



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 124

LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ : ASPECTS HÉMATOLOGIQUES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Youness ELKASRI

Né le 22 Février 1996 à Agadir

Ancien Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Anémie et lupus; Lymphopénie et LED; PTT et lupus

Membres du Jury :

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Hafid ZAHID

Professeur d'Hématologie Biologique

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAC
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOU
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Janvier et Novembre 1990
Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne
Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat
Pharmacologie Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat
Pharmacologie- Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPT
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

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

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

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

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <i><u>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</u></i>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <i><u>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</u></i>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique – <i><u>Doyen de la FMPR</u></i>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

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

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale *Directeur de l' ERPPLM*

Janvier 2004

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

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

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

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

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

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
 Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
 Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-Entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

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

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

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

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

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

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génécologie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR Rida Allah	Anatomie
Pr. BOUATTAR Tarik	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*	Radiothérapie
------------------	---------------

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen

DEDICACES

A ma très chère mère

Vous êtes toujours présente dans mon cœur et je ne cesse de prier dieu pour que votre âme repose en paix. Ce travail est le fruit de vos efforts et vos sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation.

Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour vous.

A mon cher père

Unique et irremplaçable, aucune dédicace ne saurait exprimer la reconnaissance, le respect et l'amour que je vous porte.

Votre aide, vos encouragements et vos prières m'ont été d'un grand secours tout au long de mes études.

Vous êtes pour moi l'exemple du sérieux et de la droiture.

Que dieux vous garde et vous prête une longue vie. Sans vous je ne suis rien. Je vous dois tout.

A MA FEMME MAHA HABIBI

*Nullé dédicace ne saurait exprimer
mon amour, l'estime et l'affection que j'ai pour toi
Que Dieu te garde pour moi et te
protège.*

*A mes chers frères REDOUQNE, YACINE ET
ABDELLAH*

*Pour votre soutien et vos encouragements, puisse ce travail être le
témoignage de ma profonde affection.*

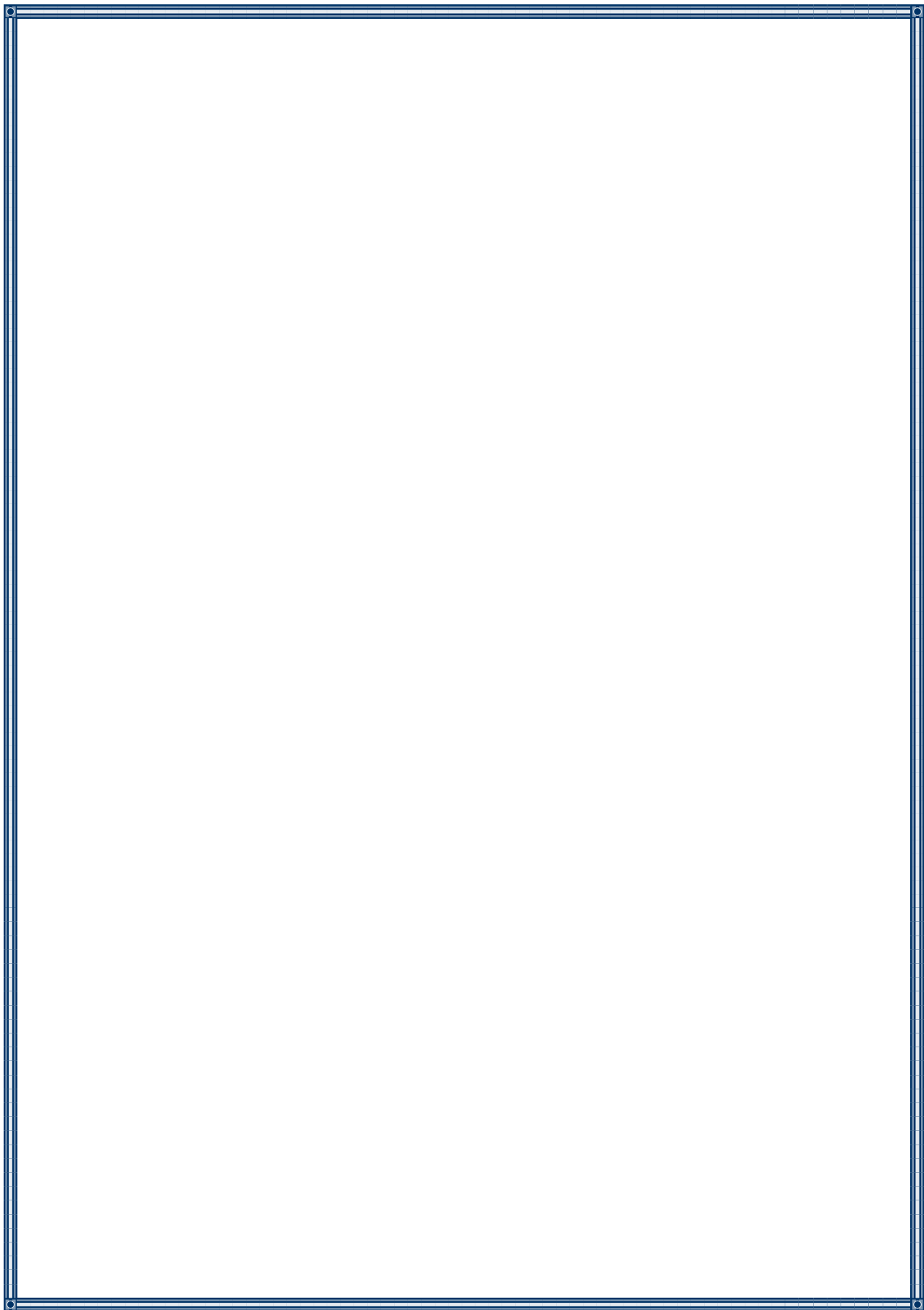
*Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de
prospérité dans votre vie et vous protège.*

A tous les oncles, tantes, cousins et cousines

Puisse ce travail témoigner de l'estime que je vous portes

A toutes mes amies et tous mes amis

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous
les moments que nous avons passé ensemble*



REMERCIEMENTS

A Notre Maître et Présidente de Thèse

MONSIEUR Azlarab MASRAR

Professeur d'hématologie biologique

*L'honneur que vous nous accordez en présidant ce travail, n'a
d'égal que notre profonde gratitude et reconnaissance.*

*Veillez trouver ici, Madame, l'expression de notre haute estime
et notre grand respect.*

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'hématologie biologique

En acceptant d'encadrer ce travail, vous nous avez fait un grand honneur, Vous nous avez toujours accueilli avec bienveillance et aidé à mener à bien cette thèse.

Veillez, Monsieur, accepter l'expression de notre dévouement, notre profond respect et notre reconnaissance.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur Anas JEALDI

Professeur d'hématologie biologique

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que
vous nous faites en acceptant de juger ce travail, nous
sommes très sensibles à votre gentillesse, votre accueil
très aimable et votre aide précieuse.*

*Veillez croire en nos sentiments les plus
respectueux.*

A Notre Maître et Juge de Thèse

MONSIEUR HAFID ZAHID

Professeur d'hématologie biologique

*Nous avons l'honneur de vous compter parmi les membres du jury
de notre thèse.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profond
respect et nos vifs remerciements*

*LISTE
DES ABREVIATIONS*

Abréviations

ACC	: Anticoagulant circulant lupique
aCL	: Anticorps anti-cardiolipine
ACR	: American College of Rheumatology
AHAI	: Anémie hémolytique auto-immune
ALC	: Auto-anticorps lymphocytotoxiques
aPL	: Anticorps antiphospholipides
CFU-C	: Colony-forming unit cell
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	: Cellule présentatrice d'antigène
ds-DNA	: Anti-double double brin
IFN-g	: Interferon gamma
IL-6	: Interleukine 6
LED	: Lupus érythémateux disséminé
MO	: moelle osseuse
PTI	: Purpura thrombopénique immunologique
PTT	: Purpura thrombotique thrombopénique
rhG-CSF	: Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor
VWF	: Facteur Von Willebrand

*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*

Liste des figures

Figure 1: Gènes impliqués dans LED	6
Figure 2: Rôle des hormones dans LED	7
Figure 3: Principaux facteurs de susceptibilité au LES et leur rôle dans la pathogénie de la maladie	12
Figure 4: Incidence du LES par 100000	15
Figure 5: Prévalence du LES par 100000	16
Figure 6: Principales caractéristiques physiopathologiques de Anémie Inflammatoire	22
Figure 7: Critères proposés pour l'utilisation d'un traitement de deuxième intention dans les cas d'AHAI réfractaire associée au LED.	30
Figure 8: Actions hématopoïétiques du G-CSF	38
Figure 9: Pathogénie de la thrombopénie immunitaire du LED	45
Figure 10: Mécanismes de l'agrégation plaquettaire dans le PTT.....	48
Figure 11: Rôle de ADAMTS13 dans la physiopathologie du PTT.....	51
Figure 12: SAPL. Thrombose artérielle entraînant une ischémie et une nécrose du pied.	57
Figure 13: Activation de la coagulation par le facteur tissulaire (TF) dans le cadre de SAPL.....	63

Liste des tableaux

Tableau 1: Sexe ratio du LED	13
Tableau 2: Répartition des patients selon la moyenne d'âge dans différentes séries..	14
Tableau 3: Altérations des globules rouges chez les patients atteints de LED.	21
Tableau 4: Marqueurs ferriques selon les situations cliniques : anémie inflammatoire (AI), anémie ferriprive (AF) ou les 2.....	25
Tableau 5: Récapitulatif des différents traitements du PTT	54
Tableau 6: Critères de classification du SAPL « critères de Sydney »	58
Tableau 7: Recommandations du traitement du SAPL	65

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
RAPPELS	4
I. Physiopathologie du lupus érythémateux disséminé	5
1. Susceptibilité génétique.....	5
2. Sexe, hormones, et l'axe hypothalamo-hypophysaire et surrénale.....	7
3. Immunopathologie	8
a) Autoanticorps	8
b) Perturbations de la réponse immunitaire.....	9
II. Épidémiologie du LED.....	13
1. Sexe, âge.....	13
2. Incidence et prévalence du LED	15
a) L'incidence du LED.....	15
b) Prévalence du LED.....	16
MATERIELS ET METHODES	17
DISCUSSION	19
I. Atteinte lignée érythrocytaire :	20
1. L'anémie de la maladie chronique ou anémie inflammatoire.....	21
a) Introduction	21
b) Pathogénie	21
c) Implications cliniques.....	25
d) Traitement	26

2. L'anémie hémolytique auto-immune	27
a) Pathogénie	27
b) Diagnostic.....	28
c) Traitement.....	29
3. L'anémie ferriprive	30
a) Introduction et pathogenèse.....	30
b) Implications cliniques	31
c) Traitement.....	31
4. L'anémie aplasique	32
II. Atteinte de la lignée leucocytaire :	33
1. Neutropénie	33
a) Définition.....	33
b) Pathogénie	33
c) Implications cliniques et traitement.....	37
2. Lymphopénie.....	39
a) Introduction	39
b) Aspects physiopathologiques de la lymphopénie au cours du LES	39
c) Implications cliniques.....	41
d) Prise en charge	42
III. Atteinte de la lignée plaquettaire :	44
1. Thrombopénie	44
a) Introduction	44

b) Pathogénie	44
c) Traitement.....	46
2. Purpura thrombotique thrombopénique	47
a) Implications cliniques.....	52
b) Traitement	52
3. Thrombocytose.....	55
IV. Trouble de l'hémostase :.....	55
1. Manifestations thromboemboliques	55
a) Syndrome des anti-phospholipides.....	56
CONCLUSION	66
RESUMES	68
BIBLIOGRAPHIES	72

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est considéré comme un modèle de la maladie auto-immune, son étiologie exacte reste inconnue mais se caractérise par une importante production d'auto anticorps et de complexes immuns, elle fait probablement intervenir des interactions complexes entre des facteurs hormonaux, génétiques et environnementaux.[1]

Il s'agit d'une pathologie à expression systémique dont le mode de présentation clinique est très polymorphe, et dont l'évolution spontanée est caractérisée par des poussées entrecoupées de périodes de remissions. Sa prévalence est variable d'un pays à l'autre.

Le LES affecte préférentiellement les femmes jeunes en âge de procréer (le sex-ratio étant de neuf femmes pour un homme).[2]

La suggestion de facteurs hormonaux, immunologiques et génétiques dans la physiopathologie de cette maladie a été proposée par plusieurs études, mais le caractère environnemental demeure mal élucidé et peu d'études ont pu établir des liens de causalité et particulièrement en matière d'exposition solaire, de distribution géographique et saisonnière des différentes poussées.[3]

Le lupus peut se présenter sous des formes extrêmement variables, allant d'une simple atteinte cutanée locale à des formes plus sévères, un ou plusieurs organes internes ou systèmes sont atteints, à savoir reins, poumons, membranes séreuses, système nerveux, vasculaire, gastro-intestinal, ophtalmologique et hémato-lymphatique.

Le LES est caractérisé par la production d'auto-anticorps dirigés contre les constituants du noyau et qui représentent des marqueurs biologiques utiles pour confirmer la maladie, évaluer son évolutivité et son pronostic. Les critères

diagnostiques proposés par l’American College of Rheumatology sont universellement utilisés pour le diagnostic positif de la maladie.

La variété des symptômes cliniques rend souvent le diagnostic difficile. Aucun paramètre clinique ou biologique isolé ne permet d'affirmer un diagnostic, d'où l'intérêt des critères de classification ACR , mais aussi des nouveaux critères diagnostiques du SLICC , récemment développés pour faciliter le diagnostic initial.[4][5][6]

En effet, les anomalies hématologiques sont fréquentes au cours du LES et parfois la première manifestation de la maladie. Ils affectent les trois lignées. En plus des anomalies hématologiques, il existe aussi des troubles de l'hémostase.[1]

C’est dans ce contexte que nous nous sommes proposé de_mener une recherche à travers la littérature internationale dont les objectifs sont de :

- Mettre en évidence les principales manifestations hématologiques du LED.
- Éclaircir les mécanismes physiopathologiques des atteintes hématologiques et leurs prise en charge.

RAPPELS

I. Physiopathologie du lupus érythémateux disséminé

La pathogénie exacte du LES reste mal élucidée.

Une interaction extrêmement complexe et multifactorielle entre divers facteurs divers facteurs génétiques et environnementaux est probablement impliqués. De multiples gènes contribuent à la susceptibilité à la maladie (figure 1).

L'interaction du sexe, du milieu hormonal et de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien modifient cette susceptibilité et l'expression clinique de la maladie. Des mécanismes de régulation immunitaire défectueux, comme la clairance des cellules apoptotiques et des complexes immunitaires, contribuent de manière importante au développement du LED.

1. Susceptibilité génétique

De nombreux gènes différents contribuent à la susceptibilité à la maladie. (figure 1) ceci est élucidé par : la concordance du LED chez les jumeaux identiques, l'augmentation de la fréquence du LED chez les premier degré, et le risque accru de développer la maladie chez les frères et sœurs de patients atteints de LED. [7]

On estime qu'au moins quatre gènes de susceptibilité sont nécessaires pour le développement de la maladie.

Parmi les éléments génétiques, les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sont les plus importants.

Les gènes du CMH ont été les plus étudiés pour leur contribution au développement de la maladie.

Les études de population révèlent que la susceptibilité au LED implique l'antigène des leucocytes humains antigène (HLA) de classe II.

L'association des gènes HLA DR2 et DR3 au LED est une commune chez les patients de différentes ethnies, avec un risque relatif pour le développement de la maladie d'environ deux à cinq.[8]

Les gènes HLA classe II ont également été associés à la présence de certains auto-anticorps tels que anti-Sm (petite protéine nucléaire ribonucléaire), anti-Ro, anti-La, anti-nRNP (petite protéine nucléaire ribonucléaire) protéines nucléaires et les anticorps anti-ADN3.

<p>HLA genes DR2, DR3 (relative risk 2–5) DR2, DR3, DR7, DQw1, DQw2, DQA1, DQB1, B8 (anti-Ro) DR3, DR8, DRw12 (anti-La) DR3, DQw2, DQA1, DQB1, B8 (anti-Ro and anti-La) DR2, DR3, DR7, DQB1 (anti-DNA) DR2, DR4, DQw5, DQw8, DQA1, DQB1 (anti-U1 ribonuclear protein) DR2, DR4, DR7, DQw6, B61 (anti-Sm) DR4, DR7, DQ6, DQ7, DQw7, DQw8, DQw9 (anticardiolipin or lupus anticoagulant) Complement genes (C2, C4, C1q) Non-HLA genes Mannose binding lectin polymorphisms Tumour necrosis factor α T cell receptor Interleukin 6 CR1 Immunoglobulin Gm and Km FcγRIIA (IgG Fc receptor) FcγRIIIA (IgG Fc receptor) PARP (poly-ADP ribose polymerase) Heat shock protein 70 Humhr 3005</p> <hr/> <p>HLA, human leucocyte antigen; Sm, Smith antigen.</p>
--

Figure 1: Gènes impliquées dans LED[9]

2. Sexe, hormones, et l'axe hypothalamo-hypophysaire et surrénale

Le LED est une maladie essentiellement féminine. L'apparition du LED avant la puberté et après la ménopause est rare.[10]

De plus, les patients atteints du syndrome de Klinefelter, caractérisés par un hypogonadisme hyper gonadotrophique, sont prédisposés au développement du LED. [11]

Ces observations suggèrent un rôle des hormones sexuelles endogènes dans la prédisposition à la maladie.

Un métabolisme anormal des œstrogènes a été mis en évidence chez des patients atteints de LED des deux sexes.[12]

Les femmes atteintes de LED présentent également un faible taux d'androgènes plasmatiques, notamment la testostérone, la dihydro-testostérone.

Le rôle des hormones est résumé dans la figure 2

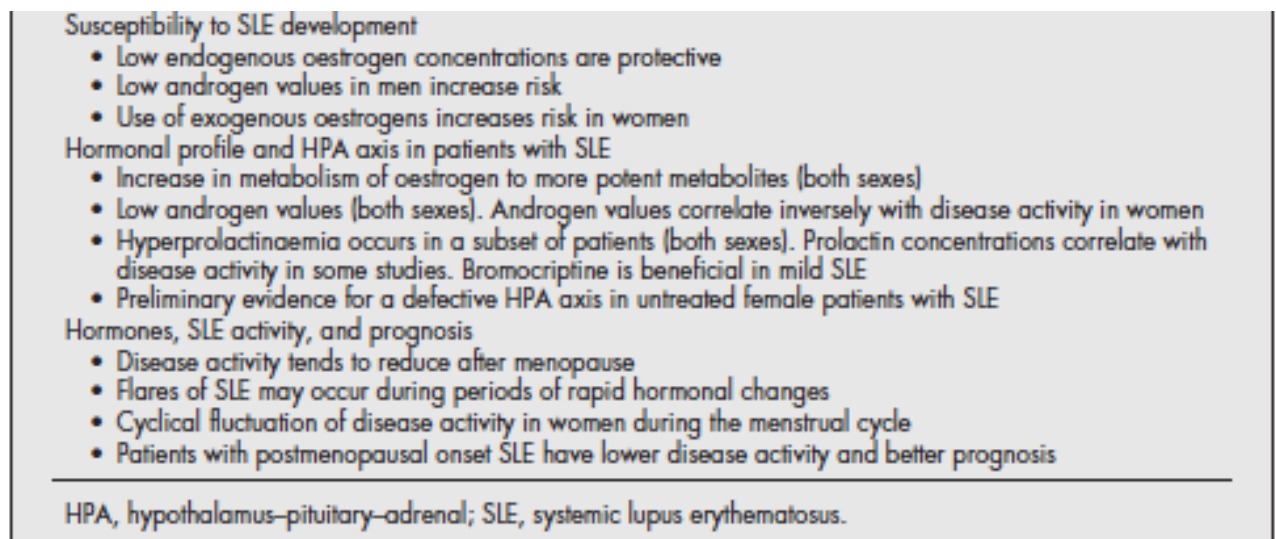


Figure 2: Rôle des hormones dans LED[9]

3. Immunopathologie

Les caractéristiques pathologiques de base du LED sont celles d'une inflammation et d'anomalies des vaisseaux sanguins, et le dépôt de complexes immuns.

La pathologie organique la mieux caractérisée est celle du rein.

Les autres systèmes organiques affectés par le LED présentent généralement une inflammation non spécifique ou des anomalies vasculaires, bien que les résultats pathologiques sont parfois minimes.

Une inflammation et une vascularite nécrosante peuvent rarement être trouvées. La vascularite occlusive est une caractéristique histologique commune associée à la présence d'une maladie du système nerveux central.

L'athérosclérose et les lésions tissulaires causées par l'hypertension, les corticostéroïdes et d'autres médicaments peuvent être démontrés chez les patients atteints de LED de longue date.

a) Autoanticorps

Le principal trouble immunologique chez les patients atteints de LED est la production d'auto-anticorps. Ces anticorps sont dirigés contre plusieurs molécules du soi présentes dans le noyau, le cytoplasme et la surface des cellules, en plus des molécules solubles telles que les IgG et les facteurs de coagulation.

Les anticorps antinucléaires sont les plus caractéristiques et sont présents chez plus de 95 % des patients.

Les anticorps anti-ADN double brin (ds-DNA) et anti-Sm sont uniques aux patients atteints de LED. En fait, leur présence est incluse dans les critères de classification du LED.[4]

L'antigène Sm est désigné comme étant une petite ribonucléoprotéine nucléaire (snRNP) et est composé d'un ensemble unique de molécules d'ARN riches en uridine liées à un groupe commun de protéines centrales et d'autres protéines.

Les titres d'anticorps anti-ADN varient fréquemment dans le temps et en fonction de l'activité de la maladie, mais les titres d'anticorps anti-Sm sont généralement constants.[13][14]

Les anticorps anti-ADN diffèrent par leurs propriétés, notamment isotype, la capacité à fixer le complément, et la capacité à se lier aux glomérules à l'origine de la pathogénicité.[13]

b) Perturbations de la réponse immunitaire

Le LED se caractérise par un ensemble d'aberrations du système immunitaire qui impliquent les lymphocytes B, les lymphocytes T et les cellules monocytiques, ce qui entraîne une activation polyclonale des lymphocytes B, un nombre accru de cellules productrices d'anticorps, une hypergammaglobulinémie, production d'auto-anticorps et la formation de complexes immuns.

Il semble qu'un nombre excessif et incontrôlé de lymphocytes T est impliqué dans la différenciation et l'activation des cellules B productrices d'autoanticorps.

L'activation des lymphocytes B et T nécessite une stimulation par des antigènes spécifiques.

Les produits chimiques irritants tels que le pristin, l'ADN bactérien et les phospholipides de la paroi cellulaire, et les antigènes viraux peuvent induire des anticorps anti-ADN chez les souris.[15] De plus, les auto-antigènes tels que les complexes ADN-protéine et ARN-protéine peuvent induire la production d'auto-anticorps.[16]

Les antigènes environnementaux et les auto-antigènes sont pris en charge par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) ou se lient aux anticorps induits à la surface des lymphocytes B.

Les CPA et les lymphocytes B transforment les antigènes en peptides et les présentent aux lymphocytes T par l'intermédiaire de leurs molécules HLA de surface.

Les lymphocytes T activées, à leur tour stimulent les lymphocytes B pour produire des auto-anticorps pathogènes.

En outre la stimulation par contact, l'interaction des lymphocytes B et T est facilitée par plusieurs cytokines, telles que l'IL-10, et nécessite des molécules accessoires telles que celles des groupes CD40/CD40L et B7/CD28/CTLA-4 pour initier un second signal.

Le nombre de lymphocytes B à tous les stades d'activation est accru dans le sang périphérique des patients atteints de la maladie.

La perte de la tolérance immunitaire, charge antigénique accrue, l'aide excessive des lymphocytes T, la suppression défectueuse des lymphocytes B et le déplacement des lymphocytes T auxiliaires 1 (T helper 1) et le passage des

réponses immunitaires de type T helper 1 (Th1) à des réponses de type Th2 conduit à une hyperactivité des lymphocytes B et à la production d'auto-anticorps pathogènes. La production d'auto-anticorps pathogènes. Enfin, certains facteurs environnementaux sont probablement nécessaires pour déclencher la maladie.[9]

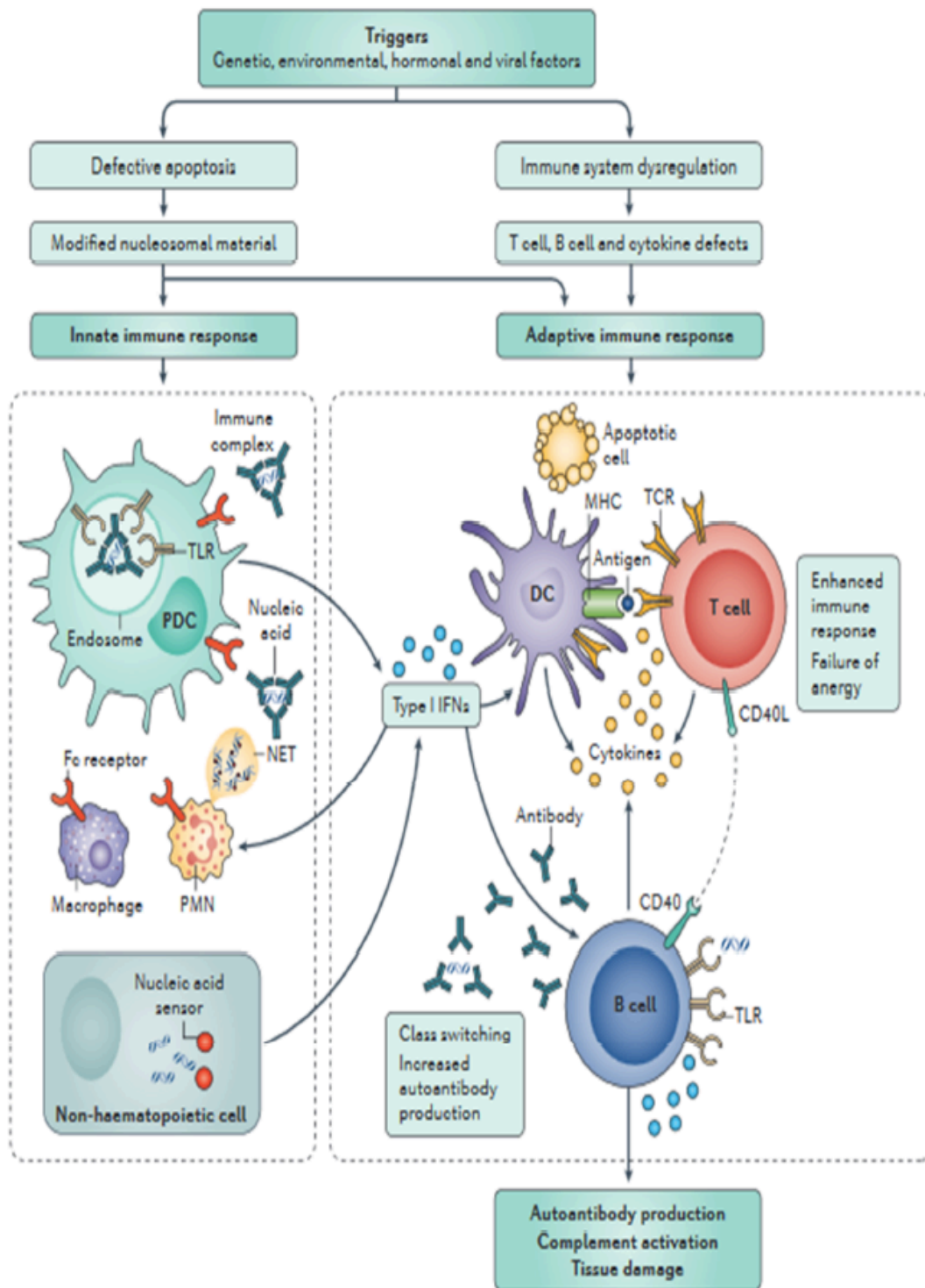


Figure 3: Principaux facteurs de susceptibilité au LES et leur rôle dans la pathogénie de la maladie

II. Épidémiologie du LED

1. Sexe, âge

Le lupus érythémateux disséminé est une maladie mondiale qui touche différents groupes de sexe, d'ethnie et d'âge ; cependant l'incidence est élevée chez les adultes, les femmes et les non-caucasiens [17][18].

Elle est plus fréquente chez les femmes, en particulier les femmes en âge de procréer , avec un sex-ratio de 8 à 15:1. Chez les adultes pré pubères et âgés, le sex-ratio est de 2 à 8:1 [19].

Tableau 1: Sexe ratio du LED [6]

Reference	Femme	Homme	Ratio
Gudmundsson & Steinsson (1990)	5.9	0.8	6.3
Jonsson et al (1990)	5.4	1.0	5.4
Hopkinson et al (1994)	6.5	1.5	4.3
Nossent (1992)	7.9	1.1	7.2
Johnson et al (1995)	6.8	0.5	13.6
McCarty et al (1995)	3.5	0.4	8
Uramoto et al (1999)	9.4	1.54	6.1
Hochberg (1985)			
— Caucasians	3.9	0.4	9.8
—African-Americans	11.42	2.50	4.6
Nossent (2001)	4.6	0.6	7.7

Tableau 2: Répartition des patients selon la moyenne d'âge dans différentes séries.

Les séries	La moyenne d'âge
Anhui en Chine [20]	37,7ans
Finlande [21]	47ans
Meknès[22]	40,43ans
Reims, nord de la France [23]	33,7ans
Rabat [24]	28,5ans
Marrakech	39,62ans

Le pourcentage de jumeaux monozygotes est de 2 à 9 % de jumeaux dizygotes. [25].

L'incidence chez les enfants est très faible par rapport à l'incidence chez les adultes.

Le taux de survie est passé de 50 % en 1950 à 95 % en 2000. [19]

2. Incidence et prévalence du LED

a) L'incidence du LED

L'incidence du LED est résumée dans la figure 5. Cette figure reflète une incidence du LED remarquablement plus élevée chez les non-Blancs que chez les Blancs.

Les estimations d'incidence globale les plus faibles ont été rapportées l'Islande et le Japon, et les plus élevées aux États-Unis et en France.

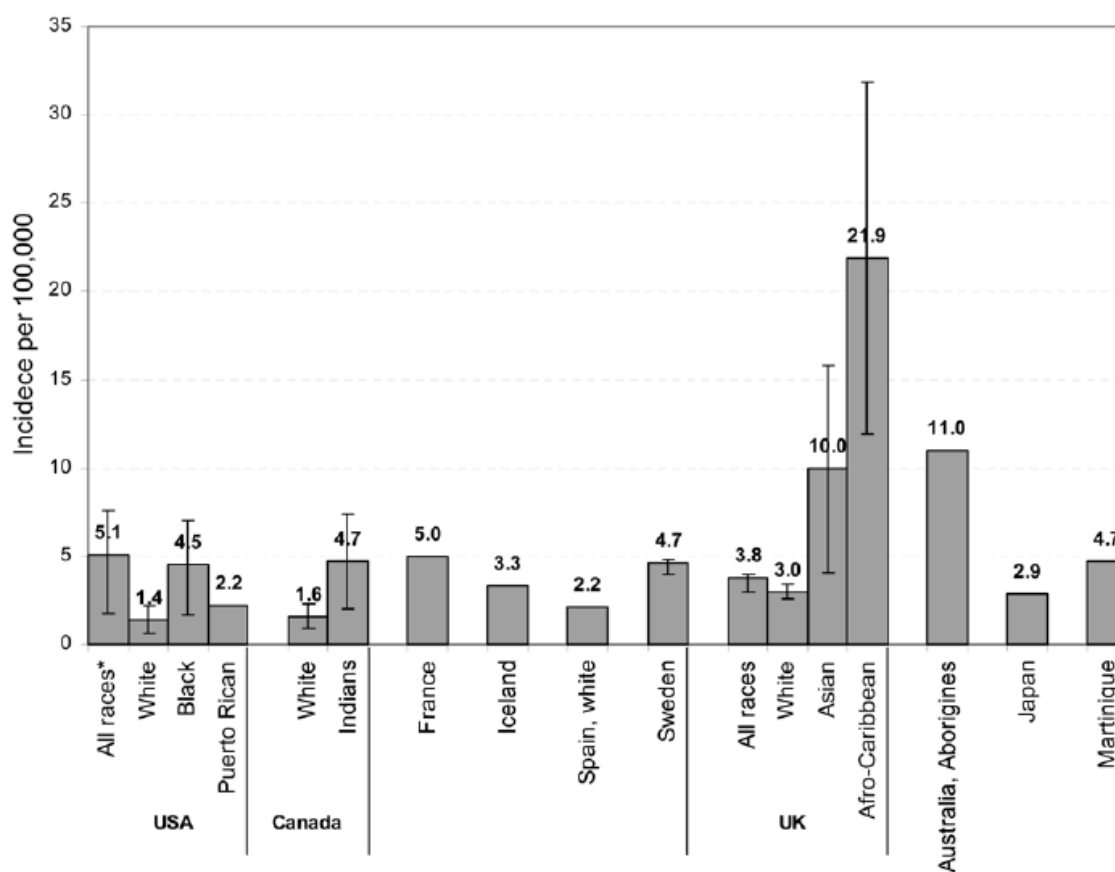


Figure 4: Incidence du LES par 100000

b) Prévalence du LED

Le résumé de la prévalence du LED dans les différents pays est présenté dans la figure 2.

Elle montre une prévalence du LED remarquablement plus élevée dans les groupes raciaux non blancs par rapport aux Blancs. La prévalence globale la plus faible a été en Irlande, au Royaume-Uni et en Finlande, et la plus élevée en Italie, en Espagne et en Martinique.[26]

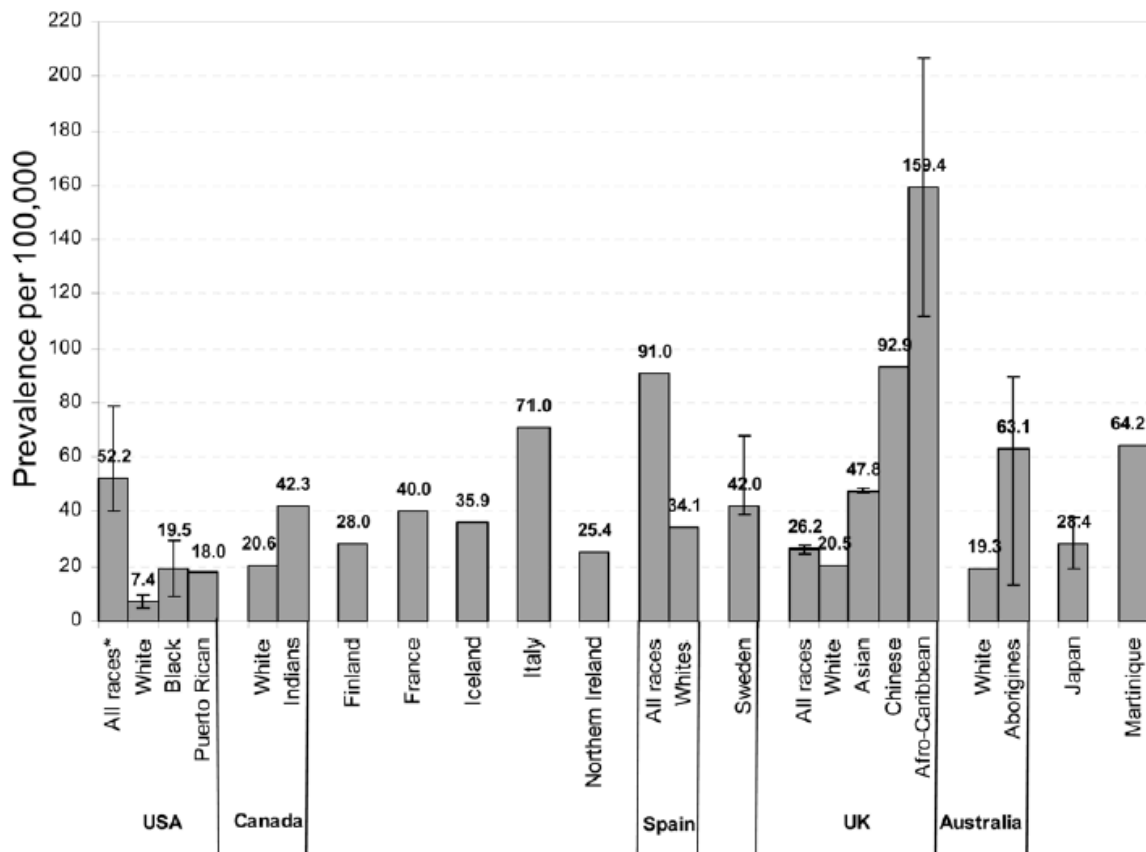


Figure 5: Prévalence du LES par 100000

*MATERIELS
ET
METHODES*

Il s'agit d'une revue de la littérature.

La revue a été faite au moyen de recherches sur des bases de données en ligne, qui ont fourni des articles et des informations pour la production d'une telle revue bibliographique, MEDLINE, Embase et le registre d'essais contrôlés Cochrane et autres ont été recherchés sans restriction de langue en utilisant une combinaison de mots clés pertinents, y compris "lupus érythémateux disséminé», "anémie hémolytique auto-immune", "lymphopénie", "purpura", "syndrome des anti-phospholipides et leurs variantes. Les termes de recherche ont été modifiés pour correspondre à l'arborescence et aux descripteurs des bases de données. Les articles en texte intégral obtenus ont été recherchés manuellement pour d'autres références.

Les articles d'opinion ont été exclus.

DISCUSSION

Les manifestations hématologiques du lupus érythémateux systémique (LES) sont fréquentes. Elles sont diverses et vont de légères à graves. Par conséquent, différentes approches thérapeutiques sont nécessaires, allant d'une simple surveillance jusqu'à une immunosuppression importante.

La plupart des données sur le traitement sont basées sur des rapports de cas ou de petites études rétrospectives, car peu d'essais contrôlés randomisés ont été réalisés.

Le développement de la thérapie biologique a ouvert de nouvelles voies possibles pour traiter les cas les plus sévères mais d'autres essais cliniques sont nécessaires.[27]

Dans cette revue, nous examinons les manifestations hématologiques les plus courantes et les plus caractéristiques des patients atteints de LED en nous concentrant sur leur pathogenèse et leur prise en charge.

I. Atteinte lignée érythrocytaire :

Un résumé des pathologies associées aux globules rouges chez les patients atteints de LED est présenté dans tableau 3. Nous y détaillerons l'anémie de la maladie chronique, l'anémie hémolytique auto-immune, l'anémie ferriprive et l'anémie aplasique.

Tableau 3: Altérations des globules rouges chez les patients atteints de LED.

Altérations des globules rouges chez les patients atteints de LES
<ul style="list-style-type: none">• Anémie due à une maladie chronique.• Anémie ferriprive : saignement (GI, ménorragie); carences nutritionnelles en fer.• Anémie hémolytique auto-immune.• Anémie hémolytique microangiopathique.• Anémie aplasique.• Autres causes d'anémie : Autres déficiences nutritionnelles (vitamine B12, folate); anémie pernicieuse; iatrogènes (AZA, CYC); anémie dans les troubles liés à la pancytopenie : Myélofibrose, purpura thrombotique thrombocytopenique...

AZA : azathioprine, CYC : cyclophosphamide , GI : gastro-intestinal[28]

1. L'anémie de la maladie chronique ou anémie inflammatoire

a) Introduction

L'anémie de la maladie chronique (AMC) est le type d'anémie le plus courant chez les patients atteints de LED, responsable d'environ un tiers des cas.[29]

b) Pathogénie

L'étiologie de l'ACD dans le LED n'est pas encore totalement comprise, mais elle semble être liée à des modifications de l'homéostasie du fer, une réponse ou une activité inadéquate de l'érythropoïétine (EPO) et une altération de l'érythropoïèse.

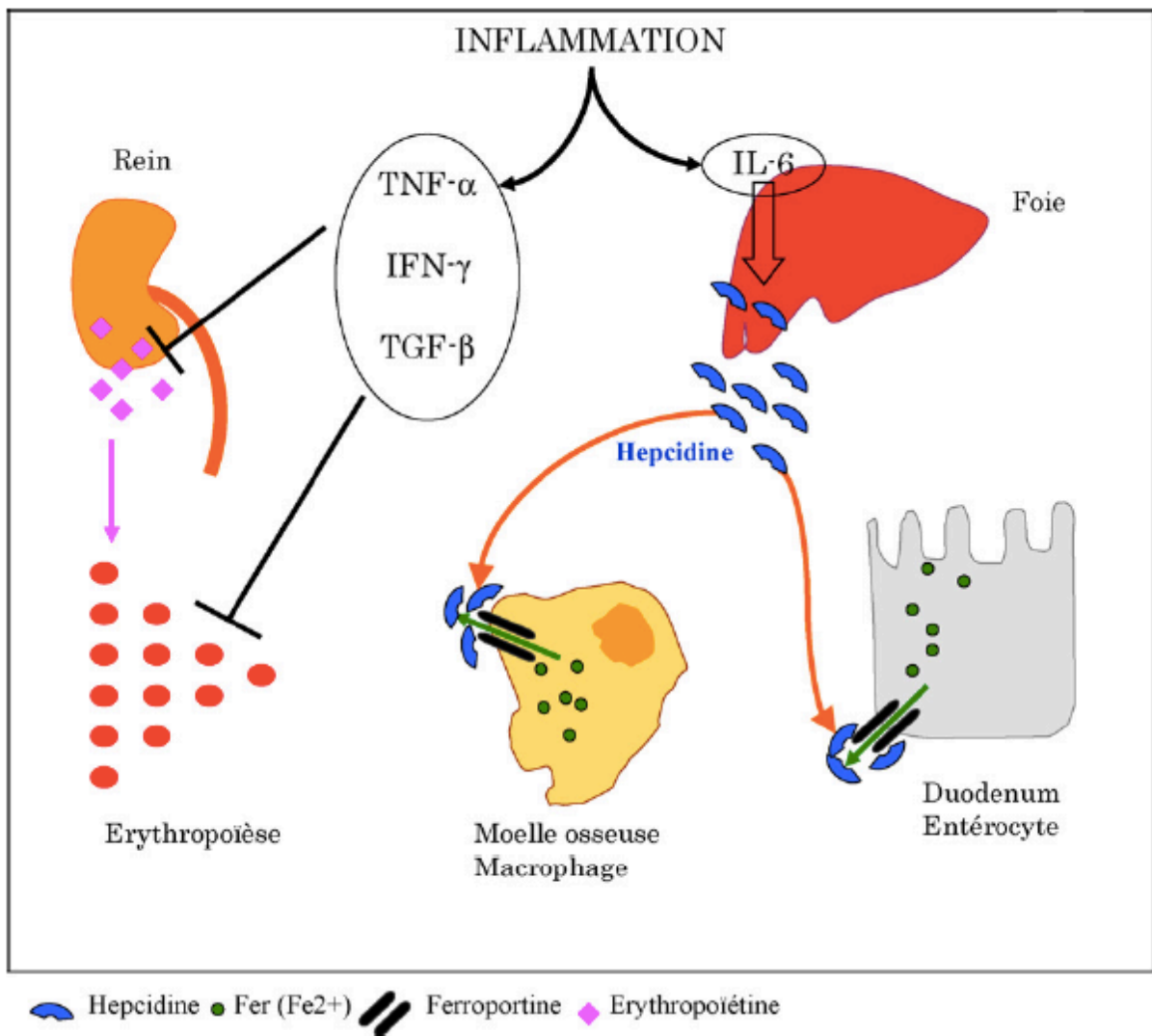


Figure 6: Principales caractéristiques physiopathologiques de Anémie Inflammatoire [30]

La figure 7 les principaux mécanisme par lesquels l'inflammation résulte a l'apparition d'une anémie notamment par l'intermédiaire des protéines d'inflammation (IL-6, TNF-a ...) en influant différents mécanisme de régulation du fer (EPO, hépcidine ...).

L'homéostasie du fer

Pendant l'inflammation, l'homéostasie du fer est affectée de manière significative, car la production d'hépcidine est régulée par le fer.

L'hépcidine est une hormone produite dans le foie qui empêche le fer de passer dans le compartiment plasmatique, en inhibant l'absorption du fer dans le duodénum et sa libération par les hépatocytes et les macrophages.

Elle est étroitement régulée par les niveaux de fer sérique et sa production augmente lorsque le fer est abondant, empêchant ainsi une plus grande absorption et la libération des réserves. Sa production diminue ou cesse lorsque le fer est déficient [31].

Il empêche l'efflux de fer en interagissant avec la ferroportine 1 à la surface de la cellule, ce qui conduit à l'internalisation et la dégradation de la protéine ferroportine 1 [32].

La production d'hépcidine semble également être régulée par des cytokines inflammatoires.

L'IL-6 induit la production d'hépcidine et une hypoferraémie consécutive. [33].

De même, l'ajout d'anticorps neutralisant l'IL-6- à des cultures d'hépatocytes diminue la production d'hépcidine.

Les niveaux d'IL-6 étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de LED [34].

Le Transducteur et activateur de signal de la transcription 3 (STAT3) situé en position 64/-72 du promoteur de l'hépcidine promoteur de l'hépcidine contrôle l'activation transcriptionnelle dépendante de l'IL-6.

L'élimination de STAT3 par ARNi réduit l'expression de l'ARNm de l'hépcidine, ce qui implique que les stimuli qui activent STAT3 hépatique peuvent également renforcer l'expression de l'hépcidine [35].

Les régulateurs immunitaires inflammatoires tels que l'IFN-g et les lipopolysaccharides semblent augmenter l'acquisition du fer par les monocytes, en stimulant l'acquisition de fer par les monocytes.

L'acquisition du fer par les monocytes, en stimulant l'expression du transporteur

DMT-1 (divalent metal transporter) aussi appelé Nramp2, et à retenir le fer dans les cellules en inhibant la synthèse de la ferroportine[36].

En revanche, les niveaux de pro-hépcidine ne semblent pas être en corrélation avec l'activité de la maladie, les niveaux de cytokines ou les taux de fer sérique chez les patients atteints de LED [37].

D'autres cytokines, dont le TNF-a, l'IFN-g et l'IL-1, participent à l'homéostasie du fer en réduisant la concentration de fer dans le sang, en réduisant la concentration du récepteur de la transferrine à la surface des cellules et en augmentant la ferritine à la surface des cellules et en augmentant la synthèse de ferritine.

L'érythropoïétine.

La pathogénèse de l'AMC dans différentes maladies auto-immunes est liée à une réduction de l'activité de l'EPO, due à une d'une production réduite et d'une résistance des cellules érythroïdes.

L'EPO est fondamental dans le maintien d'un niveau d'hématocrite adéquat dans le sang humain et sa concentration augmente avec un faible taux d'hématocrite et vice versa.

Les taux absolus d'EPO étaient réduits chez les patients atteints de LED, même chez ceux sans anticorps anti-EPO, et leur corrélation avec les variations de l'hémoglobine et l'hématocrite était maintenue[38].

c) Implications cliniques

L'AI est légère à modérée, normochrome normocytaire ou moins souvent microcytaire, arégénérative.

Tableau 4: Marqueurs ferriques selon les situations cliniques : anémie inflammatoire (AI), anémie ferriprive (AF) ou les 2[39]

Biomarqueurs	AI	AF	AI+AF
Fer sérique	↓	↓	↓
Transferrine	N ou ↓	↑	↓
Saturation de la transferrine	↓	↓	↓
Ferritine	N ou ↑	↓	N ou ↓
Récepteur soluble de la transferrine	N	↑	N ou ↑
Ratio RsTf/log (ferritine)	< 1	> 2	> 2

RsTf : récepteur soluble de la transferrine ; N: normal.

Une baisse du fer sérique et de la capacité totale de fixation du fer est présente. La transferrine est normale ou diminuée ainsi que le coefficient de saturation de la transferrine qui est abaissé.

Les réserves en fer sont élevées comme en témoigne la ferritine dont le niveau est normal ou augmenté (à la réserve que la ferritine est aussi un marqueur inflammatoire).

Un taux bas de récepteur soluble de la transferrine caractérise aussi ce type d'anémie.

Un taux normal ou augmenté de ferritine exclut l'anémie par carence en fer qui a les mêmes caractéristiques sémiologiques à l'hémogramme.

L'AI et l'anémie par carence en fer peuvent être combinées.

Le récepteur soluble de la transferrine est alors un marqueur utile qui n'est pas influencé par l'inflammation et qui augmente dans le cadre de la carence martiale.

Le rapport récepteur soluble/logarithme de la ferritine permet d'orienter entre ces deux types d'anémie (Tableau 4) :

- une valeur basse inférieure à 1 est en faveur de l'AI ;
- une valeur haute supérieure à 2 en faveur de la carence martiale ou de l'association des deux causes.

d) Traitement

Le traitement repose en premier sur le traitement de la maladie sous-jacente.[40]

Des transfusions sanguines peuvent être utilisées si nécessaire en fonction du degré d'anémie et de la tolérance.

In vitro, le traitement par EPO améliore la croissance des colonies érythroïdes et constitue un argument pour l'administrer aux malades souffrant d'une AI.[41]

Quelques études ont été réalisées au cours de l'AI associée à des maladies auto-immunes.

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo a été menée au cours de la polyarthrite rhumatoïde incluant 70 patients.

Un taux de réponse de 94% a été observé dans le groupe traité par EPO contre 22% dans le groupe par un placebo[42].

Un traitement par fer intraveineux [43] peut être associé pour éviter un déficit fonctionnel en fer au moment de la reprise de l'érythropoïèse.

2. L'anémie hémolytique auto-immune

Les critères de l'ACR et du SLICC reconnaissent le AHAI avec réticulocytose comme l'un des critères de classification du LES, tandis que les critères SLICC incluent également un test de Coombs positif comme critère.

L'anémie hémolytique auto-immune (AIHA) survient chez environ 10 % des patients atteints de LED.[1]

a) Pathogénie

Les anticorps anti érythrocytaires dans le LED sont principalement des IgG de type chaud. Les anticorps aPL sont associés à une anémie hémolytique positive de Coombs chez les patients atteints de LED.

Les anticorps aCL, IgG et IgM, sont plus fréquents chez les patients atteints de patients souffrant de LED avec AIHA.[45]

Lang et al,[46] dans leur étude comparative comparatif, ont fourni des preuves qui délimitent le rôle des anticorps aCL dans l'AHAI.

Les souris prédisposées au lupus, noires de Nouvelle-Zélande, produisent des anticorps spécifiques à la bande 3.[47] Les anticorps IgG anti-bande 3 sont également susceptibles de participer à l'élimination des globules rouges vieillissants de la circulation des individus sains.[48]

Comme dans le cas de l'AIHA primaire, les IgG de type chaud réagissent avec la bande 3 la protéine de transport d'anions.

Indépendamment de ces connaissances, une association entre l'AIHA chez les patients atteints de LED et la spécificité de l'antigène n'a pas été déterminée.

Une sous-expression de CD55 et CD59 a été mise en évidence sur les érythrocytes de patients souffrant d'AIHA associé au LED.

Ces protéines membranaires servent de protection contre la lyse cellulaire induite par le complément. La sous-expression de ces de ces protéines peut être associée à une hémolyse auto-immune.[49] Bien que de nombreuses associations aient été faites, aucune conclusion n'a été tirée.[50]

Elle souvent associée à la présence d'anticorps anti-Sm et peut être associée à un PTI dans le cadre d'un syndrome d'Evans.

b) Diagnostic

Le diagnostic de l'AIHA se fait par étapes.

Tout d'abord, l'anémie doit être établie comme hémolytique, par des marqueurs sériques hémolytiques (par ex. haptoglobine, lactate déshydrogénase, bilirubine indirecte), la présence d'une réticulocytose et l'examen d'un frottis de sang périphérique.

Deuxièmement, en utilisant test direct à l'anti-globuline (test de Coombs direct), le clinicien doit déterminer si une auto-immunité contre les globules rouges déclenche l'hémolyse.

Enfin, l'identification du type d'anticorps responsable de l'hémolyse doit être définie.

Les AIHA à action chaude et les AHAI à action froide sont basés sur la température optimale de la réactivité antigène-anticorps.

Cette approche à plusieurs niveaux permet le diagnostic de l'AHAI chez les patients atteints de LED.

Les patients atteints de LED avec AHAI peuvent présenter d'autres manifestations hématologiques auto-immunes concomitantes.

Par exemple, les patients atteints de LED peuvent présenter un AHAI et une thrombopénie de manière concomitante ou séquentiellement, ce qui est connu sous le nom de syndrome d'Evans.

Les patients atteints du syndrome d'Evans peuvent avoir des rechutes fréquentes, une fois que les glucocorticoïdes ont été diminués ou arrêtés.

Par conséquent, lorsque le diagnostic de l'AIHA chez les patients atteints de LED, la surveillance de l'apparition d'une thrombopénie est importante. [51]

c) Traitement

La thérapie aux glucocorticoïdes est le traitement de première intention de l'AIHA.

Une majorité de patients présentent une réponse claire au traitement (Hb >10 g/dL) dans les trois premières semaines de traitement.

Une fois la réponse obtenue, le traitement par glucocorticoïdes doit être réduit progressivement. Environ 10 % des patients ne répondent pas à ce traitement et nécessitent un traitement de seconde ligne.

De nombreux médicaments ont été utilisés comme agents de seconde ligne.

Des critères d'éligibilité des patients pour un traitement de seconde ligne ont été proposés (figure 9).

Il n'existe toujours pas de consensus général sur le meilleur agent de seconde ligne. Les médicaments rapportés dans le traitement de l'AIHA réfractaire dans le LED incluent les IVIG, l'azathioprine et d'autres médicaments immunosuppresseurs ainsi que le danazol et le rituximab.[52]

Basis of criteria		Comment
Time based	No response to glucocorticoid in 3 weeks	Second-line therapy required
Dose based	>15 mg/day of prednisone* for maintenance	Second-line therapy required
	15 mg/day to 0.1 mg/kg/day*	Second-line therapy encouraged
	<0.1 mg/kg/day	No second-line therapy

*Or the equivalent of 15 mg of prednisone.

Figure 7: Critères proposés pour l'utilisation d'un traitement de deuxième intention dans les cas d'AIHA réfractaire associée au LED.[52]

3. L'anémie ferriprive

a) Introduction et pathogenèse

L'anémie ferriprive est fréquente chez les patients atteints de LED, touche presque un tiers des patients souffrant d'anémie [29].

Elle est généralement due à une hémorragie gastro-intestinale chronique suite à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et de glucocorticoïdes [53].

b) Implications cliniques.

La découverte implique la recherche d'une source de saignement [54].

Elle peut coexister avec l'anémie de la maladie chronique, ce qui entraîne un problème diagnostique, car la ferritine sérique est influencée positivement par la charge en fer et l'inflammation [36].

c) Traitement

Après qu'une source de saignement a été exclue ou identifiée et traitée, les patients peuvent commencer une supplémentation en fer orale ou par voie intraveineuse.

La thérapie par le fer est le traitement de première ligne.

Cependant, la supplémentation en fer par voie orale peut entraîner une absorption inadéquate du fer chez les patients atteints d'anémie de la maladie chronique, car le transfert du fer des entérocytes vers la circulation est altéré .

Il existe peu de données sur les agents érythropoïétiques et leurs éventuels effets secondaires sur l'évolution de la maladie sous-jacente.

S'ils sont introduits, les niveaux d'hémoglobine doivent être déterminés après quatre semaines de traitement puis à intervalles d'environ 4 semaines.

Le fer doit être administré simultanément, car il n'y aura pas d'augmentation de l'hémoglobine si la carence en fer n'est pas corrigée .[39]

4. L'anémie aplasique

Les cytopénies périphériques sont plus fréquentes dans le LES, mais l'atteinte de la moelle osseuse est aussi décrite.

L'anémie aplasique est le résultat de destruction à médiation immunitaire de cellules souches hématopoïétiques, provoquant une pancytopénie et caractérisée par une moelle osseuse vide.

Les mécanismes étiologiques de l'AA ne sont pas clairement identifiés, bien que l'on ait avancé l'hypothèse que l'hypoproduction dans la moelle osseuse peut être due à une réaction médicamenteuse, une infection virale ou à une atteinte auto-immune[55].

Contrairement à la myélofibrose primaire, la nature auto-immune de la plupart des cas d'AA est largement reconnue, et la relation de causalité entre l'AA et le LED est moins controversée que l'association entre la myélofibrose et le LED [56].

Dans l'AA primaire, la réponse aux corticostéroïdes seuls est inférieure 12% .

D'autres thérapies immunomodulatrices différentes ont été utilisées avec des résultats variables. Il est noté que les échanges plasmatiques semblent avoir une certaine efficacité contrairement à la fibrose de la moelle osseuse[55].

II. Atteinte de la lignée leucocytaire :

Leucopénie

Selon les critères ACR et SLICC de classification du LED, la leucopénie est définie comme étant $<4000/\text{mm}^3$ à deux occasions ou plus.

En dehors de la pathogénèse du LED, plusieurs traitements notamment immunosuppresseurs peuvent être la cause d'une leucopénie. [57]

La leucopénie survient chez près de la moitié des patients atteints du LED[58], les neutrophiles ou les lymphocytes circulants, ou les deux, peuvent être déprimés pour diverses raisons.[59]

1. Neutropénie

a) Définition

La neutropénie est habituellement définie en hématologie comme une numération absolue de neutrophiles <1500 cellules/ mm^3 .

En fait la neutropénie ne fait pas partie des critères diagnostiques et d'activité du LED elle participe indirectement par l'intermédiaire de la leucopénie.

On note par ailleurs la présence d'une neutropénie ethnique bénigne chez de nombreuses personnes (25-50 %) d'origine africaine subsaharienne .

Chez ces personnes la définition d'une neutropénie pathologique est particulièrement délicate.[60]

b) Pathogénie

La pathogénèse de la neutropénie dans le LED n'est pas entièrement comprise. Des mécanismes d'immunité humorale et cellulaire peuvent être impliqués.

Trois mécanismes potentiels de la neutropénie dans le LED sont

- 1) l'augmentation de la destruction périphérique accrue des granulocytes ;
- 2) des modifications du pool marginal et splénique, ou une augmentation de la marginalisation ;
- 3) une diminution de la production de la moelle.[61]

Auto-immunité

Auto-anticorps

La neutropénie auto-immune correspond à la destruction des cellules multi nucléées.

Les anticorps dirigés contre les neutrophiles représentent un mécanisme proposé pour expliquer la neutropénie observée dans la maladie.

Bien que les preuves de l'existence de d'anticorps anti-neutrophiles et de destruction périphérique dans la périphérique dans la neutropénie auto-immune sont convaincantes, les études soutenant ce mécanisme dans le lupus érythémateux doivent être considérées comme provisoires [62].

Ces anticorps dans le lupus érythémateux semblent être non spécifiques de l'espèce [63] et peut avoir une signification pathogène [64].

La recherche des auto-anticorps fixé à polymorphonucléaire (Coombs direct) ou capable de fixer à le polymorphonucléaire (Coombs indirect) permet d'identifier les formes de neutropénie périphérique avec des auto-anticorps ;[65] ce qui n'est pas toujours facile à démontrer.

Ces anticorps anti-neutrophiles ont la pathogenèse de semblable à AHAI et PTT.

La cible spécifique des auto-anticorps est inconnue et il est assez fréquent dans ces cas de développer une thrombopénie une anémie hémolytique simultanément.[66]

Activation du complément

Rustagi et al [67], dans une étude portant sur 18 patients atteints de LED, ont suggéré ce qui suit l'existence d'auto-anticorps IgG antineutrophiles activant le complément dans le LED et leur présence avec la neutropénie.

Le taux d' IgG se liant aux neutrophiles était de 2 à 3 fois plus élevées que la normale chez les patients atteints de LED.

Pourtant, il n'y avait pas de différence significative dans les niveaux d'IgG entre les patients non neutropéniques et les patients neutropéniques.

Les lésions induites par le complément est responsable de certaines autres lésions du LED.

Ainsi, en postulant que les neutrophiles sont affectés par la fixation du complément, avec pour conséquence une déplétion des neutrophiles, est raisonnable.

Les résultats globaux de cette étude suggèrent que l'existence d'auto-anticorps IgG antineutrophiles activant le complément est en corrélation avec l'apparition de la neutropénie.

Comme cela a été montré dans l'anémie hémolytique immunitaire et de la thrombopénie immunitaire, la fixation du complément par fixation du complément par la liaison de l'anticorps anti-neutrophiles à la surface cellulaire est le médiateur des lésions dans la neutropénie du LED.

Défaut de production médullaire

En dehors des situations de myélofibrose et pancytopénie une neutropénie peut être due à une diminution des cellules progénitrices des granulocytaires (CFU-C).

Yamasaki et al [68] ont étudié la pathogénie de l'insuffisance granulopoïétique dans le LED. Une baisse des CFU-C dans la moelle osseuse a été mise en évidence dans les biopsies médullaires chez les patients atteints du LED, et ce nombre était en corrélation avec le taux de nombre de granulocytes/monocytes périphériques chez ces dernières.

Ces travaux ont également trouvé que *in vitro* les lymphocytes T du sang périphérique de patients atteints de LED ne recevant pas des traitements corticoïdes avaient tendance à supprimer la croissance des CFU-C des patients sains.

D'après cette étude, les lymphocytes T ont contribué à la diminution des CFU-C dans la moelle, ce qui pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de la neutropénie dans le LED. Par ailleurs, le mécanisme de cette diminution demeure inconnue.

Matsuyama et al ont mené une étude visant à évaluer l'implication du facteur de nécrose tumorale (TNF) et de son ligand inducteur d'apoptose lié au TNF (TRAIL) dans la pathogenèse de la neutropénie dans le LED.

Cette étude a révélé que les taux sériques de TRAIL étaient plus élevés chez les patients atteints de LED et de neutropénie que chez les patients atteints de LED sans neutropénie ainsi que chez les volontaires sains. [69]

c) Implications cliniques et traitement

La neutropénie peut être l'un des facteurs contribuant à la comorbidité infectieuse dans le cas du LED.

Les infections récurrentes sont la seule conséquence significative connue de la neutropénie.

Comme la neutropénie dans le LED est courante et généralement légère, il n'existe pas de consensus pour le traitement et la surveillance est la règle cependant le traitement est nécessaire en cas de neutropénie sévère et menaçant le pronostic vital.

Euler et al [70] ont étudié l'effet de la rhG-CSF (Recombinaut human granulocyte colony-stimulating factor) sur le nombre de neutrophiles, sans les effets immunosuppresseurs de la méthylprednisolone.

Dans cette étude, les auteurs ont trois patients atteints de LED.

Le traitement par rhG-CSF a entraîné une augmentation rapide du nombre de neutrophiles dans les 48 heures.

Ces investigateurs ont conclu que l'utilisation du rhG-CSF constituait un traitement possible chez les patients atteints de neutropénie lupique avec une granulopoïèse normale ou accrue, mais il n'existe pas d'études randomisées et contrôlées pour définir le traitement.

Le patient atteint de neutropénie sévère et présentant une infection opportuniste ou le risque d'une telle infection peut être traité avec le G-CSF.

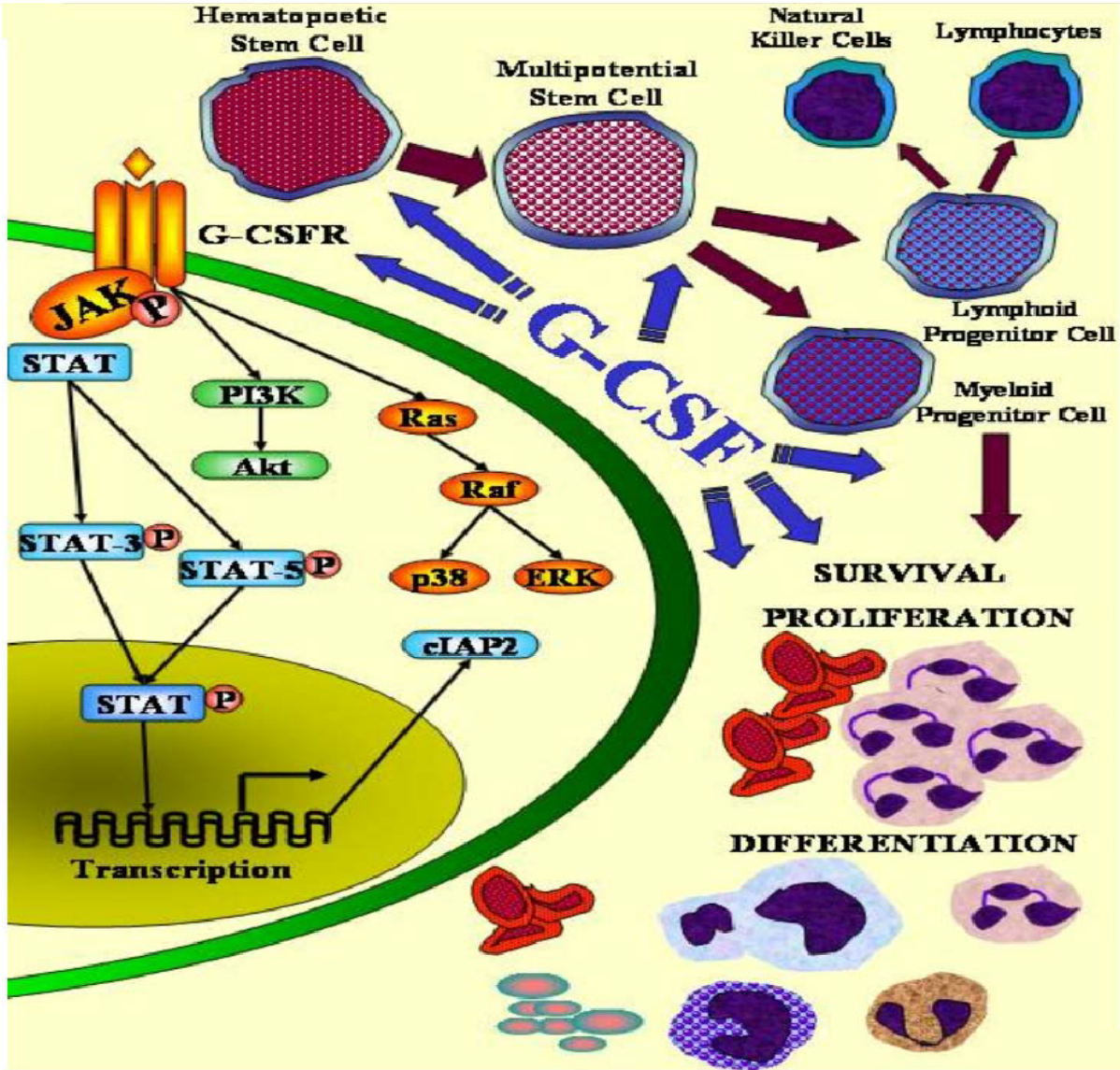


Figure 8: Actions hématopoïétiques du G-CSF[71]

2. Lymphopénie

a) Introduction

Les lymphocytes du sang périphérique ont été classés, sur la base de leurs caractéristiques de surface, en trois grandes catégories.

Dérivés du thymus (cellules T), dérivés de la moelle osseuse (cellules B) possédant des récepteurs d'Ig ou du complément, ou les deux, à la surface de leurs cellules, et un petit nombre de lymphocytes (cellules nulles) n'ayant ni cellule T ni cellule B qui ne présentent aucune caractéristique de surface des lymphocytes T ou B.

Dans le lupus érythémateux systémique (LES), une lymphopénie périphérique, définie par un taux de lymphocytes circulants $< 1,5$ G/L, est observée dans 15 à 82 % selon les études[72].

Elle fait partie des critères de classification ACR de 1997 du LES, et des critères SLICC de 2012, ces derniers comprenant un taux de lymphocytes totaux < 1 G/L [6].

Une lymphopénie < 1 G/L est un facteur de risque de survenue d'infections bactériennes sévères, indépendamment de la prise d'immunosuppresseurs.

b) Aspects physiopathologiques de la lymphopénie au cours du LES

La lymphopénie au cours du LES contribue, de manière indépendante de la neutropénie, à la leucopénie globale observée chez ces patients [73].

Elle peut toucher les lymphocytes B, mais elle concerne principalement les lymphocytes T et notamment les CD4+.[74]

Anticorps lymphocytotoxiques

Des auto-anticorps lymphocytotoxiques d'isotype IgM ont été observés dès 1975 dans le LES. Leur présence était associée à une lymphopénie par cytotoxicité médiée par la voie classique du complément [75].

Depuis, il a été démontré que l'isotype IgG est celui le plus impliqué, conduisant à une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. Les antigènes reconnus à la surface des LyT sont très variés, incluant de façon non exhaustive le CD4 , le CD45 , le CMH I/II , les glycophospholipides, et la protéine p ribosomale [76].

Les IgG ALC sont associés à la présence d'une lymphopénie dans le LES sont significativement plus fréquents dans le LES comparativement aux autres maladies auto-immunes et ne sont pas observés chez les sujets sains.

Les IgG ALC sont spécifiques mais manquent de sensibilité, ce qui limite l'intérêt de leur détection en pratique clinique.

Excès d'apoptose

Comparativement aux témoins sains et aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, des études in vitro ont démontré dans le LES une accélération de l'apoptose des lymphocytes LyT [77], inversement corrélée aux taux de LyT circulants [78], et indépendante des traitements immunosuppresseurs.

Les mécanismes proposés pour expliquer cet excès d'apoptose lymphocytaire sont multiples

Déficit en protéines régulatrices du complément

Le système du complément est un mécanisme inné de défense anti-infectieux rapide et puissant, mais son activation trop intense ou prolongée peut entraîner des lésions tissulaires ou cellulaires dont des cytopénies.

Comparativement aux contrôles sains, il existe, à la surface des LyT dans le LES, une diminution de l'expression de CD55, CD59, et CD46 [79], qui sont les principales protéines de régulation du complément [49]

Défaut de lymphopoïèse

Il a été observé dans le LES une diminution de la réserve médullaire en cellules progénitrices CD34+, en lien avec l'hyperexpression constitutive de CD40 à la surface de ces cellules ce qui favoriserait leur apoptose médiée par Fas en présence de CD40-ligand.

De plus, diverses cytokines, impliquées dans la physiopathologie du LES, surtout l'interféron Gamma (IFN- γ), semblent jouer un rôle dans la lymphopoïèse. Cette cytokine limite l'auto-renouvellement des cellules souches hématopoïétiques, ce qui peut aggraver le déficit en cellules progénitrices CD34+ observé dans le LES.

c) Implications cliniques

Une récente méta-analyse a montré une mortalité dans le LES 3 fois supérieure à celle de la population générale [80]. Les principales causes étaient l'atteinte rénale (reflétant une activité sévère de la maladie), suivie par les infections et les maladies cardiovasculaires.

L'incidence des infections dans le LES est de 10,8/100 personne-années [81]. Elle sont nettement dominées par les infections bactériennes, représentant 85 à 96 % des cas, suivies par les infections virales (2,7 à 7,6 %) , fongiques (0,7 à 7,6 %) et mycobactériennes (0,6 %) .

Les facteurs de risque rapportés sont une atteinte rénale du LES, le sexe masculin, l'ethnie noire, la prise de glucocorticoïdes et d'immunosuppresseurs [81].

Dans la plupart des cas, seule la leucopénie a été étudiée. Il existe donc au final peu d'études évaluant spécifiquement le rôle de la lymphopénie dans les complications infectieuses au cours du LES.

d) Prise en charge

Il n'existe pas à ce jour de recommandations spécifiques concernant la prise en charge de la lymphopénie au cours du LES, contrairement aux autres cytopénies, telles que les anémies hémolytiques auto-immunes, le purpura thrombopénique immunologique ou encore les neutropénies.

Son association à l'activité de la maladie, au risque de poussée, et à certaines manifestations notamment neuropsychiatriques, en fait un biomarqueur simple de suivi et incite à une surveillance renforcée de ces patients, surtout en cas de taux $< 0,5$ G/L et d'anti-Ro/SSA [82].

De plus, divers mécanismes non auto-immuns sont impliqués dans la genèse d'une lymphopénie dans le LES. Ainsi, la présence d'une lymphopénie, même sévère, ne légitime pas à elle seule l'introduction d'immunosuppresseurs avec le risque d'une inefficacité et/ou la majoration du risque infectieux.

Du point de vue infectieux, indépendamment de l'activité lupique, l'hydroxychloroquine semble avoir un réel effet protecteur sur le risque infectieux global [81][83].

Par ailleurs, compte tenu de l'importante morbi-mortalité en lien avec les pneumonies dans le LES, notamment en cas de lymphopénie[84], il est légitime, surtout en cas d'immunosuppresseurs associés, de proposer une vaccination anti-pneumococcique chez ces patients, en utilisant un schéma vaccin conjugué puis vaccin polysaccharidique (prime-boost), celui-ci ayant démontré une meilleure réponse humorale anti-pneumococcique en cas de lymphopénie CD4+[85].

De même, une vaccination antigrippale annuelle devrait être proposée chez tous les patients lupiques avec lymphopénie, indépendamment de l'âge et des immunosuppresseurs.

Les anticorps lymphotoxiques circulants sont fréquemment identifiés dans le LED, et leurs niveaux sont en corrélation avec la lymphopénie.[86]

La présence de la lymphopénie peut être cliniquement silencieuse ou associée à un risque accru d'infections et/ou de LED actif.

Les données sur l'augmentation du risque d'infection sont controversées et sont compliquées par l'utilisation d'immunosuppresseurs. L'origine ethnique peut également jouer un rôle dans l'explication des résultats contradictoires.

III. Atteinte de la lignée plaquettaire :

1. Thrombopénie

a) Introduction

La thrombopénie est une manifestation fréquente chez les patients atteints de LED bien qu'elle soit souvent légère.

Trois mécanismes différents sont liés à la thrombopénie : une production altérée dans la MO, une séquestration dans la rate et une destruction accélérée.[87]

Dans les critères de classification de l'ACR pour le LED et les nouveaux critères SLICC, la définition de la thrombopénie est une numération plaquettaire $<100\ 000/\text{mm}^3$ (ou $100 \times 10^9/\text{L}$) sans autre cause identifiable.

Il peut être particulièrement difficile d'exclure une thrombopénie résultant d'un traitement pharmacologique.

La pseudo-thrombopénie doit être exclue par un examen attentif du frottis de sang périphérique.[52]

b) Pathogénie

Les mécanismes impliqués la thrombopénie immunitaire du LED sont résumés dans le document suivant figure 11.

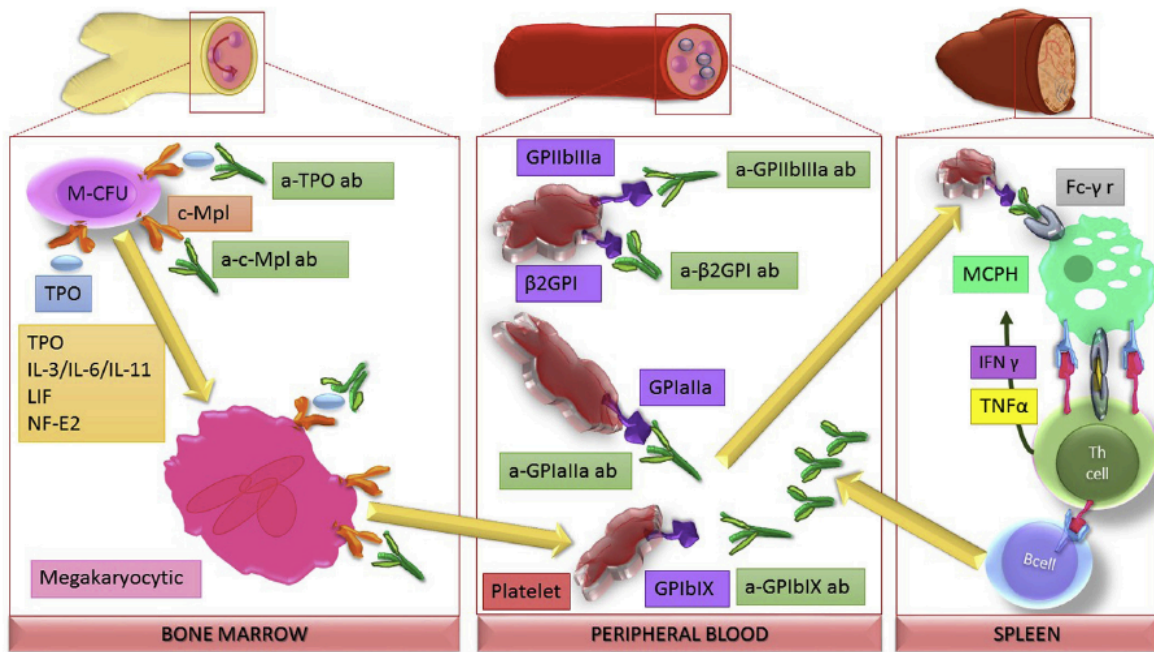


Figure 9: Pathogénie de la thrombopénie immunitaire du LED .

Un résumé des interactions des auto-anticorps dans la moelle osseuse, le sang périphérique et la rate.

a- b2GPI, ab : anticorps anti b2 glycoprotéine I, a-c-Mpl ab : anticorps anti récepteur de la thrombopoïétine, a- GPIIa ab : anticorps anti glycoprotéine IaIIa, a-GPIbIX ab : anticorps anti glycoprotéine IbIX, a-

GPIIbIIIa ab : anticorps anti glycoprotéine IIbIIIa, a-TPO ab : anticorps anti thrombopoïétine, b2GPI : b2 glycoprotéine I, c-Mpl : récepteur de la thrombopoïétine, Fc-g r : fragment, récepteur g cristallisable, GPIaIIa : glycoprotéine IaIIa, GPIbIX : glycoprotéine IbIX, GPIIbIIIa : glycoprotéine IIbIIIa, IFN g : interféron g, IL-3 : interleukine 3, IL-6 : interleukine 6, IL-11 : interleukine 11, LIF : facteur d'inhibition de la leucémie, M-CFU : facteur d'inhibition de la leucémie.

M-CFU : Megakaryocytic colony forming units, MCPH : Macrophage, NF-E2 : facteur de transcription NF-E2 45 kDa subunit, TNF a : tumour necrosis factor a, TPO : thrombopoietin.

La majorité des patients atteints de LED et présentant une thrombopénie présentent une destruction périphérique accrue qui est généralement médiée par les anticorps anti-plaquettes, mais les deux autres mécanismes jouent un rôle chez certains patients.[52]

La thrombopénie dans le LED peut se présenter de multiples façons.

Le PTI isolé peut être la première manifestation du LED et précéder d'autres aspects du LED de plusieurs mois, voire d'années(12% dans une série de 115 patients atteints de PTI, développent ensuite un LED)[88].

Les cibles de la réponse immunitaire contre les plaquettes chez les patients atteints de LED diffèrent des cibles observées chez les patients atteints de PTI isolé.

Dans le PTI, les anticorps des patients se lient aux glycoprotéines de surface des plaquettes comme les GP IIb/IIIa, Ib/IX et Ia/IIa49.

En revanche, chez les patients atteints de LED, une étude n'a trouvé pratiquement aucune liaison des glycoprotéines plaquettaires.[89]

c) Traitement

Lorsqu'un traitement est nécessaire, l'approche est similaire à celle du PTI.

Le traitement de la thrombopénie immunitaire est généralement recommandé pour les patients symptomatiques présentant une numération plaquettaire $< 25 \times 10^9/\text{mm}^3$. [90]

Les transfusions de plaquettes doivent être évitées en cas de thrombopénie immunitaire et ne doivent être envisagées que lorsque les plaquettes est inférieure à $10 \times 10^9/\text{mm}^3$ ou que des procédures invasives sont nécessaires [91].

Conventionnellement, les glucocorticoïdes à forte dose sont considérés comme un traitement de première ligne dans les cas de thrombopénie sévère.

S'il n'y a pas d'amélioration significative dans les trois semaines ou si les effets secondaires sont intolérables, d'autres traitements immunosuppresseurs doivent être envisagés.

L'hydroxy chloroquine (HCQ) ou le danazol peuvent être ajoutés chez les patients réfractaires ou dans le but de réduire les glucocorticoïdes [92][93][91]

2. Purpura thrombotique thrombopénique

Le PTT est une micro angiopathie thrombotique décrite pour la première fois en 1924 par Moskowitz.

Elle est caractérisée par la découverte pathologique de thrombus plaquettaires dans la microcirculation de plusieurs organes.

Les patients atteints du PTT présentent généralement une anémie hémolytique microangiopathique, une thrombopénie et une insuffisance d'organes de gravité variable.

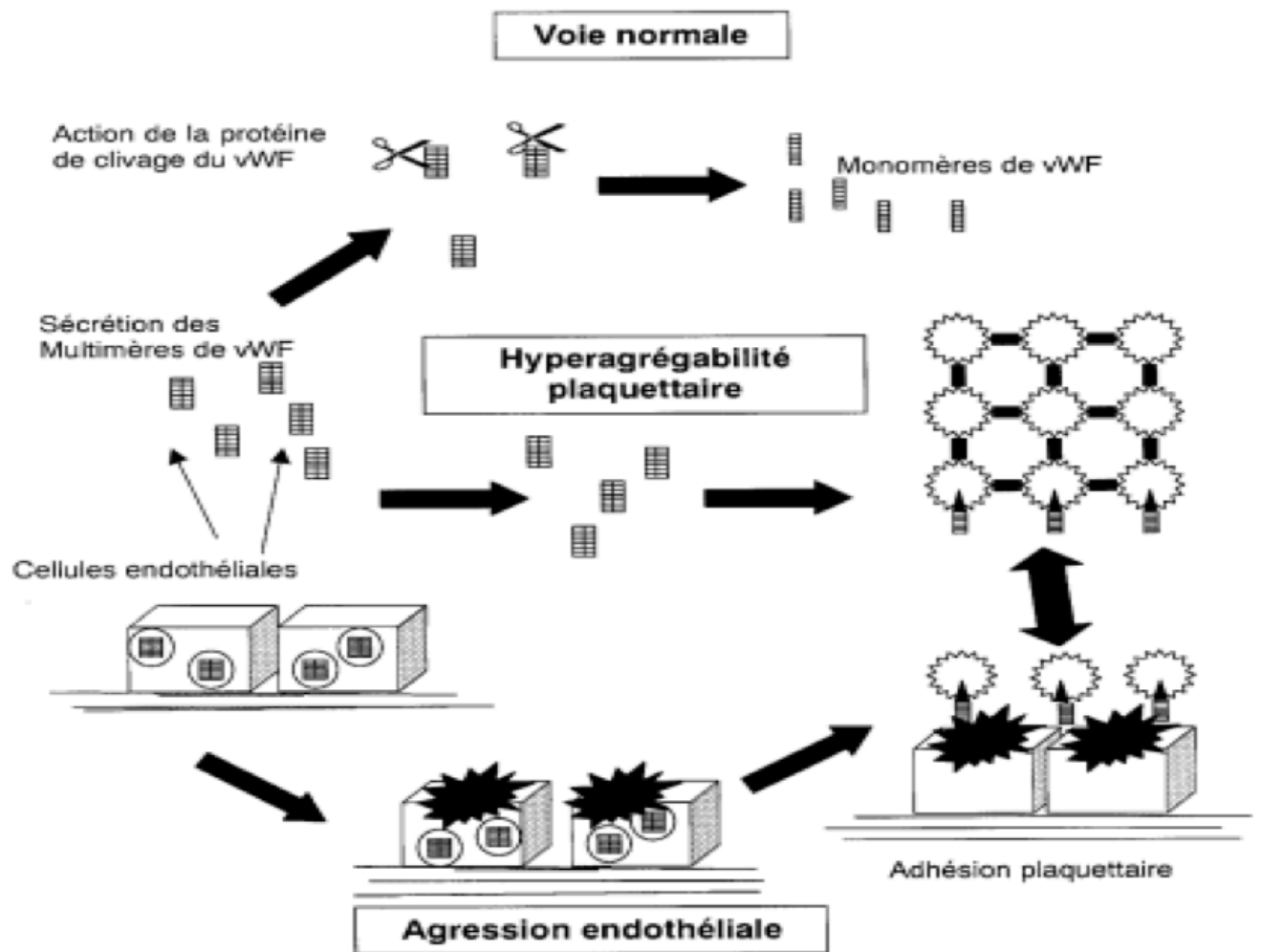


Figure 10: Mécanismes de l'agrégation plaquettaire dans le PTT

Il existe divers sous-types cliniques de PTT, y compris des formes héréditaires.

Le PTT peut être primaire/idiopathique ou secondaire/acquise, associé à d'autres pathologies (troubles auto-immuns tels que LES, tumeurs malignes, etc.)[94]

Le LED est la maladie auto-immune la plus associée au PTT[95]

Le PTT peut résulter d'une déficience grave en ADAMTS13 (une désintégrine et une métalloprotéase avec des répétitions de la Thrombo-Spondin de type 1) [96], mais on pense que d'autres facteurs génétiques et/ou environnementaux sont considérés comme nécessaires pour déclencher la maladie.

L'ADAMTS13 limite l'agrégation plaquettaire en clivant le facteur Von Willebrand (VWF) en des formes moins adhésives.

Sa déficience entraîne la persistance de multimères VWF ultra-larges (ULVWF), la formation généralisée de thrombi plaquettaires microvasculaires, et l'anémie hémolytique microangiopathique (cassure des globules rouges sur les thrombus intravasculaires produisant des schizocytes) et l'ischémie des organes qui s'ensuivent [97].

Le déficit sévère en ADAMTS13 dans le PTT acquis est causé par des auto-anticorps contre l'ADAMTS, qui soit neutralisent l'activité de l'ADAMTS13, soit accélèrent sa clairance [98][99].

Des titres élevés d'anticorps anti-ADAMTS13 peuvent être associés à une maladie réfractaire chez les patients atteints de LED [100].

Les anticorps anti-nucléaires (ANA), anti-Ro et anti-ADN peuvent se développer plusieurs années avant le diagnostic du LED.

Cette association a également été publiée dans une population de PTT, où les anticorps anti-Ro et anti-ADN au moment du diagnostic du PTT étaient des facteurs de risque significatifs pour le développement ultérieur du LED [101][95].

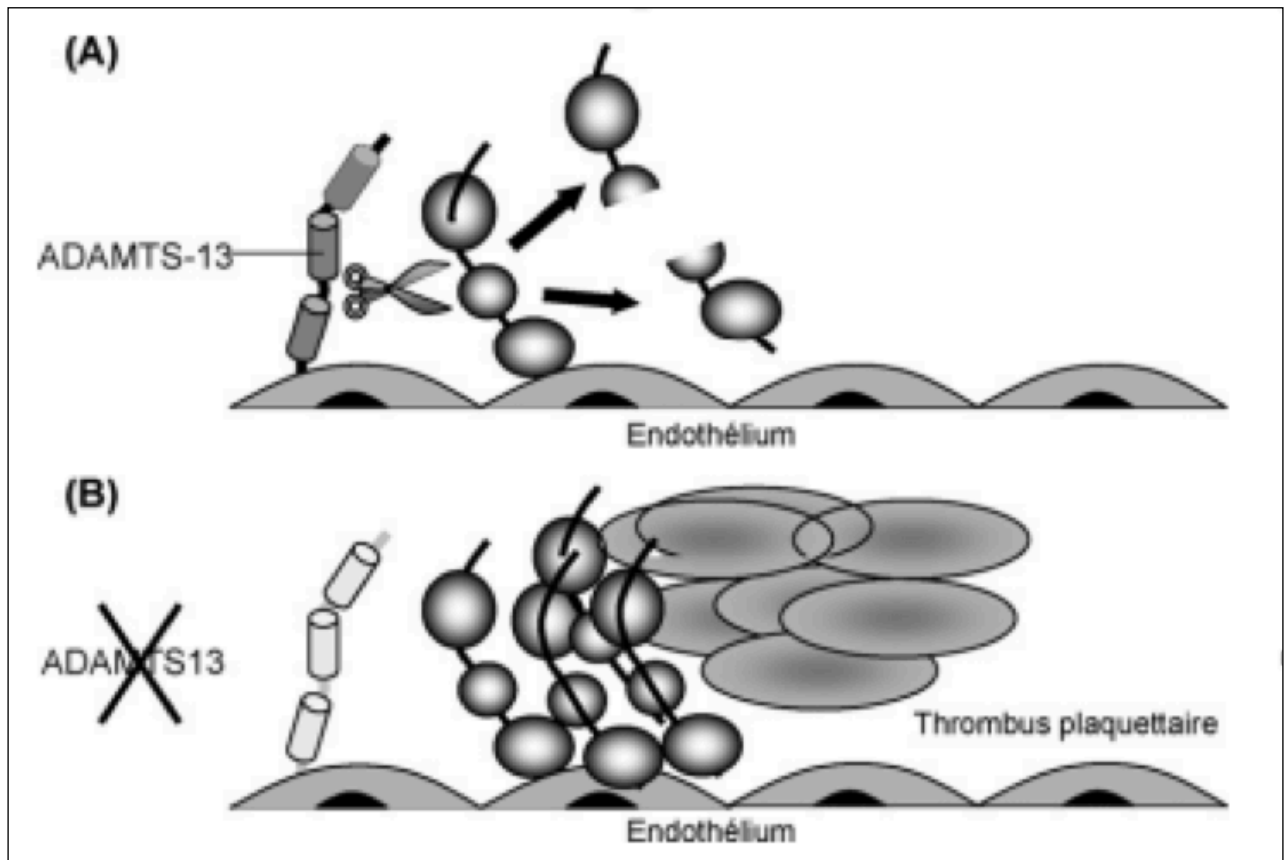


Figure 11: Rôle de ADAMTS13 dans la physiopathologie du PTT

A : Lorsque le taux et l'activité de ADAMTS13 sont normaux, le VWF est clivé au niveau de son domaine A2 évitant l'accumulation de multimères de VWF de très haut poids moléculaire

B : Au cours du PTT, l'effondrement de l'activité de l'ADAMTS13 entraîne l'accumulation de THPM-VWF induisant une agrégation plaquettaire et la formation de microthrombi.

a) Implications cliniques

Les principales caractéristiques cliniques de la PPT sont une thrombopénie sévère ($<50 \times 10^9 \text{ mm}^3$), une anémie hémolytique microangiopathique, de la fièvre, une insuffisance rénale et des troubles neurologiques

Il existe un chevauchement considérable entre les caractéristiques du PTT et certaines caractéristiques du LED [101].

Bien que le diagnostic du LED précède généralement celui du PTT.

Dans les populations pédiatriques, certaines données suggèrent que le PTT primaire peut évoluer vers le LED [102].

Un suivi prolongé est nécessaire après un PTT primaire aigu, surtout lorsque des anticorps anti-Ro ou anti-ADNd sont présents au moment du diagnostic du PTT [95].

Le PTT dans le LED met souvent en jeu le pronostic vital et, malgré un traitement plus précoce et plus agressif chez les patients atteints de LED, il n'est pas possible d'éviter la maladie, plus précoce et plus agressive chez les patients atteints de LED, la mortalité est plus élevée et le temps de rémission complète plus long que dans le cas du LED.

le temps nécessaire à la rémission complète est plus long que dans le cas du PTT idiopathique, ce qui suggère une maladie réfractaire et plus grave [103].

b) Traitement.

La plasmaphérèse peut éliminer avec succès les auto-anticorps et reconstituer l'ADAMTS13, rétablissant ainsi des niveaux fonctionnels d'ADAMTS13.

Depuis son introduction, la mortalité due au PTT a considérablement diminué, passant de 90 % à 25 % [104].

Il s'agit donc du traitement de première intention du PTT [105].

Cependant, les patients atteints de LED semblent plus réfractaires à ce traitement [106].

En cas de réponse insuffisante à la plasmaphérèse chez les patients atteints de LED souffrant de PTT, d'autres traitements doivent être envisagés, notamment de fortes doses de glucocorticoïdes, de CYC et d'autres médicaments et IVIg [107].

Le RTX a été utilisé avec succès dans le PTT réfractaire du LED[108].

Étant donné que le PTT peut précéder l'apparition du LED, on a émis l'hypothèse que si le RTX était utilisé pour le traitement de la maladie, il pourrait être utilisé pour le traitement de la maladie, cela pourrait prévenir ou retarder l'apparition d'un LED clinique manifeste. Cependant, les résultats d'une étude transversale n'appuient pas cette hypothèse.

puisque les patients souffrant d'un PTT aigu et précédemment traités au RTX n'ont pas n'avaient pas une incidence plus faible de troubles auto-immuns que ceux n'ayant pas reçu le traitement [95].

Tableau 5: Récapitulatif des différents traitements du PTT

Traitement	Doses	Efficacité
— Plasmathérapie		
• Transfusions PVA	10 à 20 mL/kg/j	++
• EP avec PVA	1 à 2 masses plasmatique/j	+++
• EP avec CSN	1 à 2 masses plasmatique/j	+++
— Corticoïdes	1 à 2 mg/kg/j	+
— Vincristine	1 à 2 mg/semaine (max 8	+
—Immunoglobulines	mg)	+/-
IV		
— Antiagrégants	0,4g/kg/j pendant 5 j	+/-
plaquettaires		
• Aspirine	325 à 1 300 mg/j	+/-
• Dipyridamole	400 à 600 mWj	+/-
• Prostacydine	4 à 20 ng/kg/min	+/-
— Splénectomie		

EP : échanges plasmatiques ; PVA : plasma viro-atténué ; CSN : surnageant de cryoprécipité [109]

3. Thrombocytose

Une numération plaquettaire $>400 \times 10^9/\text{Mm}^3$, constitue une thrombocytose. Elle est beaucoup moins fréquente que la thrombopénie dans le LED. Elle peut survenir comme maladie active ou en réaction au processus inflammatoire sous-jacent.

L'hypo-splénisme (ou asplénie fonctionnelle ou auto splénectomie) a été signalé comme une cause de thrombocytose chez les patients atteints de LED [110] et peut être lié à l'aPL ou au SAP associé [111][112]

IV. Trouble de l'hémostase :

1. Manifestations thromboemboliques

La fréquence des manifestations thromboemboliques artériels et veineux est à plus de 20 % au cours du LED dans les séries récentes [113]

La pathogenèse de la thrombose dans le LED est multifactorielle et plusieurs facteurs de risque ont été identifiés [114].

Trois conditions principales ont été décrites historiquement : Hypercoagulabilité, athérosclérose précoce et l'athérosclérose prématurée et la vascularite [115].

Un état d'hypercoagulabilité secondaire à une aPL est le mécanisme le plus courant [116].

D'autres facteurs de risque associés à la maladie et d'autres conditions prédisposantes ont été signalés, par exemple l'hypertension, le traitement aux une diminution de la concentration de protéine S et des modifications de la fibrinolyse [114].

a) Syndrome des anti-phospholipides

Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune définie depuis 1987 par l'association d'anomalies cliniques thrombotiques ou obstétricales avec la présence persistante d'anticorps anti-phospholipides (aPL).

La récurrence des événements cliniques constitue le caractère aggravant du SAPL qui atteint le plus souvent le sujet jeune (< 45 ans) et préférentiellement la femme. Ce syndrome peut être primaire ou secondaire à une maladie auto-immune, principalement le LES. [117]

La forme primaire est légèrement plus fréquente que la secondaire.

La forme la plus sévère de SAPL est le syndrome catastrophique des antiphospholipides caractérisé par des microthromboses multifocales et dont le taux de mortalité élevé.

Récemment, un consensus international a permis d'établir des critères de classification du SAPL (Tableau). [118][119]

Des APL sont présents dans 25 % des cas au moment du diagnostic de lupus et dans près de 50 % au cours de son évolution.

Le risque de survenue d'un accident thrombotique est élevé.

il est démontré que l'existence d'un SAPL est un marqueur de mauvais pronostic du lupus en terme de mortalité.[120]



Figure 12: SAPL. Thrombose artérielle entraînant une ischémie et une nécrose du pied.

Par exemple, la présence de de lupus anticoagulant a été décrite comme un facteur de risque significatif d'infarctus du myocarde [114] et d'accident vasculaire cérébral [121].

Tableau 6: Critères de classification du SAPL « critères de Sydney »

<p>Critères cliniques</p>	<p>1. Thromboses vasculaires : Un ou plusieurs épisodes cliniques de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux, dans n'importe quel organe ou tissu. La thrombose doit être confirmée par un critère objectif validé (tel qu'imagerie ou anatomopathologie). En cas de confirmation anatomopathologique, la thrombose doit être présente sans inflammation significative de la paroi vasculaire.</p>
	<p>2. Grossesses pathologiques : a Un ou plusieurs décès inexplicés de fœtus morphologiquement normaux, pendant ou au-delà de la 10^{ème} semaine de grossesse, la normalité de sa morphologie fœtale ayant été documentée par un examen échographique ou un examen direct du fœtus. b. Ou : Une ou plusieurs naissances prématurées de nouveau-nés morphologiquement normaux, avant la 34^{ème} semaine de grossesse à cause : d'une pré-éclampsie ou d'une éclampsie sévère, ou de signes caractéristiques d'insuffisance placentaire. c Ou : Au moins trois avortements spontanés consécutifs inexplicés, avant la 10^{ème} semaine de grossesse, après avoir exclu les anomalies anatomiques ou hormonales maternelles et les anomalies chromosomiques paternelles et/ou maternelles.</p>

Critères de laboratoire	<ol style="list-style-type: none"> 1. Présence d'un anticoagulant lupique, dans le plasma, à au moins deux occasions, à au moins 12 semaines d'intervalle, détectés selon les recommandations de La Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) 2. Présence d'un anticorps anti-cardiolipine, d'isotype IgM et/ou IgG, dans le plasma ou le sérum, à un titre moyen ou élevé (tel que > 40 GPL ou MPL, ou > 99. percentile, par exemple), à au moins deux occasions, à au moins 12 semaines d'intervalle, mesuré par une technique ELISA standard. 3. Présence d'un anticorps anti-β₂-glycoprotéine I, d'isotype IgM et/ou IgG, dans le plasma ou le sérum (à un titre > 99. percentile, par exemple), à au moins deux occasions, à au moins 12 semaines d'intervalle, mesuré par une technique ELISA standard, mesuré selon les procédures recommandées.
Un syndrome des antiphospholipides est retenu si au moins un des critères cliniques et un des critères de laboratoire ci-dessus sont réunis.	

L'ACA, le lupus anticoagulant et les anti-b2-glycoprotéine 1 (b2GPI) sont facteurs de risque bien connus pour la mortalité cardiovasculaire dans le cadre du LED et sont fortement associés à une augmentation de l'incidence des événements chez ces patients [122].

Le SAPL est défini comme étant la présence d'au moins un critère clinique (thrombose vasculaire ou morbidité de la grossesse) et d'un critère de laboratoire (anticoagulant lupique, ACA, anticorps anti-b2GPI) [123].

Parmi les patients atteints de LED aPL positifs 42 % avaient des antécédents de thrombose.

En revanche, la prévalence de la thrombose chez les patients lupiques anticoagulant ou ACA négatif n'était que de 10 à 18 %.

D'autres anticorps dirigés contre des phospholipides à charge négative (tels que l'acide phosphatidique, le phosphatidylinositol et la phosphatidylsérine) ont été identifiés, mais il n'est pas certain qu'ils soient réellement prédictifs de la thrombose chez les patients atteints de LED [124].

Le mécanisme par lequel les aPL augmentent le risque de thrombose veineuse et artérielle n'est pas bien compris et plusieurs hypothèses ont été proposées, par exemple, elles pourraient contribuer à augmenter la thrombose par différents mécanismes hémostatiques possibles, tels que formation de caillots, inhibition des mécanismes anticoagulants naturels et l'altération de la fibrinolyse [125].

Bien qu'ils soient appelés anticorps antiphospholipides, l'antigène le plus identifié est le cofacteur protéique b2GPI, les aPL peuvent également interagir avec d'autres protéines de liaison aux phospholipides, en particulier avec la prothrombine [126].

Cette interaction peut perturber la fonction des cellules endothéliales.

De plus, les anticorps antiprothrombine possèdent une activité prothrombinase, ce qui entraîne une augmentation de la production de fibrine [127].

Les aPL réagissent avec les protéines de liaison aux phospholipides (en particulier la b2GPI et la prothrombine) exprimées sur les membranes des cellules de différents types de cellules, tels que les monocytes, les cellules endothéliales et les plaquettes.

La liaison complexe entre l'aPL et la protéine de membrane cellulaire correspondante conduit à l'activation de la cellule en perturbant la membrane cellulaire et en favorisant les signaux vers le noyau.

L'activation des plaquettes (par le complexe anti-b2GPI) augmente la synthèse de thromboxane et l'expression de glycoprotéines et l'expression des glycoprotéines membranaires plaquettaires, telles que les protéines GPIIb/IIIa, ce qui favorise l'agrégation plaquettaire.

Les monocytes et les cellules endothéliales activés que les cellules endothéliales régulent à la hausse la production du facteur et favorisent l'adhésion des leucocytes endothéliaux, la sécrétion de cytokines et la synthèse de la prostaglandine E2 (PGE 2) [128][83].

L'aPL peut également induire une activation du complément, qui génère des produits divisés qui attirent ensuite les cellules inflammatoires et initient une thrombose et des lésions tissulaires.

L'augmentation du dépôt de complément du complément (C1q, C3d et C4d) sur les plaquettes a également été décrite dans le LED, en particulier chez les patients ayant des antécédents de thromboses de thrombose veineuse [129]. Ils perturbent également la phase fluide de la coagulation en affectant le système de clivage de la protéine C, en perturbant la fibrinolyse et en déplaçant la liaison de la protéine C naturelle en déplaçant la liaison de l'annexine A5, anticoagulant naturel, à des structures anioniques.

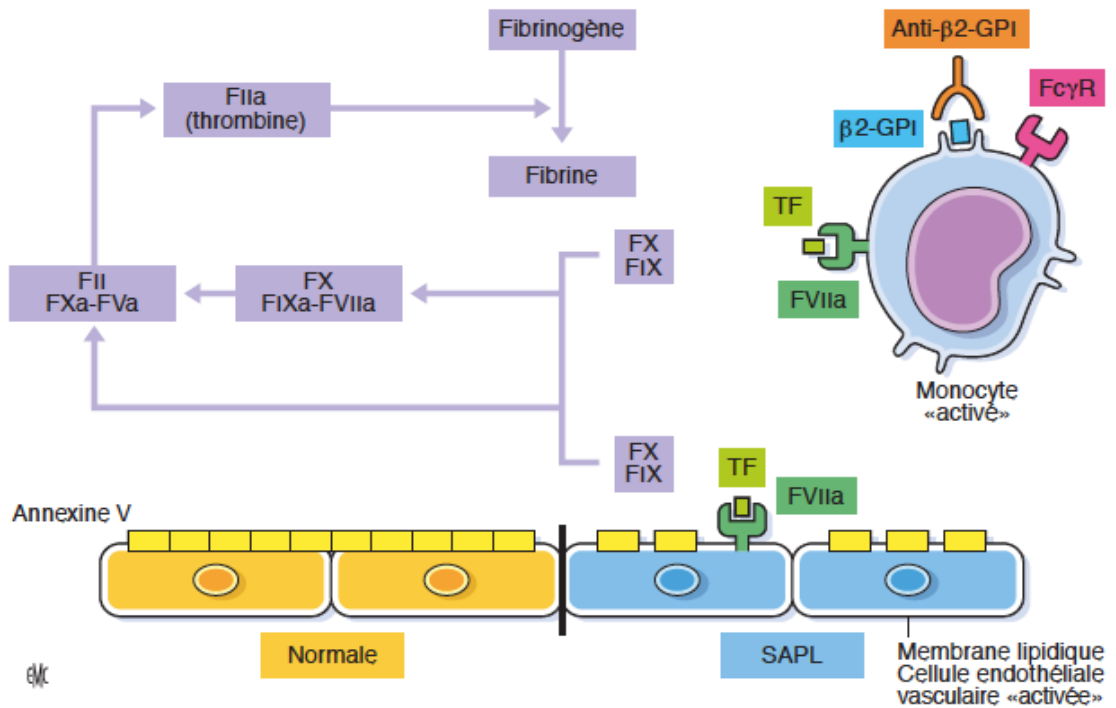


Figure 13: Activation de la coagulation par le facteur tissulaire (TF) dans le cadre de SAPL

Activation de la coagulation par le facteur tissulaire associé aux phospholipides de membrane en cas d'absence d'annexine V à la surface des cellules endothéliales et/ou après interaction des anti-bêta 2-glycoprotéine I (anti-b2-GPI) avec la b2-GPI adsorbée sur la membrane phospholipidiques, il se produit une expression accrue de facteur tissulaire à l'origine d'une activation du facteur VII de la coagulation. La conséquence ultime est une formation de fibrine intravasculaire. SAPL : syndrome des antiphospholipides.[130]

Traitement préventif

L'utilisation de l'aspirine à faible dose en tant que thromboprophylaxie primaire a donné des résultats contradictoires.

Tektonidou et al. ont rapporté que la durée de traitement d'aspirine et d'HCQ est associée à une diminution de la thrombose chez les patients aPL positifs.[131]

La durée du traitement dépend de la présence d'aPL, du site de la thrombose, de la récurrence et des facteurs précipitants coexistants.

Une anticoagulation à vie est recommandée chez les patients atteints de SAPL après un événement thrombotique.[132]

Tableau 7: Recommandations du traitement du SAPL [133]

Premier épisode d'accident vasculaire cérébral, présence d'un ACC ou d'un ACL	Aspirine ou warfarine avec comme objectif un INR entre 2 et 3 (pas de consensus)
Premier épisode de thrombose artérielle (système nerveux exclu), présence d'un ACC ou d'un ACL	Warfarine avec INR entre 2 et 3 b et aspirine faible dose. Il est possible qu'un traitement par warfarine à plus forte posologie (INR > 3) soit indiqué dans certains cas (pas de consensus)
Premier épisode de thrombose veineuse, présence d'un ACC ou d'un ACL	Warfarine avec INR entre 2 et 3
Récidive de thrombose malgré les mesures thérapeutiques précédentes	Pas de consensus, pas d'étude permettant de répondre Pour certains, warfarine avec INR > 3, ou HBPM à dose efficace. Intérêt de l'association à l'aspirine discuté.

ACC : anticoagulant circulant lupique ; ACL : anticardiolipines ; INR : International Normalised Ratio, HBPM : héparine de bas poids moléculaire.

CONCLUSION

Les manifestations hématologiques du LES sont nombreuses et bien établies dans la littérature.

Certaines d'entre elles constituent des critères diagnostiques voire pronostiques.

En effet, la participation hématologique figure parmi les critères de l'ACR .

La complexité des événements hématologiques est générée par le caractère multifactoriel des mécanismes souvent intriqués caractérisant le LES.

Ces perturbations hématologiques nécessitent une étroite collaboration entre cliniciens et biologistes et pose parfois des problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

Par exemple, il n'existe pas à ce jour de recommandations spécifiques concernant la prise en charge de la lymphopénie, contrairement aux autres cytopénies, telles que les anémies hémolytiques auto-immunes, le purpura thrombopénique immunologique ou encore les neutropénies.

Les données de la littérature soulignent le polymorphisme des manifestations hématologiques, une différence de mécanisme physiopathologiques et un net contraste quant aux aspects thérapeutiques et pronostiques .

Le développement de la thérapie biologique a ouvert de nouvelles voies possibles pour traiter les cas les plus graves mais d'autres essais cliniques sont nécessaires.



RESUMES

Résumé

Titre : Lupus érythémateux disséminé : aspects hématologiques

Auteur : youness elkasri

Mots clés : Anémie et lupus - Lymphopénie et lupus - Purpura thrombotique thrombocytopénique et lupus

Le lupus érythémateux systémique LES est considéré comme l'archétype de la maladie auto-immune non spécifique d'organe avec un tableau clinique très polymorphe.

En effet, la participation hématologique fait partie intégrante des critères ACR et se définit par une :

- Anémie hémolytique, ou
- Leucopénie < 4 000/ μ l constatée à 2 reprises, ou
- Lymphopénie < 1 500/ μ l constatée à 2 reprises, ou
- Thrombopénie < 100 000/ μ l, en l'absence de drogues cytopéniantes

Dans cette revue, nous étudions les manifestations hématologiques les plus communes et les plus représentatives des patients atteints de LED en nous concentrant sur leur pathogénie et leur traitement.

La neutropénie peut entraîner une morbidité et une mortalité due à une prédisposition accrue aux infections.

Les neutropénies sévères peuvent être traitées avec succès grâce au G-CSF

Bien qu'elle soit liée à l'activité de la maladie, il n'existe pas de traitement propre à la lymphopénie.

Une lymphopénie sévère peut nécessiter le recours à un traitement prophylactique pour prévenir certaines infections opportunistes.

Le purpura thrombocytopénique idiopathique isolé peut être la première manifestation du LED depuis des mois, voire des années. Le traitement de première intention demeure les glucocorticoïdes.

Les glucocorticoïdes sont utilisés comme traitement de première intention chez les patients atteints de LED avec AIHA, mais il n'y a pas de preuves concluantes pour guider le traitement de deuxième intention.

Le rituximab est prometteur dans le cas de l'AIHA réfractaire et non répondeur.

Le PTT n'est pas considéré comme un critère de classification du LED, mais il y a un chevauchement considérable entre les caractéristiques du PTT et du LED, et quelques patients atteints de LED présentent un PTT concomitant.

Abstract

Title: Systemic lupus erythematosus: haematological aspects

Author: youness elkasri

Key words: Anemia and lupus - Lymphopenia and lupus - thrombotic thrombocytopenic purpura and lupus

Systemic lupus erythematosus (SLE) is considered the archetypal non-organ-specific autoimmune disease with a very polymorphic clinical picture.

The hematological manifestations observed during SLE are numerous, varied and well established in the literature. Their expressions are clinical and/or biological.

Some of them constitute diagnostic or even prognostic criteria.

Indeed, the hematological involvement is an integral part of the ACR criteria and is defined by a:

- Hemolytic anemia, or
- Leukopenia $< 4,000/\mu\text{l}$ on 2 occasions, or
- Lymphopenia $< 1,500/\mu\text{l}$ on 2 occasions, or
- Thrombocytopenia $< 100\ 000/\mu\text{l}$, in the absence of cytopenic drugs.

In this review, we examine the most common and representative hematologic manifestations of patients with SLE

patients, focusing on their pathogenesis and treatment.

Neutropenia can lead to morbidity and mortality due to increased susceptibility to infections.

Severe neutropenia can be successfully treated with G-CSF

Although related to disease activity, there is no specific treatment for lymphopenia.

Severe lymphopenia may require prophylactic treatment to prevent certain opportunistic infections.

opportunistic infections.

Isolated idiopathic thrombocytopenic purpura may be the first manifestation of SLE for months or even years. The first-line treatment remains glucocorticoids.

Glucocorticoids are used as first-line therapy in SLE patients with AIHA, but there is no conclusive evidence to guide second-line therapy.

Rituximab shows promise in refractory, nonresponder AIHA.

TTP is not considered a classification criterion for SLE, but there is considerable overlap between the characteristics of TTP and SLE, and a few patients with SLE have concomitant TTP.

ملخص

العنوان: الذئبة الحمامية الجهازية: جوانب الدم

من طرف: يونس القصري

الكلمات الأساسية: فقر الدم والذئبة - اللمفاويات والذئبة - فرغرية نقص الصفائح الخثرية والذئبة

يعتبر الذئبة الحمامية الجهازية الذئبة الحمراء نموذجًا أصليًا لأمراض المناعة الذاتية غير المرتبطة بالأعضاء مع صورة سريرية متعددة الأشكال للغاية.

المظاهر الدموية التي لوحظت خلال مرض الذئبة الحمراء متعددة ومتنوعة وراسخة في الأدبيات. تعبيراتهم سريرية و / أو بيولوجية.

بعضها يشكل معايير تشخيصية أو حتى تنبؤية.

في الواقع ، تعد المشاركة في أمراض الدم جزءًا لا يتجزأ من معايير ACR ويتم تحديدها من خلال:

- فقر الدم الانحلالي ، أو
- نقص الكريات البيض >4000 / ميكرو لتر لوحظ مرتين ، أو
- قلة اللمفاويات >1500 / ميكرو لتر تمت ملاحظتها مرتين ، أو
- قلة الصفائح >100000 / ميكرو لتر ، في غياب الأدوية السيتوبينية

في هذه المراجعة ، نحقق في أكثر المظاهر الدموية شيوعًا وتمثيلًا لمرضى الذئبة الحمراء مع التركيز على مسبباتها وعلاجها.

يمكن أن تؤدي قلة العدلات إلى المراضة والوفيات بسبب زيادة التعرض للعدوى.

يمكن علاج قلة العدلات الشديدة بنجاح باستخدام G-CSF

على الرغم من ارتباطه بنشاط المرض ، إلا أنه لا يوجد علاج محدد لمرض اللمفوبيا.

قد تتطلب قلة اللمفاويات الشديدة استخدام العلاج الوقائي للوقاية من بعض أنواع العدوى الانتهازية.

الانتهازيين.

قد تكون فرغرية نقص الصفائح المعزولة مجهولة السبب هي أول ظهور لمرض الذئبة الحمراء في شهور أو حتى سنوات. يبقى علاج الخط الأول هو الجلوكوكورتيكويد.

تستخدم القشرانيات السكرية كخط علاج أول في مرضى الذئبة الحمراء مع AIHA ، ولكن لا يوجد دليل قاطع لتوجيه علاج الخط الثاني.

يظهر ريتوكسيماب واعدًا في AIHA المقاوم للحرارة وغير المستجيب.

لا تعتبر PTT معيارًا تصنيفيًا لـ SLE ، ولكن هناك تداخل كبير بين ميزات PTT و SLE ، وهناك عدد قليل من المرضى الذين يعانون من مرض الذئبة الحمراء لديهم PTT متزامنة.

BIBLIOGRAPHIES

- [1] B. Louzir. Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Étude multicentrique nationale. À propos de 295 observations.
- [2] Patrick Blanco, Jean-François Viillard. Pathophysiology of systemic lupus erythematosus.
- [3] C. Contin-Bordes, e. Lazaro, J.-L. Pellegrin, J.-F. Viillard, J.-F. moreau, P. Blanco. Lupus érythémateux systémique : de la physiopathologie au traitement. La revue de médecine interne 30 (2009) 9-13.
- [4] Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis and rheumatism. 1982 ; 25(11):1271-7. Epub 1982/11/01.
- [5] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis and rheumatism. 1997 ; 40(9):1725. Epub 1997/10/27.
- [6] Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis and rheumatism. 2012 ; 64(8):2677-86. Epub 2012/05/04.).
- [7] Walport MJ, Davies KA, Botto M. C1q and systemic lupus erythematosus. Immunobiology 1998;199:265–85.

- [8] Pisetsky DS. Systemic lupus erythematosus. A. Epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Klippel JH, ed. Primer on the rheumatic diseases, 11th ed. Georgia, USA: Arthritis Foundation, 1997:246–51.
- [9] Mok CC. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. 1 juill 2003;56(7):481-90.
- [10] Formiga F, Moga I, Pac M, et al. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. *Lupus* 1999;8:462–5.
- [11] French MA, Hughes P. Systemic lupus erythematosus and Klinefelter's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1983;42:471–3.
- [12] Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, et al. Alterations of estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979;22:1195–8.
- [13] Vlahakos D, Foster MH, Ucci AA, et al. Murine monoclonal anti-DNA antibodies penetrate cells, bind to nuclei, and induce glomerular proliferation and proteinuria in vivo. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1345–54.
- [14] Ehrenstein MR, Katz DR, Griffiths MH, et al. Human IgG anti-DNA antibodies deposit in kidneys and induce proteinuria in SCID mice. *Kidney Int* 1995;48:705–11.
- [15] Hahn BH. Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 1998;338:1359–68.

- [16] James JA, Gross T, Scofield RH, et al. Immunoglobulin epitope spreading and autoimmune disease after peptide immunization: Sm B/B'-derived PPPGMRPP and PPPGIRGP induce spliceosome autoimmunity. *J Exp Med* 1995;181:453–61.
- [17] Voss A, Green A, Junker P. Systemic lupus erythematosus in Denmark: clinical and epidemiological characterization of a county-based cohort. *Scand J Rheumatol.* 1998;27:98–105.
- [18] Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Intern Med.* 1974;134:1027–1035.
- [19] Guillermo J. Pons-Estel, Manuel F Ugarte-Gil & Graciela S. Alarcón Epidemiology of systemic lupus erythematosus *Expert Review of Clinical Immunology*, 13:8.
- [20] Yang J, Lu YW, Pan HF, Tao JH, Zou YF, Bao W, et al. Seasonal distributions of systemic lupus erythematosus activity and its correlation with climate factors.
- [21] Hasan T, Pertovaara M, Yli-Kerttula U, Lukaala T, Korpela M. Seasonal variation of disease activity of systemic lupus erythematosus in Finland : a 1 year follow up study.
- [22] S.Dadoui. Profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique du lupus Érythémateux systémique. Expérience de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès,.

- [23] Léone J, Pennaforte JL, Delhinger V, Detour J, Lefondre K, Eschard JP, et al. Influence of seasons on risk of flare –up of systemic lupus : retrospective study of 66 patients. *Rev Med Interne*.
- [24] H. Harmouche, M. Adnaoui, Z. Mezaalek-Tazi, M. Aouni, A. Mohattane, A., Maaouni, A.Berbich. Le lupus érythémateux systémique au Maroc.
- [25] Alain Saraux, Sandrine Jousse, Anne Roudaut, Valérie Devauchelle
Épidémiologie du lupus érythémateux systémique *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 117–119.
- [26] Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. mai 2006;15(5):308-18.
- [27] Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun*. nov 2016;74:139-60.
- [28] Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun*. nov 2016;74:139-60.
- [29] M. Voulgarelis, S.I. Kokori, J.P. Ioannidis, A.G. Tzioufas, D. Kyriaki, H.M. Moutsopoulos, Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin, *Ann. Rheum. Dis.* 59 (2000) 217e222.

- [30] Beyne-Rauzy O. Anémie inflammatoire : physiopathologie et prise en charge. *Rev Médecine Interne*. déc 2009;30:S311-4.
- [31] T. Ganz, E. Nemeth, Hepcidin and iron homeostasis, *Biochim. Biophys. Acta* 1823 (2012) 1434e1443.
- [32] J.F. Baker, A.J. Ghio, Iron homoeostasis in rheumatic disease, *Rheumatology (Oxford)* 48 (2009) 1339e1344.
- [33] E. Nemeth, S. Rivera, V. Gabayan, C. Keller, S. Taudorf, B.K. Pedersen, et al., IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin, *J. Clin. Investig.* 113 (2004) 1271e1276.
- [34] B.J. Ripley, B. Goncalves, D.A. Isenberg, D.S. Latchman, A. Rahman, Raised levels of interleukin 6 in systemic lupus erythematosus correlate with anaemia, *Ann. Rheum. Dis.* 64 (2005) 849e853.
- [35] M.V. Verga Falzacappa, M. Vujic Spasic, R. Kessler, J. Stolte, M.W. Hentze, M.U. Muckenthaler, STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation, *Blood* 109 (2007) 353e358.
- [36] S. Ludwiczek, E. Aigner, I. Theurl, G. Weiss, Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells, *Blood* 101 (2003) 4148e4154.
- [37] S.S. Koca, A. Isik, B. Ustundag, K. Metin, K. Aksoy, Serum pro-hepcidin levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, *Inflammation* 31 (2008) 146e153.

- [38] G. Schett, U. Firbas, W. Füreder, H. Hiesberger, S. Winkler, D. Wachauer, et al., Decreased serum erythropoietin and its relation to anti-erythropoietin antibodies in anaemia of systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford)* 40 (2001) 424e431.
- [39] G. Weiss, L.T. Goodnough, Anemia of chronic disease, *N. Engl. J. Med.* 352 (2005) 1011e1023.
- [40] Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, Katsaraki A, Seferiadis K, Drosos AA. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999;92:153–60.
- [41] Johnson CS, Cook CA, Furmanski P. In vivo suppression of erythropoiesis by tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha): reversal with exogenous erythropoietin (EPO). *Exp Hematol* 1990;18:109–13.
- [42] Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Vreugdenhil G, Swaak AJ. Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia and disease activity in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease: a randomised placebo controlled double blind 52 weeks clinical trial. *Ann Rheum Dis* 1996;55:739–44.
- [43] Auerbach M, Coyne D, Ballard H. Intravenous iron: From anathema to standard of care. *Am J Hematol* 2008;29:29.
- [44] Jeffries M, Hamadeh F, Aberle T, et al.: Haemolytic anaemia in a multi-ethnic cohort of lupus patients: a clinical and serological perspective. *Lupus*. 2008, 17:739-43.

- [45] Sturfelt G, Nived O, Norberg R, et al. Anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987;30:382–8.
- [46] Lang B, Straub RH, Weber S, et al. Elevated anticardiolipin antibodies in autoimmune haemolytic anaemia irrespective of underlying systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:652–5.
- [47] Barker RN, de Sa Oliveira GG, Elson CJ, et al. Pathogenic autoantibodies in the NZB mouse are specific for erythrocyte band 3 protein. *Eur J Immunol* 1993;23:1723–6.
- [48] Kay MM, Marchalonis JJ, Hughes J, et al. Definition of a physiologic aging autoantigen by using synthetic peptides of membrane protein band 3: localization of the active antigenic sites.
- [49] Ruiz-Argüelles A, Lorente L. The role of complement regulatory proteins(CD55 and CD59) in the pathogenesis of autoimmune hemocytopenias. *Autoimmun Rev* 2007;6:155–61.
- [50] Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 3 mars 2015;2(1):e000078-e000078.
- [51] Costallat GL, Appenzeller S, Costallat LT. Evans syndrome and systemic lupus erythematosus: clinical presentation and outcome. *Joint Bone Spine* 2012;79:362–4.

- [52] Kapouzas GA. Hematological and Lymphoid Abnormalities in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. DUBOIS' Lupus erythematosus and Related Syndromes. 8th edn. Philadelphia: Elsevier, 2013:426–37.
- [53] K. Newman, M.B. Owlia, I. El-Hemaidi, M. Akhtari, Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus old and new, *Autoimmun. Rev.* 12 (2013) 784e791.
- [54] A.B. Levine, D. Erkan, Clinical assessment and management of cytopenias in lupus patients, *Curr. Rheumatol. Rep.* 13 (2011) 291e299.
- [55] Young NS, Scheinberg P, Calado RT (2008) Aplastic anemia. *Curr Opin Hematol* 15:162–168.
- [56] Chalayer E, Stagnara J, Ffrench M, Cathébras P (2014) Bone marrow fibrosis as a feature of systemic lupus erythematosus: a case report and literature review. *Springerplus* 3:349.
- [57] Katsanis E, Hsu E, Luke KH, et al. Systemic lupus erythematosus and sickle hemoglobinopathies: a report of two cases and review of the literature. *Am J Hematol* 1987;25:211–14.
- [58] DUBOIS EL, TUFFANELLI DL: Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. *JAMA* 190:104-111, 1964.
- [59] MICHAEL SR, VURAL IL, BASSEN FA, et al: The hematologic aspects of disseminated (systemic) lupus erythematosus. *Blood* 6:1059-1072, 1951.

- [60] Haddy TB, Rana SR, Castro O. Benign ethnic neutropenia: what is a normal absolute neutrophil count?
- [61] Starkebaum G, Price TH, Lee MY, et al. Autoimmune neutropenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978;21: 504–12.
- [62] TULLIS JL: Prevalence, nature and identification of leukocyte antibodies. *N Engl J Med* 258:569-578, 1958.
- [63] DAUSSET J: Auto-antileukocyte ribosomal fraction in leukoneutropenias. *Ann NY Acad Sci* 124:550-562, 1965.
- [64] MESSNER RP, LINDSTROM FD, WILLIAMS. RC JR: Peripheral blood lymphocyte cell surface markers during the course of systemic lupus erythematosus. / *Clin Invest* 52:3046-3056, 1973.
- [65] Suarez F, Ghez D, Delarue R and Hermine O. Cytopénies auto-immunes périphériques. *Réanimation* Volume 14, Issue7, Novembre 2005, Pages 587-593.
- [66] F. Capsoni, P. Sarzi-Puttini, A. Zanella, Primary and secondary autoimmune neutropenia, *Arthritis Res. Ther.* 7 (2005) 208e214.
- [67] Rustagi PK, Currie MS, Logue GL. Complement-activating antineutrophil antibody in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1985.
- [68] Yamasaki K, Niho Y, Yanase T. Granulopoiesis in systemic lupus erythematosus.

- [69] Matsuyama W, Yamamoto M, Higashimoto I, et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand is involved in neutropenia of systemic lupus erythematosus. *Blood* 2004;
- [70] Euler HH, Harten P, Zeuner RA, et al. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with systemic lupus erythematosus associated neutropenia and refractory infections. *J Rheumatol* 1997;24:2153–7.
- [71] Solaroglu I. Neuroprotective Effect of Granulocyte-Colony Stimulating Factor. *Front Biosci.* 2007;12(1):712.
- [72] Carli L, Tani C, Vagnani S, Signorini V, Mosca M. Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical impact—a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:190–4.
- [73] Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med* 2015;2:e000078.
- [74] Wouters CHP, Diegenant C, Ceuppens JL, Degreeef H, Stevens EAM. The circulating lymphocyte profiles in patients with discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus suggest a pathogenetic relationship. *Br J Dermatol* 2004;150:693–700.
- [75] Winfield JB, Winchester RJ, Kunkel HG. Association of cold-reactive anti-lymphocyte antibodies with lymphopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1975;18:587–94.

- [76] Shoenfeld Y, Zamir R, Joshua H, Lavie G, Pinkhas J. Human monoclonal anti-DNA antibodies react as lymphocytotoxic antibodies. *Eur J Immunol* 1985;15:1024–8.
- [77] Emlen W, Niebur J, Kadera R. Accelerated in vitro apoptosis of lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1994;152:3685–92.
- [78] Dhir V, Singh A, Aggarwal A, Naik S, Misra R. Increased T-lymphocyte apoptosis in lupus correlates with disease activity and may be responsible for reduced T-cell frequency: a cross-sectional and longitudinal study. *Lupus* 2009;18:785–91.
- [79] Alegretti AP, Schneider L, Piccoli AK, Monticielo OA, Lora PS, Brenol JCT, et al. Diminished expression of complement regulatory proteins on peripheral blood cells from systemic lupus erythematosus patients. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:725684.
- [80] Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Avina-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res* 2014;66:608–16.
- [81] Feldman CH, Hiraki LT, Winkelmayr WC, Marty FM, Franklin JM, Kim SC, et al. Serious infections among adult Medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1577–85.

- [82] Lu R, Robertson JM, Bruner BF, Guthridge JM, Neas BR, Nath SK, et al. Multiple autoantibodies display association with lymphopenia, proteinuria, and cellular casts in a large, ethnically diverse SLE patient cohort. *Autoimmune Dis* 2012;2012:819634.
- [83] Merayo-Chalico J, Gómez-Martín D, Piñeirúa-Menéndez A, Santana-De Anda K, Alcocer-Varela J. Lymphopenia as risk factor for development of severe infections in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *QJM* 2013;106:451–7.
- [84] Ng WL, Chu CM, Wu AKL, Cheng VCC, Yuen KY. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM* 2006;99:37–47.
- [85] Lesprit P, Pédrone G, Molina J-M, Goujard C, Girard P-M, Sarrazin N, et al. Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS* 2007;21:2425–34.
- [86] Winfield JB, Mimura T. Pathogenetic significance of anti-lymphocyte autoantibodies in systemic lupus erythematosus.
- [87] K. GA, Hematological and lymphoid Abnormalities in SLE, in: W. DJ, H. BH (Eds.), *DUBOISI' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*, Elsevier, Philadelphia, 2013, pp. 426–437.
- [88] Mestanza-Peralta M, Ariza-Ariza R, Cardiel MH, et al. Thrombocytopenic purpura as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24:867–70.

- [89] Fabris F, Steffan A, Cordiano I, et al. Specific antiplatelet autoantibodies in patients with antiphospholipid antibodies and thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 1994;53:232–6.
- [90] C. Neunert, W. Lim, M. Crowther, A. Cohen, L. Solberg, M.A. Crowther, et al., The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia, *Blood* 117 (2011) 4190e4207.
- [91] A.L. Hepburn, S. Narat, J.C. Mason, The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford)* 49 (2010) 2243e2254.
- [92] R.P. Kimberly, Pulse methylprednisolone in SLE, *Clin. Rheum. Dis.* 8 (1982) 261e278.
- [93] D.P. Lurie, M.B. Kahaleh, Pulse corticosteroid therapy for refractory thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus, *J. Rheumatol.* 9 (1982) 311e314.
- [94] M. Scully, B.J. Hunt, S. Benjamin, R. Liesner, P. Rose, F. Peyvandi, et al., Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies, *Br. J. Haematol.* 158 (2012) 323e335.
- [95] M. Roriz, M. Landais, J. Desprez, C. Barbet, E. Azoulay, L. Galicier, et al., Risk factors for autoimmune diseases development after thrombotic thrombocytopenic purpura, *Medicine (Baltimore)* 94 (2015) e1598.

- [96] J.N. George, C.M. Nester, Syndromes of thrombotic microangiopathy, *N. Engl. J. Med.* 371 (2014) 654e666.
- [97] J.L. Moake, C.K. Rudy, J.H. Troll, M.J. Weinstein, N.M. Colannino, J. Azocar, et al., Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura, *N. Engl. J. Med.* 307 (1982) 1432e1435.
- [98] S. Ferrari, G.C. Mudde, M. Rieger, A. Veyradier, J.A. Kremer Hovinga, F. Scheiflinger, IgG subclass distribution of anti-ADAMTS13 antibodies in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, *J. Thromb. Haemost.* 7 (2009) 1703e1710.
- [99] W. Pos, N. Sorvillo, R. Fijnheer, H.B. Feys, P.H. Kaijen, G. Vidarsson, et al., Residues Arg568 and Phe592 contribute to an antigenic surface for anti-ADAMTS13 antibodies in the spacer domain, *Haematologica* 96 (2011) 1670e1677.
- [100] T. Enami, T. Suzuki, S. Ito, A. Yoshimi, M. Sugihara, M. Mamura, et al., Successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with cyclosporine and corticosteroids in a patient with systemic lupus erythematosus and antibodies to ADAMTS13, *Intern Med.* 46 (2007) 1033e1037.
- [101] M.R. Arbuckle, M.T. McClain, M.V. Rubertone, R.H. Scofield, G.J. Dennis, J.A. James, et al., Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus, *N. Engl. J. Med.* 349 (2003) 1526e1533.

- [102] H.I. Brunner, M. Freedman, E.D. Silverman, Close relationship between systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood, *Arthritis Rheum.* 42 (1999) 2346e2355.
- [103] T. Zheng, L. Chunlei, W. Zhen, L. Ping, Z. Haitao, H. Weixin, et al., Clinicalpathological features and prognosis of thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with lupus nephritis, *Am. J. Med. Sci.* 338 (2009) 343e347.
- [104] G.A. Rock, K.H. Shumak, N.A. Buskard, V.S. Blanchette, J.G. Kelton, R.C. Nair, et al., Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group, *N. Engl. J. Med.* 325 (1991) 393e397.
- [105] S. Vasoo, J. Thumboo, K.Y. Fong, Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: disease activity and the use of cytotoxic drugs, *Lupus* 11 (2002) 443e450.
- [106] P. Letchumanan, H.J. Ng, L.H. Lee, J. Thumboo, A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and without systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford)* 48 (2009) 399e403.
- [107] S. Vaidya, S. Abul-ezz, E. Lipsmeyer, Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus, *Scand. J. Rheumatol.* 30 (2001) 308e310.

- [108] P. Kafle, G.L. Malakoff, Coexistence of systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report, *Tenn Med.* 105 (2012) 37e38.
- [109] Retornaz F, Soubeyrand J. Le purpura thrombotique thrombocytopénique : physiopathologie et traitementThrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology and treatment. *Réanimation.* juill 2002;11(5):333-40.
- [110] N. Abid, Thrombocytosis in a patient with systemic lupus, *J. Pak. Med. Assoc.* 63 (2013) 1305e1306.
- [111] G. Castellino, M. Govoni, N. Prandini, G. Limpido, S. Bernardi, D. Campione, et al., Thrombocytosis in systemic lupus erythematosus: a possible clue to autosplenectomy? *J. Rheumatol.* 34 (2007) 1497e1501.
- [112] D. Santilli, M. Govoni, N. Prandini, N. Rizzo, F. Trotta, Autosplenectomy and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: a pathogenetic relationship? *Semin. Arthritis Rheum.* 33 (2003) 125e133.
- [113] JUNGERS P., DOUGADOS M., GAZENGEL C., TRON F., BACH J.F. M a n i f e s t a t i o n s t h r o m b o - e m b o l i q u e s a u c o u r s d u l u p u s é r y t h é m a t e u x d i s s é m i n é . *Ann. Med. interne* 1980, 131, n°7, pp 416-421.
- [114] M. Petri, Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort perspective, *Scand. J. Rheumatol.* 25 (1996) 191e193.

- [115] K. Qushmaq, J. Esdaile, D.V. Devine, Thrombosis in systemic lupus erythematosus: the role of antiphospholipid antibody, *Arthritis Care Res.* 12 (1999) 212e219.
- [116] D. Feinbloom, K.A. Bauer, Assessment of hemostatic risk factors in predicting arterial thrombotic events, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25 (2005) 2043e2053.
- [117] Sanmarco M. Le syndrome des anti-phospholipides. *Bio Trib Mag.* oct 2003;7(1):24-5.
- [118] Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome : clinical and immunological manifestations and pattern of diseases expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27.
- [119] Wilson WA, Gharavi AE, Koike Tet al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1309-11.
- [120] Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus.
- [121] C.C. Mok, C.S. Lau, R.W. Wong, Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus, *J. Rheumatol.* 28 (2001) 766e771.

- [122] J.T. Gustafsson, J.F. Simard, I. Gunnarsson, K. Elvin, I.E. Lundberg, L.O. Hansson, et al., Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study, *Arthritis Res. Ther.* 14 (2012) R46.
- [123] S. Miyakis, M.D. Lockshin, T. Atsumi, D.W. Branch, R.L. Brey, R. Cervera, et al., International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS), *J. Thromb. Haemost.* 4 (2006) 295e306.
- [124] A. Amoroso, A.P. Mitterhofer, F. Del Porto, P. Garzia, G.M. Ferri, S. Galluzzo, et al., Antibodies to anionic phospholipids and anti-beta2-GPI: association with thrombosis and thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus, *Hum. Immunol.* 64 (2003) 265e273.
- [125] K.A. Krone, K.L. Allen, K.R. McCrae, Impaired fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome, *Curr. Rheumatol. Rep.* 12 (2010) 53e57.
- [126] F. Fischetti, P. Durigutto, V. Pellis, A. Debeus, P. Macor, R. Bulla, et al., Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor, *Blood* 106 (2005) 2340e2346.
- [127] M. Vega-Ostertag, X. Liu, H. Kwan-Ki, P. Chen, S. Pierangeli, A human monoclonal antiprothrombin antibody is thrombogenic in vivo and upregulates expression of tissue factor and E-selectin on endothelial cells, *Br. J. Haematol.* 135 (2006) 214e219.

- [128] J. Arnout, J. Vermylen, Current status and implications of autoimmune antiphospholipid antibodies in relation to thrombotic disease, *J. Thromb. Haemost.* 1 (2003) 931e942.
- [129] J.S. Navratil, S. Manzi, A.H. Kao, S. Krishnaswami, C.C. Liu, M.J. Ruffing, et al., Platelet C4d is highly specific for systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum.* 54 (2006) 670e674.
- [130] Meyer O. Syndrome des antiphospholipides. EMC - Appar Locomoteur. janv 2010;5(4):1-19.
- [131] M.G. Tektonidou, K. Laskari, D.B. Panagiotakos, H.M. Moutsopoulos, Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies, *Arthritis Rheum.* 61 (2009) 29e36.
- [132] G. Finazzi, R. Marchioli, V. Brancaccio, P. Schinco, F. Wisloff, J. Musial, et al., A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS), *J. Thromb. Haemost.*
- [133] Crowther MA, Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome. II. Optimal anticoagulant therapy for thrombosis. *Thromb Res* 2005;115:3–8.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة

سنة : 2023

رقم: 124

الذئبة الحمامية الجهازية: جوانب الدم

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيد يونس القصري

المزاد في 22 فبراير 1996 بأكادير

طبيب داخلي سابق بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : فقر الدم والذئبة؛ اللمفاويات والذئبة؛ فرقرية نقص الصفيحات
الخشارية والذئبة

أعضاء لجنة التحكيم:

السيد عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد أنس جعايدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد حفيظ الزاهد

أستاذ في علم الدم البيولوجي

رئيس اللجنة

مدير الأطروحة

عضو

عضو