS	Stable
<b>Jordan [ 62]</b>	35	52	MM 17 A. après LES	Ig G κ	L-phentalanine Moutarde+ CS	CS	Favorable
<b>Pehamberger [63]</b>	44	44	Simultané	Ig G	Endoxan+ MP		non spécifique
	59	63	MM 4 A. après LES	Indeterminé	Non précisé		Décès
<b>Powell [64]</b>	47	73	MM 26 A. après LES	Ig A κ	Non précisé		Décès
	68	68	Simultané	Ig G λ			Stable
	68	62	LES 4 A. après MM				Stable
<b>Butler [65]</b>	55	59	MM 4 A. après LES	Ig G κ	Non traité	CS + Imurel	Décès 3 mois après MM
<b>Solary [59]</b>	80	78	LES 2 A. après LES	Ig G κ	Melphalan + CS	CS	Décès :Embolie pulmonaire
<b>Sendogort [66]</b>	43	43	Simultané	Ig G κ			Rechute
<b>[67]</b>	61	69	MM 8 A. après LES	Ig G κ	Melphalan + CS	CS	Favorable
<b>Alfetra [68]</b>	36	50	MM 14 A. après LES	Ig A κ	Melphalan + CS + α2 Interferon	CS + Endoxan	Rechute
<b>Vaiopoulos [69]</b>	76	76	Simultané	Ig G κ	Melphalan + CS	Chloroquine+CS	Favorable
<b>Urbanka-Rys[70]</b>	38	45	MM 7 A. après lupus	Ig G κ	VAD	CS+Imurel Endoxan	Favorable

LES: lupus erythemateux systémique; MM myelome multiple; MG:Gammopathie monoclonale; CS: corticosteroide; Ig: immunoglobuline ; MP : methylprednisone

Les symptômes révélant le myélome multiple, seraient représentés essentiellement par des douleurs rachidiennes, une asthénie ou un syndrome anémique.

Dans notre expérience, la maladie de Kahler, s'est déclarée chez l'une des patientes, par l'installation de douleurs osseuses, alors que chez la seconde, une simple asthénie, constituait le motif de consultation, rendant difficile le diagnostic positif.

Ces éléments, devraient inciter les praticiens, à une plus grande vigilance, face à des symptômes aussi communs, apparus lors de la surveillance d'un patient lupique. Le moindre signe aussi anodin soit-il, devrait alarmer le clinicien. Malgré le fait, que le diagnostic de myélome multiple soit en général aisé, les symptômes, révélant cette hémopathie au cours du lupus, pourraient être trompeurs, parfois mis sur le compte d'une poussée lupique retardant ainsi le diagnostic.

Aucune règle, ne permettrait d'établir, une chronologie de l'apparition du myélome multiple au cours du lupus : il peut soit précéder le LES, apparaitre de façon concomitante, ou encore se développer à long terme chez des patients suivis pour lupus. Les observations rapportées par les différents auteurs indiquent que le myélome multiple surviendrait le plus souvent quelques années, après le diagnostic de lupus systémique. L'intervalle pourrait aller de 2 ans selon Solary E et al<sup>[59]</sup>, jusqu'à 21 ans selon Canoso JJ et al<sup>[37]</sup>, cependant Pehamberger H et al<sup>[63]</sup>, Sendagorta E et al<sup>[66]</sup>, et Vaiopoulos G et al<sup>[69]</sup>, ont rapporté le seul cas d'apparition simultanée de myélome multiple et LES.

Dans notre expérience, les deux patientes avaient déclaré la maladie de Kahler respectivement, sept et trois ans après le diagnostic du lupus.

La gammopathie monoclonale de type Ig G, serait la forme la plus souvent décrite, en association avec le lupus. Tel est le cas d'ailleurs, pour notre patiente âgée de 35 ans.

Quant à la deuxième observation, elle revêt la particularité de rapporter le cas d'une patiente ayant déclaré une maladie à Ig A k. Cette entité de la maladie de Kahler à Ig A, n'aurait été rapportée en association avec le lupus, que dans deux observations relatées respectivement par Alfetra A et Powell FC [68,64].

La découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéides chez un lupique devrait donc éveiller les soupçons, et pousser systématiquement à la recherche de la nature de cette gammopathie monoclonale.

Il peut s'agir soit d'un myélome multiple, d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée, d'un lymphome hodgkinien ou non hodgkinien, d'une leucémie lymphoïde chronique, d'un cancer ou d'une infection à VIH.

Sur le plan physiopathologique, il n'existe pas encore de cause concrète expliquant les mécanismes étiopathogéniques, intriqués dans ces deux maladies. Cependant, les hypothèses pathogéniques en cause dans cette association, seraient de trois ordres : génétiques, immunologiques et iatrogènes.

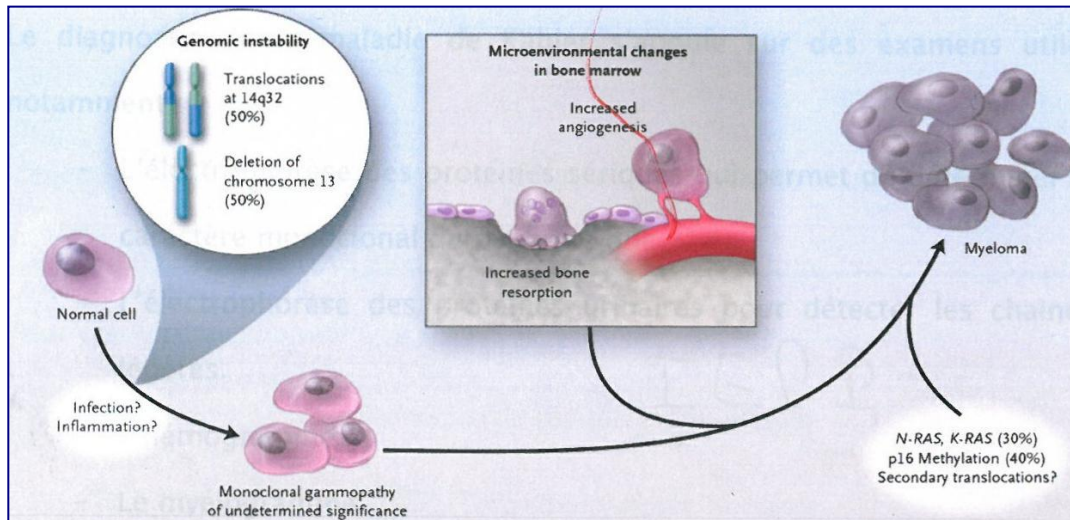
Landgren O. et al, avaient rapporté une augmentation significative du risque de myélome multiple (Odd Ratio : 2,66 ; 95 % Intervalle de confiance 1.12–6.32) chez les patients ayant une histoire familiale de Lupus érythémateux systémique<sup>[71]</sup>.

Quant au rôle des immunosuppresseurs dans l'oncogenèse, il n'a pas encore été bien établi.

Enfin, l'immunité, participerait vraisemblablement, dans les différents processus physiopathologiques du myélome.

Les anomalies de la lignée des lymphocytes B, concourraient visiblement à l'émergence du myélome. (Figure 5 : physiopathologie du myélome multiple)

Les cellules T, qui joueraient un rôle dans la modulation des lymphocytes B, pourraient, elles-mêmes présenter des anomalies, notamment une baisse des cellules T CD4+ et une augmentation des cellules T CD8+ et des cellules NK.



R.A. Kyle and S.V. Rajkumar. Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2004

Le développement de la maladie plasmocytaire résulte de la croissance non contrôlée d'un clone de plasmocytes produisant une immunoglobuline homogène détectable dans le sérum sous forme d'un pic monoclonal étroit. Il serait plus dû à un défaut d'apoptose des cellules mûres qu'à un excès de prolifération de précurseurs plasmocytaires. On distingue deux facteurs déterminant dans la régulation de l'apoptose des plasmocytes : L'interleukine 6 et une protéine mitochondriale de la famille BCL 2.<sup>[63]</sup>

L'interaction entre RANK-L exprimé à la surface des plasmocytes tumoraux et RANK à la surface des ostéoclastes, stimule la différenciation et l'activation ostéoclastique.

Facteurs génétiques :

Anomalies chromosomiques :

- L'hyperploïdie
- Monosomie 13 par perte d'un chromosome 13 serait un événement précoce définissant un sous groupe de MGUS de mauvais pronostic évoluant vers le myélome multiple

Translocations chromosomiques :

- Une translocation de la région 14q32 avec un gène partenaire impliqué dans la prolifération cellulaire serait détectée dans 50% des patients par la méthode FISH

Figure 5 : Physiopathologie du myélome multiple. <sup>[72]</sup>

Ainsi, la rupture de l'homéostasie, du système immunitaire, décrite au cours du lupus érythémateux systémique entrainerait une hyperactivation lymphocytaire B et T, et pourrait donc contribuer, à l'émergence d'un clone plasmocytaire, en réponse à une stimulation par des auto-antigènes.

Des progrès devraient, dans un avenir proche, permettre une meilleure connaissance des voies physiopathologiques, intriquées de ces deux maladies.

Le diagnostic de la maladie de Kahler, s'appuie sur des examens utiles notamment :

- L'électrophorèse des protéines sériques protides qui permet de déterminer le caractère monoclonal du pic protéique.
- l'immunoélectrophorèse des protides
- L'électrophorèse des protéines urinaires pour détecter les chaînes légères.
- L'hémogramme.
- Le myélogramme.
- L'étude de la fonction rénale.
- Les clichés du squelette osseux à la recherche de lésions lytiques afin de stadifier la maladie et d'en préciser le pronostic.[69,70]  
(Tableau X et XI)

---

***Tableau X : Critères diagnostiques du myélome multiple (Mayo Clinic)***

---

Tous ces trois critères doivent être retrouvés:

- Cellules plasmocytaires  $\geq 10\%$
- Présence de protéine monoclonale sérique et/ou urinaire  
and
- Preuves évidentes d'atteinte d'organes en rapport avec la  
prolifération plasmocytaire, particulièrement :

Hypercalcémie : Calcium sérique  $\geq 11.5$  mg/dl ou

Insuffisance rénale : Créatinine sérique  $> 1.73$   
mmol/l

Anémie : Normochrome, normocytaire avec un taux  
d'hémoglobine

inférieur de 2g/dl par rapport à la limite inférieure  
de la valeur

normale ou un taux d'hémoglobine  $<$   
10g/dl

lésions osseuses : lyse, ostéopénie sévère, ou fracture  
pathologique

---

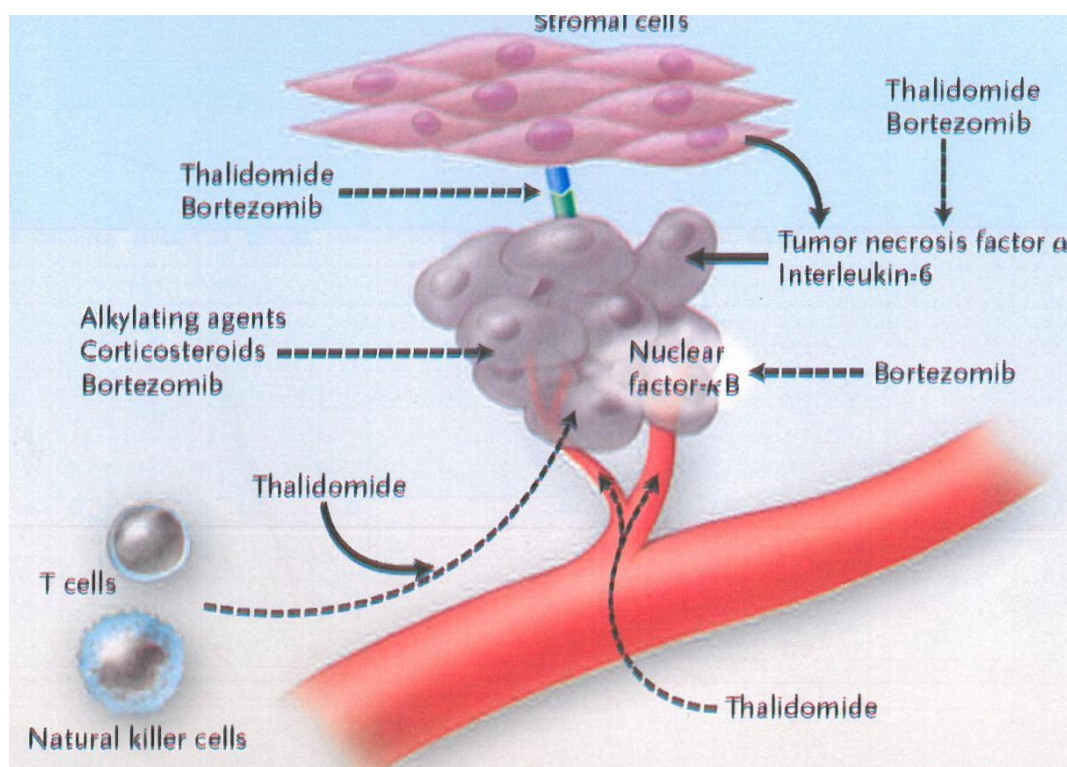
**Tableau XI : Stadification du myélome multiple**

<b>Durie–Salmon Staging System</b>	
<i>Stade</i>	<i>Caractéristiques</i>
Stade I	Tous les éléments suivants: -Une lésion osseuse au plus -Hémoglobine > 10 g/dl -Calcémie normale et Faible production de la protéine M
Stade II	Ne correspond pas aux stades I et III
Stade III	Un ou plusieurs des éléments suivants: -Lésions osseuses avancées, -Hémoglobine < 8,5 g/dl, Calcium élevé, ou -Production élevée de la protéine M
Sous-classification	
<i>A</i>	Créatinine sérique < 2 mg/dl
<i>B</i>	Créatinine sérique ≥ 2 mg/dl
<b>International Staging System</b>	
<i>Stade</i>	<i>Caractéristiques</i>
Stade I	β-2 microglobuline sérique < 3,5 mg/l et albumine ≥ 3,5 g/dl
Stade II	Ne correspond pas aux stades I et III
Stade III	β-2 microglobuline sérique > 5,5 mg/l

Le traitement du myélome multiple, associé au LES, n'est pas encore bien codifié<sup>[64]</sup>. Cette difficulté réside, d'une part, dans la rareté de cette association, et d'autre part, dans l'absence d'explications physiopathologiques communes claires.

Pour les patients de moins de 65 ans, ayant un myélome multiple et éligibles pour une intensification, la base du traitement, repose sur une chimiothérapie intensive à forte dose (Melphalan à 200 mg/m<sup>2</sup>), suivie d'une injection de cellules souches hématopoïétiques autologues. Ce protocole procurerait un taux important de rémissions complètes, et un prolongement de la survie<sup>[75]</sup>. Ce schéma, sera précédé d'une chimiothérapie d'induction, selon le protocole VAD, longtemps considéré comme le traitement de référence. Actuellement, il a été détrôné par trois nouveaux principes actifs, en l'occurrence : le Thalidomide, à la fois immunomodulateur et anti-angiogénique, le Bortézomib (Velcade) qui est un inhibiteur du protéasome, et le Lenalidomide (ou Revlimid), analogue du Thalidomide mais de moindre toxicité<sup>[74]</sup>.(Figure 6)

Leur efficacité en association avec le Dexaméthasone a été clairement démontrée. Une étude prospective en phase III randomisée, menée par le groupe ECOG (Eastern cooperative oncology Group), incluant 207 patients, comparant l'association de Thalidomide–Dexamethasone Vs. Dexamethasone seule, a montré des résultats significativement plus favorables, dans le bras de Thalidomide–Dexamethasone en terme de taux de réponse (72% Vs. 50%)<sup>[75]</sup>.



- Bortezomib : Inhibe la croissance des cellules et induit l'apoptose.
- Thalidomide : Inhibe l'angiogénèse et stimule les propriétés immunitaires des cellules T Natural Killers.
- Thalidomide + Bortezomib : Inhibent l'interaction entre les cellules myélomateuses et les cellules stromales ainsi que la production des cytokines, telles que le TNF  $\alpha$  et l'interleukine IL6.

Légende :

- Le trait continu correspond au sens de la stimulation
- Le trait discontinu correspond au sens de l'inhibition

Figure 6 : Actions supposées des thérapeutiques sur le myélome. [72]

Par ailleurs, une équipe Italienne, a réalisé une comparaison appariée de l'association Thalidomide–Dexaméthasone, avec le classique schéma « VAD » et les résultats, ont montré un bénéfice en faveur du Thalidomide avec 76% de réponses partielles contre 52% avec le VAD.

Ces résultats étaient confortés et confirmés par une étude prospective randomisée française<sup>[73]</sup>. En terme de toxicité, il y a eu significativement plus d'épisodes thromboemboliques dans le bras Thalidomide–Dexaméthasone. Par contre, la toxicité neurologique était comparable dans les deux bras.

Pour ce qui est du Bortézomib, il existe deux études qui ont testé l'association de Bortézomib–Dexaméthasone en stratégie d'induction avec un taux de réponse globale de 75% à 90% dont 17% à 25% de réponses complètes<sup>[74,75,76]</sup>. Concernant le Lenalidomide, l'ECOG (Eastern cooperative oncology Group) avait démontré la supériorité de l'association du Lenalidomide–Dexaméthasone en terme de survie globale et taux de réponse<sup>[77]</sup>. Actuellement, le traitement intensif de référence consiste en une double intensification permettant une amélioration de la durée de réponse et de la survie globale<sup>[78]</sup>.

Le traitement d'entretien recommandé, est à base de Thalidomide qui confère un avantage en terme de survie globale et de survie sans progression. Ces résultats encourageant ont été confirmés par une étude Australienne<sup>[79]</sup>.

Chez les patients non éligibles, pour une intensification, le traitement standard utilisé pendant de longues années, correspondait à un schéma oral associant le Melphalan et la Prednisone (MP), décrit par Alexanian en 1969<sup>[80]</sup>. Chez ces patients âgés, les nouveaux traitements du myélome ont été testés. Plusieurs études de phase III, ont démontré, la supériorité du schéma Melphalan–Prednisone–Thalidomide, par rapport au schéma conventionnel de MP en terme du taux de réponse, de survie sans événement à 2 ans, mais pas en terme de survie globale. En effet, Palumbo A et al<sup>[81]</sup>, ont rapporté l'essai thérapeutique de phase III multicentrique randomisé italien du GIMEMA comparant MP (n = 164) à MP–T (n = 167) Chez ces patients âgés (âge : 60 à 85 ans) ou ne pouvant recevoir une intensification thérapeutique, les résultats, étaient en faveur du bras MP–T aussi bien en terme de taux de réponse, de réponse complète, que du taux de survie sans maladie à 2 ans (76% de taux de réponse dans le bras MP–T Vs. 47,6 % dans le bras MP). Une réponse complète, ou presque complète, était notée chez 27,9 % des patients dans le bras MP–T Vs. 7,2 % dans le bras MP (Tableau XII). Le taux de survie sans maladie à 2 ans, était de 54% dans le bras MP–T Vs. 27% dans le bras MP ( $p=0,0006$ ). Le taux de toxicité de grade 3 ou 4 était de 48% dans le bras MP–T Vs. 25% dans le bras MP<sup>[81]</sup>.

**Tableau XII Critères European Group for Blood and Marrow (EBMT) pour l'évaluation de la réponse au traitement**

<p><b>RC</b> Réponse complète (RC) (tous les critères doivent être remplis)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence totale de la paraprotéine monoclonalesérique et urinaire (analysée par immunofixation) pendant une période minimum de 6 semaines.</li> <li>- Plasmocytes médullaires &lt;5% dans 2 prélèvements réalisés à 6 semaines d'intervalle.</li> <li>- Pas d'augmentation de la taille ou du nombre de lésions osseuses.</li> <li>- Disparition des plasmocytomes des tissus mous</li> </ul>
<p><b>RP</b> Réponse partielle (RP) (tous les critères doivent être remplis)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction <math>\geq 50</math> % de la paraprotéine monoclonalesérique pendant une période minimum de 6 semaines.</li> <li>- Réduction <math>\geq 90</math> % de l'excrétion des chaînes légères urinaires ou en valeur absolue &lt; 200 mg/24 h pendant une période minimum de 6 semaines.</li> <li>* Pour les patients atteints de myélome multiple non sécréteur seulement : réduction <math>\geq 50</math> % des plasmocytes médullaires pendant une période de 6 semaines.</li> <li>- Réduction de 50 % de la taille des plasmocytomes des tissus mous.</li> <li>- Pas d'augmentation de la taille ou du nombre de lésions osseuses.</li> </ul>
<p><b>RM</b> Réponse mineure (RM) (tous les critères doivent être remplis)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction minimum de 25 à 49 % de la paraprotéine monoclonale sérique pendant une période minimum de 6 semaines.</li> <li>- Réduction de 50 à 89 % de l'excrétion des chaînes légères urinaires excédant toujours 200 mg/24 h pendant une période minimum de 6</li> </ul>

semaines.

\* Pour les patients atteints de myélome multiple non sécréteur seulement :  
réduction de 25 à 49 % des plasmocytes médullaires pendant une période  
minimum de 6 semaines.

- Réduction de 25 à 49 % de la taille des plasmocytomes des tissus mous.
- Pas d'augmentation de la taille ou du nombre de lésions osseuses.

L'association du Bortézomib–Melphalan–Prednisone (VMP) a été testée chez ces patients, non éligibles, pour une greffe dans une étude multicentrique de phase I/II menée par Mateos et al<sup>[82]</sup>.

L'objectif de cette phase II, était de préciser l'efficacité et la tolérance de l'association VMP en terme de survie globale avec un suivi de 26 mois, ainsi que la survie sans progression et la durée de réponse, les comparant avec les résultats obtenus chez les patients traités par MP.

Les résultats étaient significativement favorables dans le bras VMP<sup>[82]</sup>.

Actuellement, une large étude randomisée internationale (VISTA) de phase III, incluant 682 patients, a comparé le classique MP à l'association MP–Bortézomib. L'objectif principal était de déterminer la survie sans progression. Les résultats étaient en faveur du bras Bortézomib–MP avec :<sup>[83]</sup>

- (i) Survie sans progression de 24 mois dans le bras Bortézomib–MP Vs. 16,6 mois pour le bras MP seul.
- (ii) Réponse partielle estimée à 71% dans le premier bras Vs. 35% pour le groupe ayant reçu le protocole MP.
- (iii) Réponse complète à 30% chez les patients ayant eu le MP–Bortézomib Vs. 4% pour le groupe MP seul ( $p < 0.001$ )

L'association Lenalidomide–Dexaméthasone à faible dose semblerait également intéressante chez les sujets âgés<sup>[84]</sup>. Le traitement de référence récemment établi est celui associant Melphalan– Prednisone–Thalidomide<sup>[84]</sup>. Cependant, MP–Bortézomib, MP–Lenalidomide, Lenalidomide–Dexaméthasone ont montré leur efficacité et leur bonne tolérance, mais devraient être comparés au traitement de référence dans les essais randomisés.

En cas de rechute, il n'y a pas de traitement standard à recommander. Il paraît raisonnable d'utiliser l'une des trois nouvelles molécules en raison de leur efficacité prouvée. Le choix dépendra du terrain et des traitements antérieurement reçus. Le schéma comportant Dexaméthasone–Thalidomide est le plus souvent utilisé. Le Bortézomib sera proposé si le patient a déjà reçu en première ligne du Thalidomide, mais aucune étude ne permet de définir la durée optimale du traitement des rechutes<sup>[84]</sup>.

Les deux patientes dont les observations ont été rapportées dans notre travail n'étaient pas éligibles à la greffe. Elles ont été traitées par le classique schéma d'Alexanion comportant le Melphalan et le Prednisone. L'une des patientes, a eu une mauvaise réponse après la troisième cure de M–P imposant le passage à une deuxième ligne thérapeutique de type VAD.

Dans les dix sept cas rapportés dans la littérature, présentant un myélome multiple associé à un lupus systémique, trois patientes ont été traitées par le schéma classique M-P, une patiente a eu du M-P associé à l'interféron comme traitement d'entretien, une autre patiente a été traitée par le protocole CHOP, une sixième par le VAD, une autre patiente par le cyclophosphamide et Methylprednisone alors que la huitième patiente a été traitée par le Phentalanine moutarde et corticostéroïde. Nous n'avons pas de données concernant les 9 observations restantes.

Aucune de ces patientes, malgré leur jeune âge (< 65 ans), n'a été candidate à l'autogreffe. Cependant la greffe des cellules mésenchymateuses est utilisée chez les patients lupiques réfractaires au traitement et constituerait, une option thérapeutique. De nombreux essais sont attendus dans ce domaine<sup>[85]</sup>.

Malgré tous les progrès thérapeutiques, le pronostic du myélome multiple, bien que variable, reste sombre. Car si certains survivent plus de 10 ans, 10% des patients décèdent précocement.

En 2007, Onze mille cas de décès ont été répertoriés aux états unis parmi près de vingt mille nouveaux cas de myélome recensés)<sup>[84]</sup>.

La médiane de survie est estimée à trois ans avec un traitement par chimiothérapie conventionnelle et passe à cinq ans en cas d'introduction du procédé d'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches périphériques (ASCT)<sup>[84]</sup>.

Retenons par ailleurs, que cette médiane de survie serait significativement réduite lorsque le myélome multiple est greffé sur un terrain d'auto-immunité, en l'occurrence sur un terrain de lupus.

Chez les sujets jeunes de moins de 65 ans, Les différentes études (citées ci-dessus) ont abouti à l'utilisation du « schéma thérapeutique intensif avec autogreffe », qui représente la référence actuelle en terme de traitement de première ligne. Ce schéma comporte :

- Une phase d'induction : dont le but est la réduction tumorale par protocole VAD, puis mobilisation et recueil de cellules souches périphériques
- Une phase de conditionnement : qui correspond à l'intensification par le Melphalan à la dose de 200 mg/m<sup>2</sup>, suivie d'une autogreffe
- Enfin, une deuxième phase d'intensification, si la réponse est inférieure à 90%<sup>[84]</sup>

En post greffe, il existe toujours une maladie résiduelle dont l'importance est corrélée avec la rapidité de la rechute d'où l'intérêt, d'utiliser des molécules innovantes, telles que le Thalidomide et ses analogues (essentiellement le Lénalidomide) ou le Bortezomib, qui ont révolutionné la compréhension et l'approche thérapeutique du myélome multiple. Notons que ces nouvelles drogues auraient également prouvé leur efficacité chez le sujet âgé<sup>[86]</sup>.

Grâce à l'utilisation de l'association Bortézomib + Dexaméthasone («Vel-Dex») reconnue comme synergique, des taux de réponse rapides de 30 % ont été obtenus.

Le Revlimid® aurait également prouvé son efficacité avec un taux de réponse complète avoisinant les 25% et une médiane de temps jusqu'à la progression estimée à 11,2 mois.

Par ailleurs, l'association Velcade® + Doxorubicine liposomiale (Caelyx®) est créditée d'une AMM pour cette indication. Son taux de réponse serait de 44%, avec un temps jusqu'à progression de 9,3 mois<sup>[87]</sup>.  
nt  
ra  
er  
les médicaments et de les adapter à chaque patient en espérant de meilleures réponses.

Pour l'avenir, il faudrait intégrer des facteurs pronostiques, notamment le taux de  $\beta_2$  microglobuline et les anomalies chromosomiques pour choisir des thérapeutiques adaptées aux patients selon leurs groupes pronostics.

Enfin, nous insisterons sur le fait que le myélome multiple est une pathologie lourde de ses conséquences, avec un impact socio-économique et psychologique important, d'autant plus que jusqu'à ce jour cette pathologie est vécue comme une condamnation capitale à court ou moyen terme. Toutes ces conséquences, associées à celles du lupus, en font une situation des plus délicates aussi bien pour les patients et leurs familles, que pour les équipes médicales dont les moyens sont amoindris, d'abord par l'absence d'un traitement curatif, et par la non généralisation des moyens de greffe de moelle.

Dans notre expérience, le contexte social difficile des deux patientes, et l'absence d'une couverture sociale, se sont ajoutés aux difficultés dues à ces deux pathologies, rendant d'autant plus difficile la prise en charge de ces patientes.



## **IV. Conclusion**

L'association lupus–myélome multiple est une entité rare, malgré la fréquence de l'association lupus–MGUS. Seuls quelques cas ont été rapportés.

Les voies de la pathogénie impliquant ces deux maladies ne sont pas encore bien élucidées. L'apparition d'un myélome multiple chez un patient lupique serait due à une hyperactivation lymphocytaire B décrite au cours cette maladie auto-immune, entraînant ainsi l'émergence d'un clone plasmocytaire favorisant la greffe du myélome multiple.

La thérapeutique n'est certes pas encore bien codifiée, en revanche, il serait raisonnable de proposer un protocole à base d'une des trois molécules récemment introduites, en l'occurrence : le Thalidomide et son analogue le Lénalidomide, et le Bortézomib. Ces derniers, associés à la greffe de moelle offrirait les meilleures chances. L'apport de la pharmacogénétique constituera la principale voie de progrès dans l'élaboration de thérapeutiques efficaces.

Malgré tous les progrès thérapeutiques réalisés, le pronostic du myélome multiple reste sombre, grevé d'une mortalité certaine à court ou moyen terme. Ceci est d'autant plus grave, lorsque le myélome multiple survient sur un terrain d'auto-immunité tel que le lupus systémique.

Enfin, nous n'insisterons jamais assez sur la surveillance étroite des patients vivant avec le lupus. Ainsi, le moindre signe, aussi minime soit-il devrait alerter le clinicien et soulever la question d'une gammopathie monoclonale associée, notamment secondaire à la maladie de Kahler.



**V. Résumés**

## Résumé

Le lupus érythémateux aigu disséminé encore appelé lupus érythémateux systémique est une connectivite chronique, caractérisée par une atteinte inflammatoire non spécifique touchant plusieurs organes.

A l'heure actuelle, L'évolution sous traitement à moyen et long terme serait émaillée de complications infectieuses opportunistes, d'athérosclérose coronaire ou encore de pathologies néoplasiques.

En effet, la prévalence des cancers dans le LES serait située entre 2,5 et 13,8%.

Et parmi les hémopathies les plus rencontrées au cours du LES, on note le lymphome malin non hodgkinien.

D'autres hémopathies peuvent s'associer au lupus de façon plus rare, il s'agit, en l'occurrence, du myélome multiple encore connu sous le nom de maladie de Kahler.

Nous rapportons à ce propos deux cas d'association de lupus érythémateux systémiques en plus des dix sept cas recensés dans la littérature à partir des années soixante dix.

Notre première patiente avait que 35 ans lorsque le diagnostic du myélome multiple a été fait, et serait de ce fait, à ce jour, le premier cas décrit dans la littérature relatant ainsi l'âge précoce de survenue de cette hémopathie lors du LES. Quant à la deuxième patiente, le myélome multiple est apparu à un âge plus tardif, à 62 ans.

Ces deux patients ont déclaré respectivement la maladie de Kahler trois et sept ans après le diagnostic du lupus rejoignant ainsi les données rapportées dans la littérature. L'une avait une gammapathie monoclonale à Ig G et l'autre à gammapathie monoclonale à Ig A qui est très rarement rapportées dans les différentes revues de la littérature.

Les deux patientes rapportées dans notre travail, n'étaient pas éligibles à la greffe.

Malgré tous ces progrès thérapeutiques, le myélome multiple reste une maladie incurable dont la médiane de survie avec les traitements qu'on dispose ne dépasse pas trois ans.

Des progrès devraient dans un proche avenir permettre une connaissance de plus en plus fine et complète des mécanismes étiopathogéniques en vue de trouver un traitement optimal améliorant ainsi la prise en charge des malades.

Lors du suivi des patients lupiques, il serait intéressant de surveiller ces patients de près avec une évaluation à intervalles réguliers de l'immunoglobuline clonale pour ne pas méconnaître l'installation à bas bruit d'une affection bénigne.

Nombreuses recherches sont vivement attendues dans ce domaine pour mieux éclaircir les différents points mystères, mais, ceci serait difficile actuellement en raison de la pauvreté de données publiées corrélée à la rareté de l'association de ces deux maladies.

## ملخص

الذئبة الحمامية المجموعية الحادة هو داء النسيج الضام المزمن الذي يتميز بنوبات التهابية.....  
لا نوعية والذي يأتى على العديد من الأعضاء.

وحاليا، فإن التطور على المدى المتوسط والبعيد بعد العلاج، يتميز بعواقب معدية خطيرة أو بالصلب العصيدي التاجي أو بأمراض سرطانية.

انتشار السرطان خلال الذئبة الحمامية المجموعية توجد ما بين 2.5 و 13.8%  
ومن بين امراض الاعتلال الدموي خلال الذئبة الحمامية، يوجد ورم الغدد اللمفاوية الغير الهودجكينية من بين الأمراض الأكثر شيوعا.

فيما يخص الغدد اللمفاوية الهودجكينية فهو نادر، أما ورم النقي المتعدد أو المعروف بمرض كاليير فهو نادر جدا.

ونحن في هذا الصدد، نقدم تقرير حالتين من الذئبة الحمامية المجموعية مرتبطة بمرض كاليير بالإضافة إلى 17 حالة موصوفة في الأدبيات الطبية. إحدى المريضتين كانت بالغة من السن 35 سنة فقط عند تشخيص مرض النقي المتعدد. فلأول مرة، نلاحظ أن مرض كاليير يصيب صاحبه الذي عنده الذئبة الحمامية في سن مبكر.

ففي الحالة الأولى، شعرت المريضة بآلام في المفاصل لمدة 7 سنوات بعد تشخيص الذئبة الحمامية. أما الحالة الثانية، فقد بدت على المريضة أعراض التعب فقط ابتداء من السنة الثالثة بعد التشخيص.

في الحالتين، المريضتين لم تكونا مؤهلتين لزراعة العظام، فقد عولجتا بالدواء الكلاسيكي المعروف بمخطط أليكرانيو. المريضة الأولى توفيت بعد الحصة الثالثة من الدواء. أما المريضة الثانية، فقد كانت الاستجابة حسنة.

بالرغم من هاته التطورات العلاجية المتعددة، يضل مرض النقي المتعدد المعروف بكاليير مرضا خطيرا متوسط البقاء.

ومن هاته العناصر، نستنتج انه يجب تشجيع الأطباء على المزيد من اليقظة لان رابطة "مرض كالير- الذئبة الحمامية المجموعية" هي مرض خطير بسبب التأخر في التشخيص الطبي ويبقى هذا المرض نادرا.



## **VI. Références**

- [1] Meyer O, Kahn M.F. Lupus érythémateux systémique. *Maladies et syndromes systémiques* 2004 ; 131–289.
- [2] Grosshans E, Sibilia J. Le lupus érythémateux : son histoire et son polymorphisme. *Revue du Rhumatisme* 2005 ; 72 :114–116.
- [3] Meyer O. Systemic lupus erythematosus. *EMC–Rhumatologie Orthopédie* 2005 ; 2:1–32
- [4] Steinberg A.D, Steinberg S.C. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide *versus* those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991; 34:945–950.
- [5] Berden JHM. Lupus nephritis. *Kidney int* 1997; 52 :538–558
- [6] Meyer O, Kahn M.F. Lupus érythémateux systémique. *Maladies et syndromes systémiques* 2000 ; 131–368.
- [7] Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus the Hopkins Lupus Cohort perspective. *Scand J Rheumatol* 1996; 25 :191–193
- [8] Edwards M.H, Pierangeli S. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation* 1997; 96: 4380–4384.
- [9] Black RA, Zilko PJ. Cancer in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1130–3
- [10] Petterson T, Pukkala E. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus . *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 437–439

- [11] **Gourley IS, Patterson CC**, The prevalence of systemic lupus erythematosus in Northern Ireland. *Lupus*, 1997,6: 399–403
- [12] **Johnson AE, Gordon C**, Undiagnosed systemic lupus erythematosus in the community. *Lancet*, 1996, 347: 367– 369
- [13] **Cooper G.S., Dooley M.A.**, Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998 ;41(10) : 1714–1724
- [14] **Amoura Z, Piette J.C.** Le lupus érythémateux systémique : Aspect cliniques. *Lupus* 2000. 6 : 547–553
- [15] **Patric Blanco, Jean–Luc Pellegin.** Physiopathologie du lupus érythémateux systémique. *Presse Med.* 2007 ; 36 : 825–34
- [16] **Schmeidt–Acevedo S, Perez–Romano B'**.LE cells' result from phagocytosis of apoptotic bodies induced by antinuclear antibodies. *J Autoimmun.* 2000; 15: 15–20
- [17] **Koutouzov S, Jeronimo AL.** Nucleosomes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2004; 30: 529–58
- [18] **Marshak–Rothstein A, Busconi L.** The stimulation of toll–like receptors by nuclear antigens : a link between apoptosis and autoimmunity. *Rheum Dis Clin N Am* 2004; 30: 559–74
- [19] **Mevorach D.** The role of death–associated molecular patterns in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2004; 30: 487–504

- [20] **Deane JA, Bolland S.** Nucleic acid-sensing TLRs as modifiers of autoimmunity. *J Immunol* 2006; 177: 6573–8
- [21] **Tan E.M., et al.** . The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982 : 1271–1277
- [22] **Hochberg M.C.** Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997 40 : 1725–1734
- [23] **Churg J., Bernstein J.**1995. Lupus nephritis. In : *Renal diseases. Classification and Atlas of Glomerular Diseases*, édité par Churg J., Bernstein J., Glassock R.J. New York, Igaku-Shoin, 151–154
- [24] **Moder K.G., Miller T.D., Tazelaar H.D.** Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999.74 : 275–284
- [25] **Kean e M.P., Lynch J.P.**... Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000.55 : 159–166
- [26] **Marini R., Costallat L.T.** Young age at onset, renal involvement, and arterial hypertension are of adverse prognostic significance in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Rhum Engl Ed* 1999; 66 (6):303–309
- [27] **Jean Sibilia, Jean-Louis Pasquali.** Actualités et perspectives thérapeutiques du lupus systémique. *Presse medicale* 2008, 444–459
- [28] **Manzi Susan et al.** Lupus update : Perspective and clinical pearls. *Cleveland clinical journal of medecine* 76 (2). 2009 Feb; 137–42

- [29] **Black KA, Zlilko PJ.** Cancer in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1130–1133
- [30] **Menson S, Snaith ML.** The association of malignancy with SLE: an analysis of 150 patients under long term review. *Lupus* 1993;2 : 177–181
- [31] **Lopez Dupla M, Khamashta M.** A malignancy in systemic lupus erythematosus: a report of five cases in a series of 96 patients. *Lupus* 1993; 2: 377–80
- [32] **Dabski K, Stoll HL.** Squamous cell carcinoma complicating late chronic discoid lupus erythematosus . *J surg oncol* 1986.32: 233–237
- [33] **Ortiz A, Gonzalez E.** Bladder cancer after cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *Nephron* 1992; 60: 378–379
- [34] **LEWIS RB, CASTOR CW.** Frequency of neoplasia in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1976. 19: 1256–60.
- [35] **Bernatsky, J.F. Boivin.** An International Cohort Study Of Cancer in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52 (5): 1481–1490
- [36] **Mellemkjer L, Andersen V.** Non hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients With SLE. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 761–768
- [37] **Canoso JJ, Cohen AS.** Malignancy in a serie of 70 patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1974. 17: 383–390

- [38] Regina Renner, Michael Sticherling. Incidental cases of subacute cutaneous lupus erythematosus in association with malignancy. *European Journal of Dermatology*. December 2008 18 ( 6): 700–4
- [39] M Abu– Shakra, M Ehrenfeld. Systemic lupus erythematosus and cancer: associated or not? *Lupus* 2002 (11): 137–144
- [40] Castanet J, Taillan B. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hodgkin’s disease. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 692–694
- [41] Bhalla R, Ajmani HS. Systemic lupus erythematosus and hodgkin’s lymphoma. *J Rheumatol*, 1993, 20: 1316– 1320
- [42] Efremidids A, Eiser AR. Hodgkin’s lymphoma in an adolescent with systemic lupus erythematosus. *Cancer* 1984, 53: 142– 146
- [43] Houssiau FA, Kirkove C. Malignant lymphoma in systemic rheumatic disease. A report of five cases. *Clin Exp Rheumatol* 1991, 9: 515–518
- [44] Menon S, Snaith ML. Association of malignancy with SLE: an analysis of 150 patients under long–term review. *Lupus* 1993, 2: 177– 181
- [45] Agudelo CA, Schumacher HR. Non hodgkin’s lymphoma in systemic lupus erythematosus : report of 4 cases with ultrastructural studies in 2. *J Rheumatol* 1981; 8: 69–78
- [46] Green JA, Dawson AA. Systemic lupus erythematosus and lymphoma. *Lancet* 1978; 2: 753–6
- [47] Bernatsky S, Boivin J–F. Cancer risk in systemic lupus erythematosus: a meta–analysis. *Arthritis Rheum* 2001: 44 (Suppl) S244

- [48] **Pettersson T, Pukkala E.** Increased risk of cancer in patients with SLE. *Ann Rheum Dis.* 1992. 51: 437–39.
- [49] **Sultan SM, Ioannou Y.** Is there an association of malignancy with SLE ? An analysis of 276 patients under long-term review. *Rheumatology.* 2000. 39: 1147–52.
- [50] **Cibere J, Sibley J.** SLE and the risk of malignancy. *Lupus.* 2001. 10: 394–400.
- [51] **Nived O, Bengtsson A.** Malignancies during follow-up in epidemiologically defined SLE inception cohort in southern Sweden. *Lupus.* 2001. 10: 500–504
- [52] **Zoma A, Stockton D.** Malignancy and systemic lupus erythematosus in Scotland: A population-based study 1981–1997. *Arthritis Rheum.* 2001. 44 (Suppl) S265.
- [53] **Ramsay-Goldman R, Mattai SA.** Increased risk of malignancy in patients with SLE. *J Invest Med.* 1998. 46: 217–222.
- [54] **Sliman AJ, Petrie J.** Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 follow-up study. *Ann rheuma Dis* 1988: 47: 988–992
- [55] **Berliner S, Shoenfeld Y.** Systemic lupus erythematosus ad lymphoma. A family study. *Scand J Rheumatol* 1983, 12: 310– 314
- [56] **Porcel JM, Ordi J.** Monoclonal gammopathy in systemic lupus erythematosus. *Lupus,* 1992, 1: 263–264

- [57] **Rubin L, Urowitz MB.** Systemic lupus erythematosus with paraproteinemia. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 638–44
- [58] **Ali My, Urowitz Mb.** Monoclonal gammopathy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 426–9
- [59] **Solary E, Caillot D.** Systemic lupus erythematosus occurring in a patient with multiple myeloma. *Arthritis Rheum* 1986, 29: 933–934
- [60] **M. Maamar, Z.Tazi Mezalek.** Systemic lupus erythematosus and multiple myeloma: an uncommon association . Two cases and literature review. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2008; 26: 667–670
- [61] **Robert S. Hilman, Kenneth A.Ault.** maladies des plasmocytes. *Hématologie en pratique Clinique* 2007:302–303
- [62] **Jordan E, Burnestein SL.** Multiple myeloma complicating the course of seronegative systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 260–5
- [63] **Pehamberger H, Diem E.** Systemic lupus erythematosus with multiple myeloma. *Acta Dermato vener* 1978, 58: 527–30
- [64] **Powell FC, Greipp Pr.** Discoid lupus erythematosus and monoclonal gammopathy. *Br J Dermatol* 1983 ; 109 : 355–60
- [65] **Butler RC, Thomas SM.** Anaplastic myeloma in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 653–5

- [66] **Sendagorta E, Matarredona J.** Systemic lupus erythematosus in association with smoldering multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:135-6
- [67] **Case records** "The Massachus General Hospital". *N Eng J Med* 1995; 333: 862-8
- [68] **Alfetra A, Amoroso A.** Systemic lupus erythematosus ans multiple myeloma : a rare association. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26 : 845-9
- [69] **Vaiopoulos G, Konstantopoulos K.** Multiple myeloma associated with systemic lupus erythematosus. *Leuk Lymphoma* 2003, 44 : 893-4
- [70] **Urbanska-Rys, Robak E.** Multiple in a patient with systemic lupus erythematosus ,myasthenia gravis and non -familial diffuse palmoplantar keratoderma. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1913-18
- [71] **Landgren O, Linet MS.** Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients : A population-based case-control study. *Int J Cancer* 2006; 118: 3095-8
- [72] **Kyle R.A, Rajkumar V.** Drug therapy multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351:1860-73
- [73] **Rajkumar SV et al.** Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-57
- [74] **kyle Robert.** Multiple Myeloma. *Curr Probl Cancer* 2009 ; 33:7-64

- [75] **Rajkumar SV, Blood E.** Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma : a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 431–6.
- [76] **Moreau P.** Myélome multiple des os. *Rev Prat* 2006 ; 56 : 763–8
- [77] **Rajkumar SV, Jacobus S.** A randomized phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2006; 108(suppl 1): 239a.
- [78] **Attal M, Harousseau JL.** Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2495–502
- [79] **Spencer A, Prince M.** First analysis of the Australian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) trial of thalidomide and alternate day prednisolone following autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma (ALLG MM6). *Blood* 2006; 108: 58a.
- [80] **Alexanian R, Haut A.** Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208: 1680–5.
- [81] **Palumbo A, Brinchen .** 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

- [82] **Mateos MV, Hernández JM.** Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica* 2008 ; 93(4):560–5
- [83] **Jesus F, San Miguel.** Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Eng J Med.* 2008 (Aug). 359: 906–17
- [84] **Hulin C, Virion JM.** Melphalan–prednisone–thalidomide (MP–T) is also superior to melphalan–prednisone (MP) in patients 75 years of âge or older with untreated multiple myeloma (MM). Preliminary results of the randomized, double–blind, placebo controlled IFM 01–01 trial. *Haematologica* 2007 ; 92(suppl 2) : 66
- [85] **Sun, Akiyama, Zhang et al.** Mesenchymal Stem Cell Transplantation Reverses Multiorgan Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus Mice and Humans. *STEM CELLS* 2009;27:1421–1432
- [86] **Harousseau JL, Shaughnessy Jr. J .** Multiple myeloma. *Hematology* (Am Soc Hematol Educ Program) 2004:237–56
- [87] **Pasquier F, Moreau AS.** Therapeutic managements of multiple myeloma. *Reanimation* 2006, 15(4): 290–296.





سنة النشر  
العدد المجلد

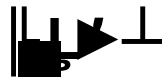
2009

: 116

العدد المجلد (العدد المجلد) : 116

العدد المجلد : 116

العدد المجلد : 116



.....: <ab> \*kT-aj> 'i'

e v/d i

2N {öü} <{M. :D&/ Z

s 1983 1988 : L g 2 3 4

.hvt- f&ÜnäU@räqIT6i mwCj b/ q 55

2 a {2N5 2{Ü5 5i N5} NEL5 2555

الظلمات الأساسية: الذئبة الحمامية المجموعية الحادة - مرض النقي المتعدد.

الظلمات الأساسية: الذئبة الحمامية المجموعية الحادة - مرض النقي المتعدد.

←/π

→Δ'

←1D vπj \$ <t3' π

- (15iπ Vπ<π μ

Δ ä02<π2: t3' π

- (15iπ Vπ<π μ

←1D vπj \$ <t3' π

'πj qπÖ <<π μ

ÉπQ f16πbf: a3' π

- (15iπ Vπ<π μ

