



Université Mohammed V de Rabat



Faculté de médecine et de pharmacie - RABAT

Année : 2021

Thèse N° : 34/2021

**A L'ÈRE DE LA BIOTHERAPIE Y-A-T-IL UNE
PLACE AUX IMMUNOSUPPRESSEURS DANS LE
TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CROHN AU
MAROC ?**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme Meryem LEBDAR

Née le 2 janvier 1995 à Salé

Pour l'Obtention du Diplôme de Docteur en Médecine

Mots clés : Immunosuppresseurs – Biothérapie – Maladie de crohn.

JURY

Mme F.Z. AJANA

Professeur de gastroentérologie

Mme N. KABBAJ

Professeur de gastroentérologie

Mme L. AMRANI

Professeur de gastroentérologie

Mr R. RAZINE

Professeur de médecine sociale

Président et rapporteur

Membre de jury

Membre de jury

Membre de jury

سُورَةُ الْعَلَقِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ﴿١﴾ خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ ﴿٢﴾ أَقْرَأْ وَرَبُّكَ
الْأَكْرَمُ ﴿٣﴾ الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ﴿٤﴾ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ﴿٥﴾ كَلَّا إِنَّ
الْإِنْسَانَ لَطَافٍ ﴿٦﴾ أَذْرًا أَوْ أَسْفَهًا ﴿٧﴾ إِنَّ إِلَىٰ رَبِّكَ الْإِنْتِهَاءَ ﴿٨﴾ أَمْ لَمْ



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Étudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* *Enseignants Militaires*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <i>Doyen de la FMPR</i>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <i>Doyen de FMPO</i>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i>Méd. Chef Maternité des Orangers</i>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <i>Dir. du Centre National PV Rabat</i>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique _____

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <i>Doyen de FMPT</i>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

* *Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <i><u>Doyen de la FMPA</u></i>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale - <i><u>Directeur du CHIS</u></i>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie - Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie <i><u>Inspecteur du SSM</u></i>
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie - Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophthalmologie
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophthalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophthalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie <i><u>Directeur HMI Mohammed V</u></i>

* Enseignants Militaires

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
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

* Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
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. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie - <i><u>Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa</u></i>
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <i><u>Directeur Hôpital Ibn Sina</u></i>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <i><u>V-D chargé Aff Acad. Est.</u></i>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie <i><u>Dir.-Adj. HMI Mohammed V</u></i>
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie

* Enseignants Militaires

Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. 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. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

*** Enseignants Militaires**

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophthalmologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie <i>Directeur Hôp. Al Ayachi Salé</i>
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie (mise en disponibilité)
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najja	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio - Vasculaire. <i>Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.</i>
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie

*** Enseignants Militaires**

Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhousain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *

Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne

Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

* Enseignants Militaires

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie <i><u>Directeur Hôp. des Spécialités</u></i>
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamyra	Pédiatrie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-Phtisiologie

* Enseignants Militaires

Octobre 2010

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

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 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
Pr. RAISSOUNI Maha *

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

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

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie

* Enseignants Militaires

Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub	Anatomie
Pr. CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
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 KORAIKHI 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

* Enseignants Militaires

Pr. OUKABLI Mohamed *
Pr. RAHALI Younes

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim *
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua *
Pr SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan *
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali *

Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

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

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

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

AOUT 2015

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
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 Aabderrahman *	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 *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	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 Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Mise à jour le 11/06/2020 KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines*

FMPR

* Enseignants Militaires



Dédicaces

*Je remercie dieu le tout puissant et le miséricordieux de m'avoir donné
la foi, la force et la patience pour aller jusqu'au bout de ce travail.*

Je dédie cette thèse :

A mes très chers parents

Source de vie, d'amour et de force

*Aucune dédicace, aucune expression ne saurait exprimer tout le respect, tout l'amour
et ma profonde gratitude pour vos sacrifices*

Que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien-être.

*Je vous remercie pour tout le soutien et amour que vous me portez depuis mon
existence. J'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

*Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger et de vous accorder santé et
Longue vie, afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois*

A mon chère mari Youssef

*Merci d'avoir fait confiance à mes compétences et d'être à mes côtés tant que j'en ai
besoin*

Vous étiez formidable

Je vous souhaite tout le bien du monde et le paradis

A mes chers frères Yassine et Issam et mes belles soeurs

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels et d'amour que je vous porte et de l'attachement qui nous unit. Je vous souhaite une vie pleine de joie, de bonheur, de prospérité et de réussite.

A toutes les membres de la famille Lebдар, Midouch et El moutia

En particulier mes chers grands-parents, mes oncles et mes tantes ainsi que mes cousins et cousines

A tous mes amies Fadoua, Sara, Fatima Zohra, Salma, Achraf, Rachida et autres

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.



Remerciements

À notre maître et président de thèse

*Madame Fatima Zahra Ajana chef de service de gastro-entérologie
« médecine C » d'hôpital Avicenne de rabat*

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en
acceptant de présider et d'encadrer cette thèse.*

Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles
exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère
reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.*

À notre maître Madame le professeur Nawal KABBAL

Professeur de gastroentérologie

Vous avez accepté très spontanément de faire partie de notre jury de thèse. Nous portons une grande considération tant pour votre extrême gentillesse que pour vos qualités professionnelles.

Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de nos sentiments respectueux et dévoués.

A notre maître
Monsieur Razine Rachid
Professeur de Médecine sociale

*Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans
votre aide et votre encadrement nous vous remercions pour le temps que
vous m'avez consacrés et pour les précieuses informations que vous
m'avez prodiguées avec intérêt et compréhension nous tenons à exprimer
notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec
lesquelles vous nous avez accueillie*

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

A notre maître de thèse.

Madame Leila Amrani professeur de gastro-entérologie

Nous avons infiniment sensible à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires. Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et reconnaissance d'avoir bien voulu examiner et juger ce travail.

Liste des Abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique.

ARN : acide ribonucléique.

ATCD : antécédent.

AZA : azathioprine.

BT : biothérapie.

CDAI: crohn's disease activity index: Indice d'activité de la maladie de Crohn.

CDEIS: crohn's disease endoscopic index of severity: indice de gravité endoscopique de la maladie de Crohn.

CESAME : Cancers Et Sur-risque Associé aux MICI En France.

CF : **CP** : calprotectine fécale.

CI : contre indication.

CM : cicatrisation muqueuse.

CRP : protéine réactive C.

CT : corticoïde.

EBV : epstein barr virus.

ECCO: european crohn's and colitis organization: organisation européenne de la maladie de Crohn et de la colite.

EII : effet secondaire.

EPS : examen parasitologique des selles.

Fc : fragment cristallisable.

GETAID : groupe d'étude et thérapeutique des Atteintes inflammatoires du tube digestif.

Hb : hémogramme.

HGPRT : hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase.

INFLX : infliximab.

Iono : ionogramme.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

MAP : manifestation ano-périnéale.

MC : maladie de Crohn.

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

MTX : **MTx** : méthotrexate.

NF-kB: nuclear factor kappa B.

NFS : Numération et formule sanguine.

NMSC : non-melanoma skin cancer : cancer de la peau non mélanome.

PNN : Polynucléaire neutrophile.

Radio : radiographie.

RCH : rectocolite hémorragique.

SONIC: study of biologic and immunomodulator naive patients in crohn's disease: étude des patients naïfs de traitement biologique et immunomodulateur dans la maladie de Crohn.

TDM : tomodensitométrie.

TNF alpha: **TNF α** : tumor necrosis factor alpha: facteur de nécrose tumorale alpha.

VHB : virus de l'hépatite B.

VHC: virus de l'hépatite C.

VIH : virus d'immunodéficience humaine.

VS : vitesse de sédimentation.

VZV : varicelle-zona virus.

6-MMP : **6MMP** : 6-méthylmercaptopurine.

6-MMP(R) : 6-Méthyl Mercaptopurine Ribonucléotide

6-MP:6-mercaptoprine.

6-TIMP: 6-thioinosine monophosphate.

6-TGN: 6-thioguanine nucleotide.

β -HCG: (human chorionic gonadotropin) Sous unité β de l'hormone chorionique gonadotrope.

Table des matières

Introduction :	1
I. Patients et Matériels :	2
II. Résultats :	3
1. Sexe :	3
2. l'Age :	4
3. Les antécédents :	5
4. Localisation :	8
5. Phénotype :	9
6. Les indications :	10
7. Type d'immunosuppresseurs :	11
8. Evolution :	12
a. Evolution clinique :	12
. L'évolution endoscopique et /ou morphologique :	13
b. L'évolution biologique :	14
9. Dosage des métabolites des thiopurines :	15
10. Les effets secondaires :	16
11. Complications de la maladie sous traitement :	17
12. Echec de traitement :	18
III. Discussion :	19
1. Rappel sur la maladie de Crohn :	19
a. Définition :	19
b. Epidémiologie :	20
c. Physiopathologie :	22
d. Diagnostic :	23
e. Score d'activité de la maladie de Crohn :	25
f. Les diagnostics différentiels :	25
g. Complications :	26
2. Traitement :	27
a. But :	27

b. Les aminosalicylées :	28
c. Les antibiotiques et les pro-biotiques :	29
d. Les corticoïdes :	30
e. Le traitement nutritionnel :	31
f. Les immunosuppresseurs :	32
f.1 L'historique :	32
f.2 Structure chimique, Noms, classe pharmacologique :	32
f.3 Mode d'action :	34
f.4 Métabolisme des thiopurines :	34
g. Indication :	35
h. Efficacité :	38
i. Effets secondaires:	41
j. Dosage des métabolites des thiopurines :	44
k. Précautions d'emploi des IS et gestion des EI: :	45
l. Suivi de la Maladie de Crohn :	47
m. Echec :	49
n. Switch :	50
IV. La biothérapie :	51
V. Chirurgie :	54
Conclusion :	55
Résumé.....	56
Summary:	Erreur ! Signet non défini.
:ملخص.....	Erreur ! Signet non défini.
Bibliographie :	59
Annexes :	59

Introduction :

Le traitement de la maladie de Crohn (MC) a été révolutionnée par l'avènement de la biothérapie, une première dans le traitement médical des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), un outil qui permet à la fois l'induction et le maintien de la rémission d'une pathologie chronique qui fait souffrir le patient aussi bien sur le plan organique, psychique, social qu'économique.

La MC est une pathologie chronique qui n'a pas connu et ne connaît pas encore un traitement miraculeux radical et curatif, une maladie inflammatoire touchant le tube digestif dans ses différents segments et les différentes tuniques de sa paroi, évoluant en rémissions entrecoupées de poussées de sévérité variable d'un patient à un autre pouvant être handicapantes voir nécessitant une intervention chirurgicale en urgence. La MC se manifeste par des signes digestifs qui peuvent traduire la présence d'une lésion grave, par exemple un rétrécissement voir une sténose ou une perforation, avec possibilité d'associer ces manifestations digestives avec des atteintes extra-digestives et ano-périnéales.

Dans notre travail, on essaiera de voir la place des immunosuppresseurs à savoir ; Les Thiopurines (l'azathioprine AZA, et le 6 mercaptoprine 6MP) et le Méthotrexate ; dans le traitement de la pathologie de Crohn dans une époque marquée par la révolution de plusieurs médicaments qui ont prouvés leurs efficacités (anti-TNF α principalement).

Le but de ce travail sera de répondre à cette question : Reste-t-il une place aux Immunosuppresseurs (IS) en monothérapie dans le traitement de la MC au Maroc ?

I. Patients et Matériels :

Matériels d'étude :

Malades :

On a procédé à une étude rétrospective descriptive et analytique des patients du service de gastro-entérologie « Médecine C » de l'hôpital Avicenne de Rabat, ils sont au nombre de 904 patients atteints de la MC. Cette série de cas est enregistrée entre 1998 et novembre 2019.

Critères d'inclusion :

Les patients inclus sont des patients diagnostiqués atteints de la MC sur les différents critères cliniques, biologiques, morphologiques, endoscopiques, évolutif et histologiques. Et mis sous IS.

Critères d'exclusion :

On a exclu dans notre étude ; les patients perdus de vue pendant plusieurs années, les patients sous des traitements autre que les IS, et les patients sous combo-thérapie avec la BT.

Par conséquent on a retenu 116 patients atteints de MC et sous IS en monothérapie.

Méthodes d'étude :

Les données présentes sur la fiche d'exploitation sont acquises par le traitement des différentes fiches de suivi des patients dans les registres de la MC du service de « Médecine C » de l'hôpital d'Avicenne.

Ces données ont été enregistrées sur une fiche type Microsoft Office Excel puis traitées par le logiciel SPSS pour l'analyse statistique avec un p inférieur à 0.05 considéré statistiquement significatif. Pour un traitement par le logiciel SPSS une codification était nécessaire.

II. Résultats :

1. Sexe :

Dans notre série de cas la prédominance féminine est nette avec 78 femmes et 38 hommes équivalents respectivement à 67% et 33%.

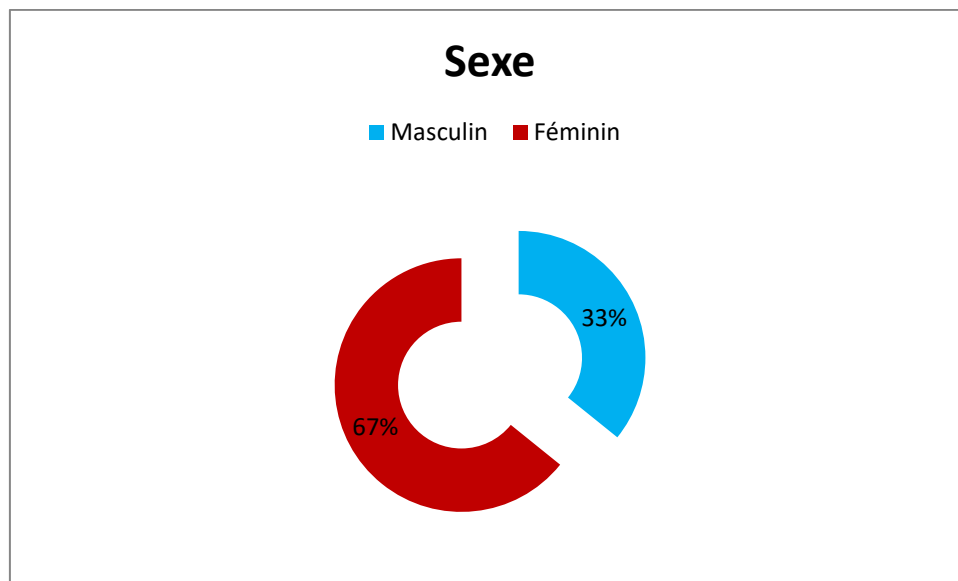


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe.

2. l'Age :

Nos patients ont une variation d'âge qui va de 15 ans à 72 ans. La tranche d'âge la plus atteinte mise sous IS est de 21ans à 30ans, représente 33%. L'âge moyen de cette population est de 32,54 ans avec un écart-type de 11,687 ans.

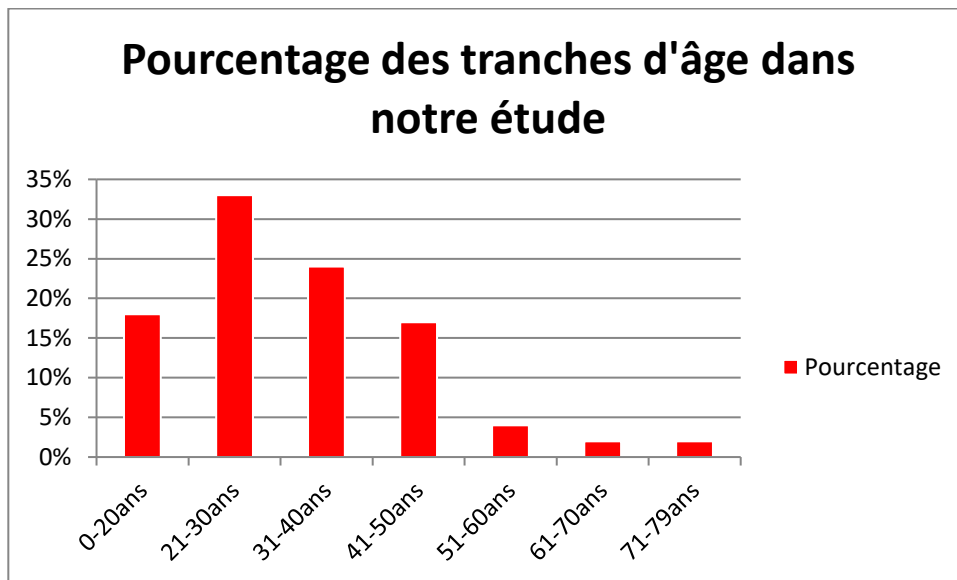


Figure 2 : Pourcentage des tranches d'âge dans notre étude.

3. Les antécédents :

Tabagisme :

La population étudiée comprend 5% des tabagiques et 95% des non tabagiques.

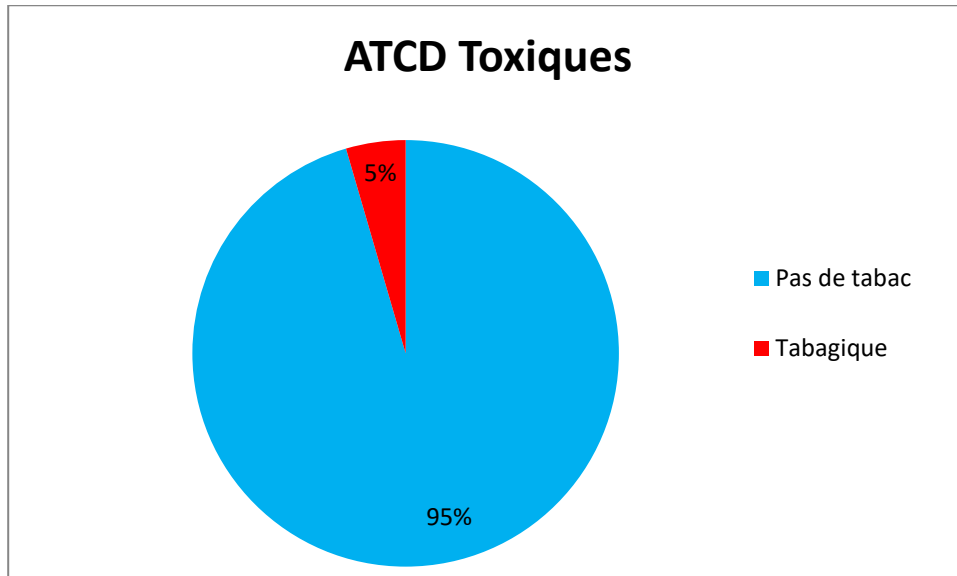


Figure 3 : Répartition des patients selon leurs habitudes toxiques.

Antécédents chirurgicaux :

Parmi les patients étudiés le quart a subi une opération chirurgicale. Ces opérations chirurgicales sont : 11 appendicectomies, 9 résections iléo-caecales, 10 opérations pour MAP, une opérations pour une toilette péritonéale en urgence une sur perforation colique, 2 cholécystectomies et une résection jéjuno-iléale.

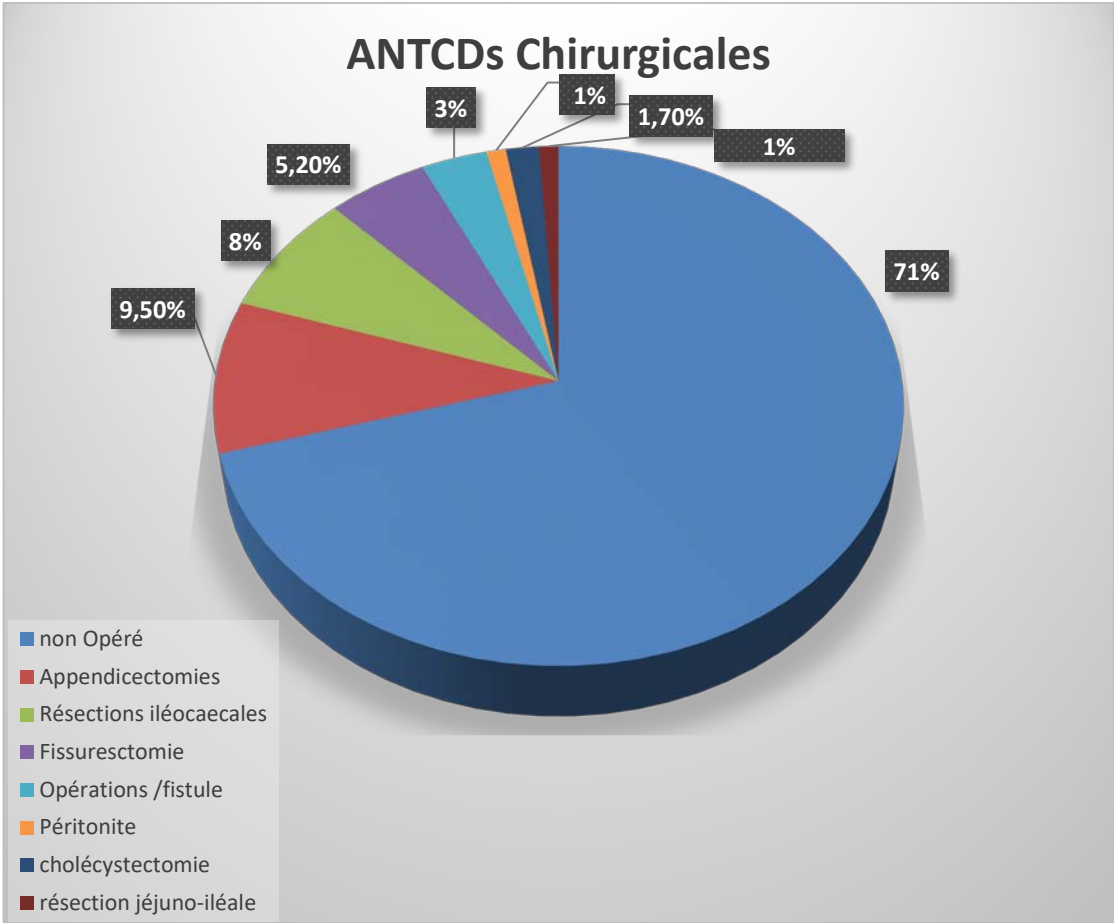


Figure 4 : Répartition de patients en fonction des ATCDs chirurgicaux.

Antécédents Familiaux :

5 % des patients ont des ANTCD faites de : une tante, un oncle, un frère ou un fils atteint de la maladie de Crohn et un cas a une sœur diagnostiquée RCH qui a dégénérée en adénocarcinome colique.

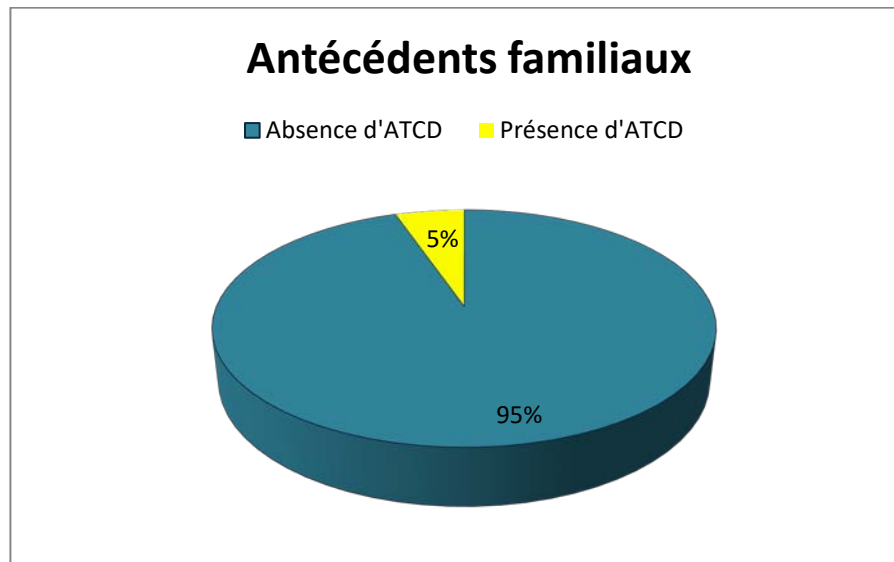


Figure 5 : Répartition des patients en fonction de la présence ou non des antécédents familiaux.

4. Localisation :

Plusieurs localisations sont possibles avec existence de certaines associations. Les 2 localisations les plus répondues sont l'iléocolique et l'iléocaecale avec un pourcentage de 30,8% et 23,3% respectivement.

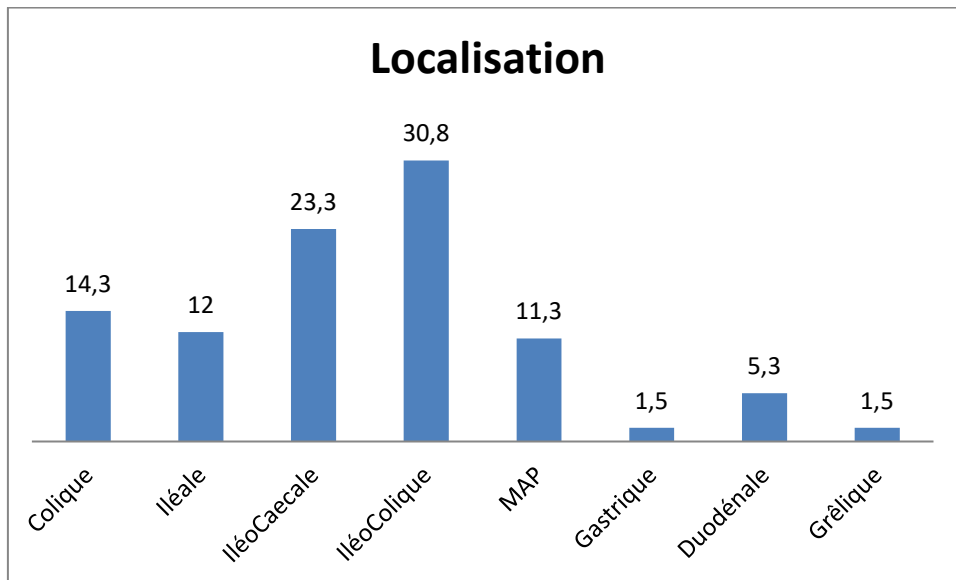


Figure 6: Répartition des patients en fonction de la localisation de la MC chez eux.

5. Phénotype :

Le phénotype est défini par la classification Montréal (voir annexes). Avec ; A : l'âge, B : le type sténosant, fistulisant ou non de la maladie, L : la localisation de la maladie et P : existence de l'atteinte périnéale.

La moitié (49,6%) de la population étudiée était du type non sténosant et non fistulisant à savoir le B1 avec un effectif de 66 patients.

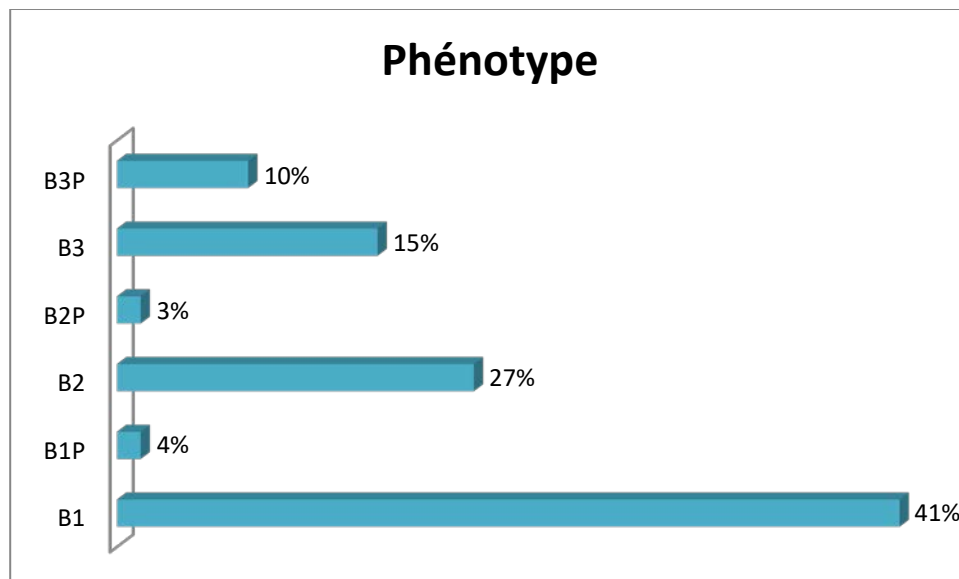


Figure 7 : Répartition en fonction des phénotypes de la MC dans notre population.

6. Les indications :

Les indications de mis sous IS dans notre étude étaient au nombre de 3:

- Traitement d'entretien : à 67 % équivalent à un effectif de 86 patients qui est l'indication la plus répondue. (la plupart des cas sont en post-opératoire)
- Forme fistulisante avec : 25 %. Faute de biothérapie (à savoir que c'est une indication de mis sous la BT)
- Et la corticodépendance dans : 8 % des cas.

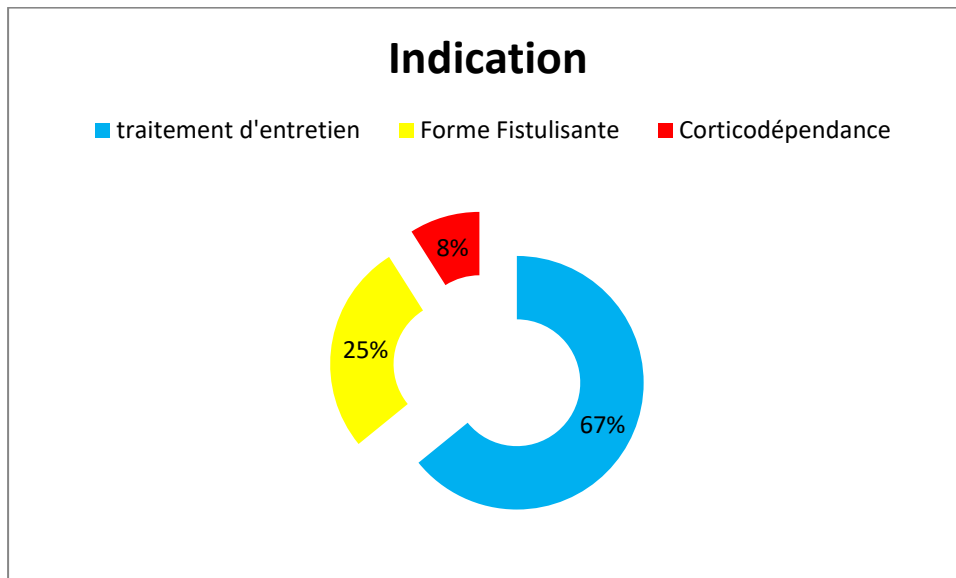


Figure 8 : Les différentes indications de mis sous IS.

7. Type d'immunosuppresseurs :

Les IS prescrits chez nos patients étaient:

- En première intention : les thiopurines

- l'AZA prescrit dans les $\frac{3}{4}$ des patients (72 %) équivalents à 84 patients.
- Le 6-MP pour le $\frac{1}{4}$ restant (28 %).

-Et en deuxième intention le MTX avec un pourcentage de 12,6 % correspond à 17 patients chez qui les thiopurines étaient remplacés par le MTX.

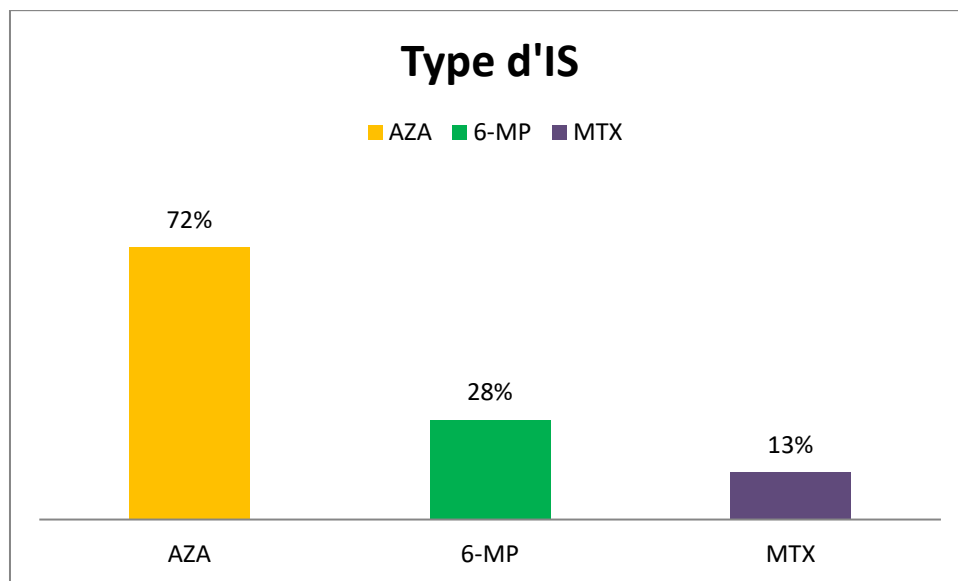


Figure 9 : pourcentage des patients selon le type d'IS.

8. Evolution :

a. Evolution clinique :

La rémission clinique est très fréquente sous les immunosuppresseurs , elle est obtenue chez 90,5% équivalent à 116 patients.

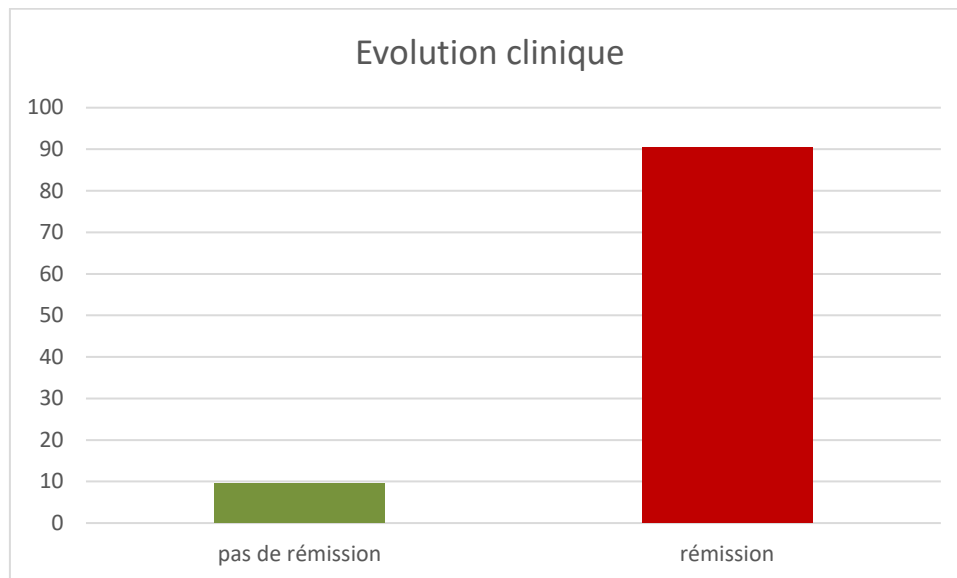


Figure 10 : Répartition des patients en fonction de la réponse aux IS.

. L'évolution endoscopique et /ou morphologique :

Un pourcentage important de 37,9 % a connu une CM ; équivalent à 44 patients ; chez les patients qui ont réalisés une exploration endoscopique et /ou morphologique de contrôle.

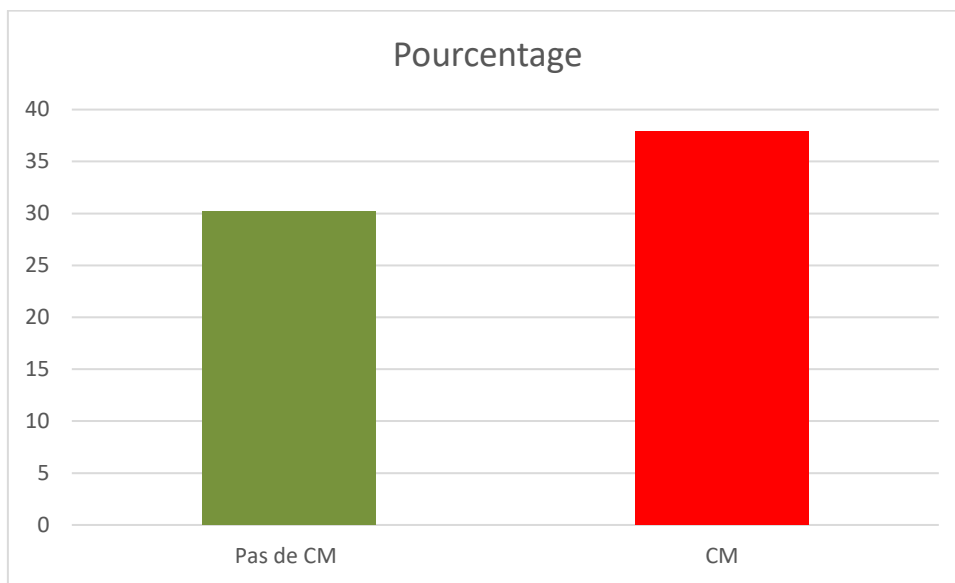


Figure 11 : Répartition des patients en fonction des résultats endoscopiques et morphologiques.

b. L'évolution biologique :

La négativité du marqueur de l'inflammation CRP est le profil dominant dans notre population avec un pourcentage de 38 % soit 24 patients parmi les patients qui ont eu une analyse biologique, alors que la CF qui est le marqueur de l' inflammation intestinale était positif chez 18 patients équivalent au ¼ de la population étudiée (28,6%).

La CF n'a pas été faite chez tous les patients pour deux raisons : premièrement elle était chère et non disponible au Maroc à l'époque. Et deuxièmement on n'a commencé à la demander que récemment.

[CRP est considérée négative lorsqu'elle est < 6 mg/L, CF est négative lorsqu'elle est < 150 µg/g de selles].

Tableau 1: Nombre de patients répartis en fonction des marqueurs biologiques de l'inflammation.

CRP_CF	Effectifs
CRP -	24
CRP +	5
CRP -_CF-	4
CRP+_CF+	1
CRP-_CF+	5
CF+	18
CF-	6

9. Dosage des métabolites des thiopurines :

Les métabolites des thiopurines étaient dans plus de la moitié des cas élevés à savoir 13 patients soit 56,5 % de la population étudiée et eu le dosage. le reste de patients qui ne figure pas dans notre analyse n'ont pas bénéficié de ce dosage puisque la CP n'était pas encore mis en route dans le suivi des malades de crohn mis sous les thiopurines.

La zone thérapeutique retenue pour le 6TGN est l'intervalle entre 235- 450 pmol/ 8. 10⁸ GR , il est considéré dans notre analyse suprathérapeutique lorsqu' il dépasse 450 pmol/8. 10⁸ GR ; alors que le 6-MMP est dans la zone thérapeutique quand sa valeur est inférieur à 5700pmol/ 8.10⁸ GR et il est considéré élevé lorsqu'il dépasse 5700 mol/8. 10⁸ GR dans notre étude.

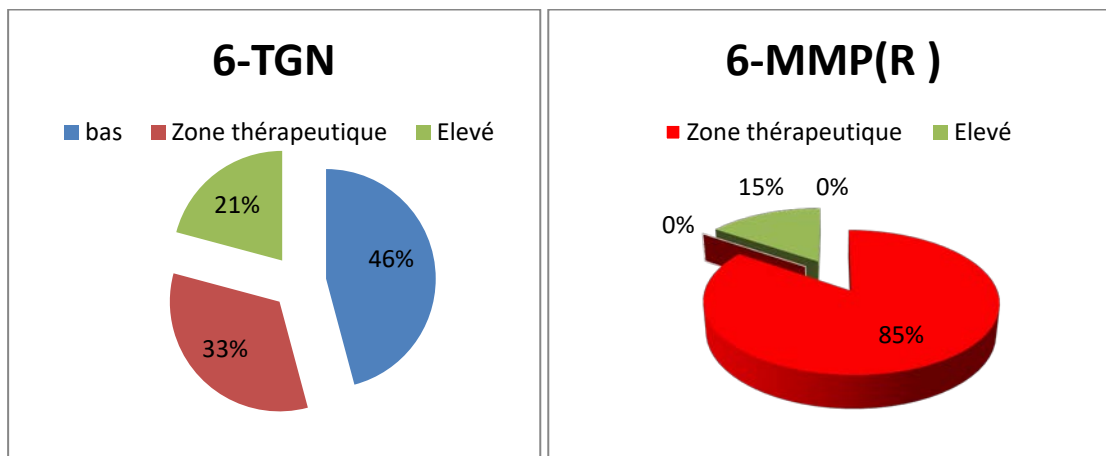


Figure 12 : Répartition des patients en fonction du taux des métabolites des thiopurines.

10. Les effets secondaires :

Les effets secondaires sont présents chez 19 % de la population équivalent à 22 patients.

Dont les plus graves sont :

Sous AZA : la pancréatite sous AZA, : 2 cas de leucopénie , 2 cas de cytolysse hépatique :

Sous 6-MP : l'aplasie médullaire, le carcinome épidermoïde de l'utérus et des annexes, 2 cas de leucopénie : , un cas de cytolysse hépatique , 2 cas d'Anémie dont un cas avec anémie profonde.

Sous 6-MP on trouve aussi : tuberculose infection, polynévrite, érythème polymorphe et intolérance du patient au traitement.

Alors que sous l'AZA on retrouve : allergie oculaire, kyste mammaire, prurit intense du visage et l'intolérance du patient au médicament (vomissements).

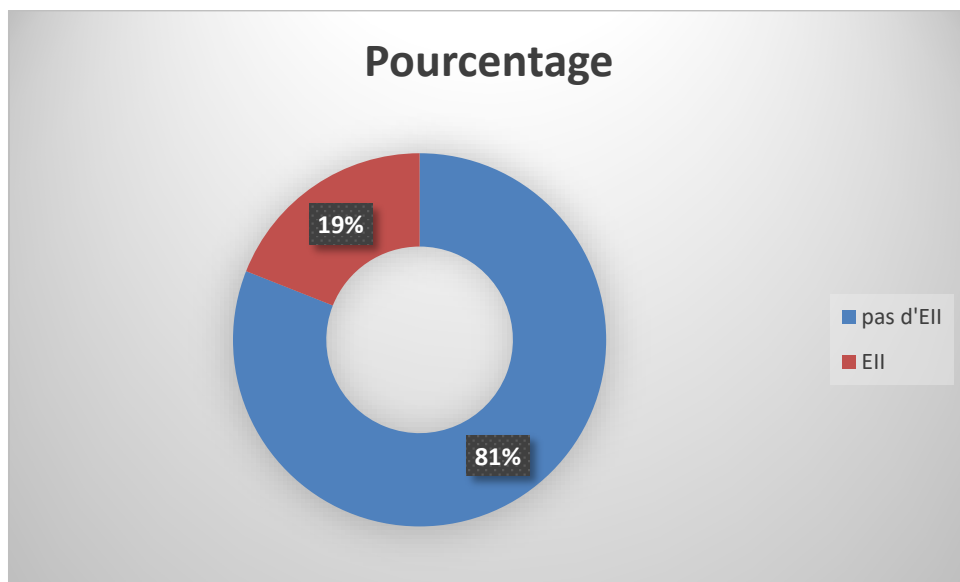


Figure 13 : Répartition des patients selon la présence ou pas d'effets indésirables.

11. Complications de la maladie sous traitement :

Le pourcentage de patients ayant une complication est de 12,9 % équivalent à 15 patients. Ces complications sont : des sténoses au nombre de 4 cas sur le grêle, 2 cas d'appendicite dont une s'est compliquée par une péritonite, l'amylose rénale qui a entravé le pronostic vital du patient, les abcès 1 cas abdominale et 2 cas d'abcès anal. A ces complications liées à la MC s'ajoutent les complications liées aux traitements (effets secondaires).

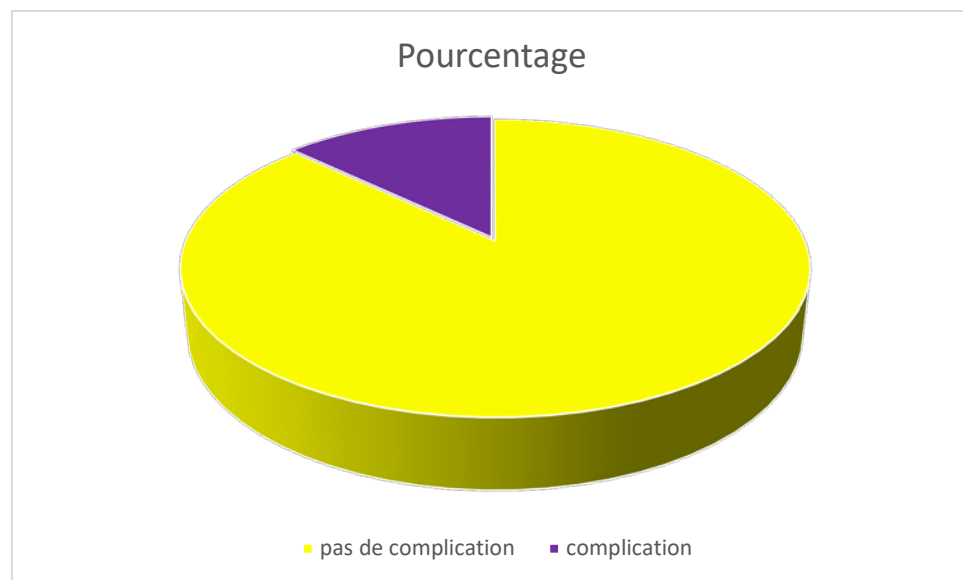


Figure 14 : Répartition des patients en fonction des complications sous traitement immunosuppresseur.

12. Echec de traitement :

L'échec de traitement est observé chez 36 % équivalents à 42 patients.

Cet échec était du :

- A l'absence de réponse aux IS : persistance des symptômes cliniques, apparition d'une poussée ou d'une complication sous un traitement immunosuppresseurs. Et à l'absence d'une cicatrisation de la muqueuse digestive sous IS à l'endoscopie.
- Aux effets indésirables des IS.(aplasie médulaire, pancréatite, le carcinome épidermoïde de l'utérus et des annexes, polynévrite, érythème polymorphe et intolérance du patient au traitement, anémie profonde, allergie oculaire, kyste mammaire, prurit intense du visage et l'intolérance du patient au médicament)

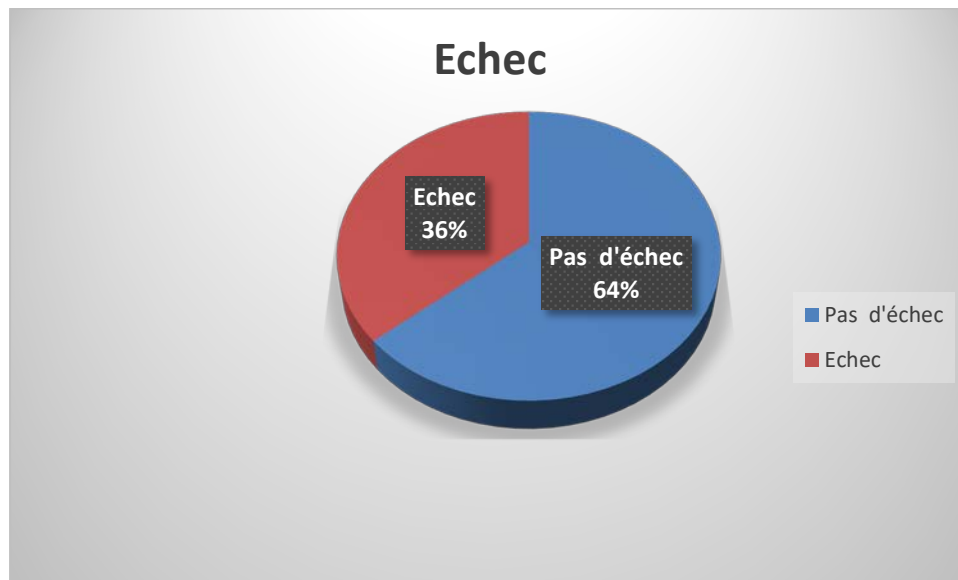


Figure 15 : Répartition des patients en fonction de la présence ou non d' un échec de traitements.

III. Discussion :

1. Rappel sur la maladie de Crohn :

a. Définition :

La MC est une pathologie chronique qui fait partie des MICI , caractérisé par premièrement sa nature inflammatoire, deuxièmement sa capacité de toucher tout le tube digestif de la bouche à l'anus de façon discontinue (d'où la notion d'intervalle de muqueuse saine), troisièmement sa possibilité d'atteindre toutes les couches de la paroi digestive de la muqueuse à la séreuse à l'origine des complications de cette pathologie (fistule , perforation...), quatrièmement de son évolution marquée par des rémissions de durée différente entrecoupées par des poussées d'intensité différente et cinquièmement par la possibilité de donner des manifestations extra-digestives.

En 1932, les docteurs B.Crohn, L.Ginsberg et G.D. Oppenheimer ont décrit la maladie dans «Journal of the American Medical Association», comme iléite terminale ce qui lui a approprié sa dénomination de Maladie de Crohn. [3]

Elle touche les différents âges mais s'enregistre particulièrement chez les jeunes adultes. [4]

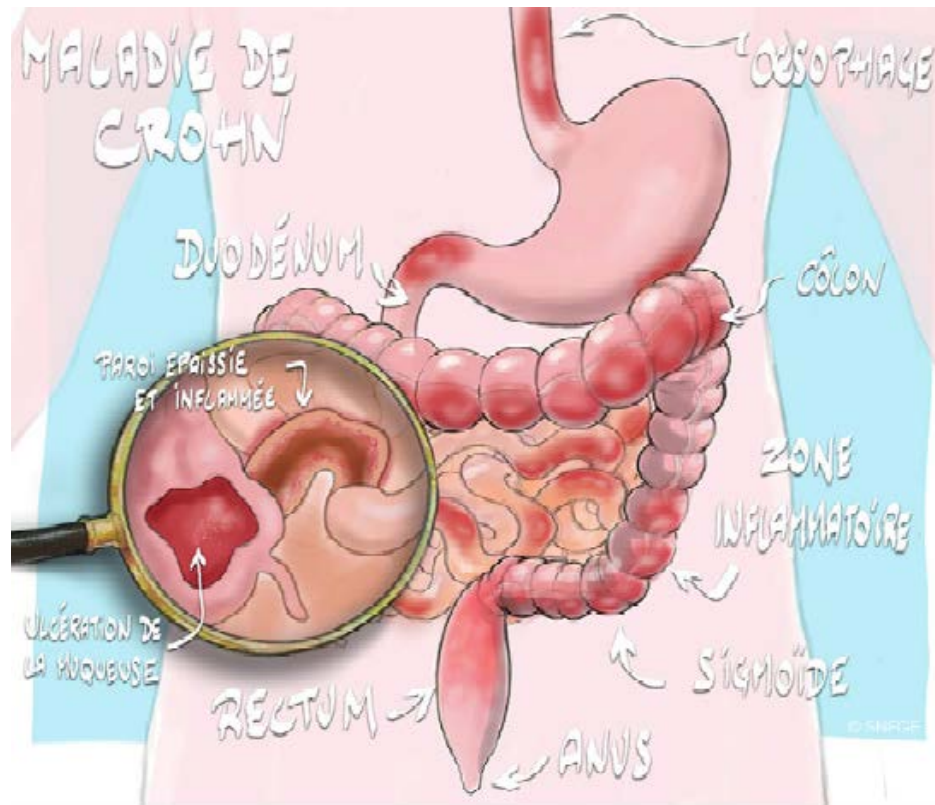
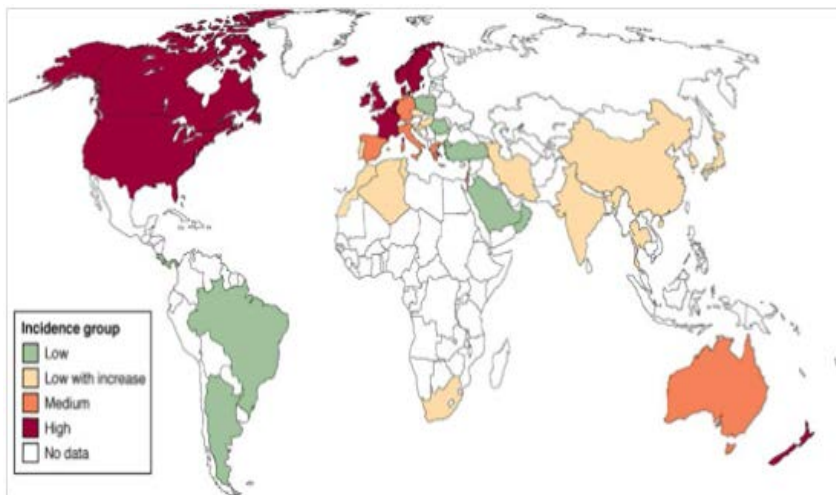


Figure 16 : image illustrative du tube digestif lors de la MC. [5]

b. Epidémiologie :



Légende :

Vert: incidence inférieure à 4/10000. **Jaune** : faible incidence qui ne cesse de croître.

Orange : incidence de 5 à 10/100000. **Rouge** : incidence supérieure à 10/100000.

Blanc : absence de données.

Figure 17 : Incidence de la MC dans le monde d'après Cosnes, Gastroenterology, 2011.[6]

Une pathologie non négligeable sur le plan de la fréquence avec en Europe Occidentale une incidence qui varie entre 2 et 8 /100.000 habitant alors qu'en Amérique du Nord elle oscille entre 6 et 20. Tandis que la prévalence de cette maladie en Europe se situe entre 8,3 et 214 cas/100.000 habitant. Et aux Etats-Unis l'incidence est estimée entre 6 et 8 /100.000 avec une prévalence de 100 à 200 pour 100.000 habitants. [3, 4, 7]

L'incidence de la MC est plus importante dans les pays développés à savoir les pays du nord: France, Royaume-Uni, les États-Unis, Canada pays en rouge dans la figure ci-dessus Avec une tendance à augmenter dans les pays en voie de développement comme les pays du nord de l'Afrique pays en jaune dans la figure ci-dessus. [6]

Malheureusement il n'y a pas de données pour l'Afrique ni pour le Maroc.

Facteurs épidémiologiques :

Age :

Notre série connaît une variation d'âge comprise entre 15 ans et 72 ans. Avec un pic entre 21 et 40ans. L'âge moyenne de cette population est de 32,54 ans +/- 11,687 ans

Sexe :

Dans Notre étude le sexe prédominant est les femmes avec un pourcentage de 67% contre 33% pour le sexe masculin, avec un sex-ratio de 2,03.

ATCD = prédisposition :

Dans notre étude, le tabagisme est présent dans 5 % de la population.

Alors que les antécédents chirurgicaux sont présents dans le quart de la population.

Et la prédisposition génétique est de 5 % de la population.

c. Physiopathologie :

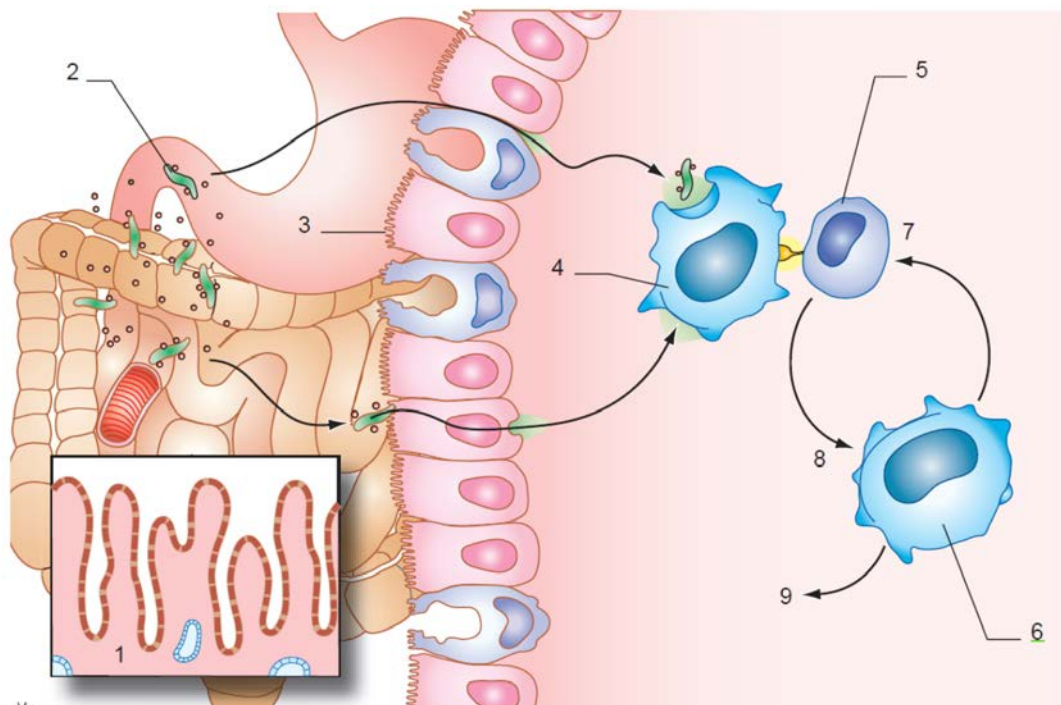


Figure 18 : illustration de l'interaction de la paroi intestinale avec les bactéries commensales. [4]

1. Épithélium normal ; 2. Bactérie ; 3. Barrière épithéliale ; 4. cellule présentatrice d'antigène ;
5. Lymphocyte T cell, type 1 helper; 6. Macrophage;
7. Macrophage migration inhibitory factor, interleukin (IL)-12, IL-18; 8. IFN-1;
9. TNF (tumor necrosis factor), Interféron (IFN)-1, IFN-6.

La MC est la résultante d'interaction de plusieurs facteurs endogènes et exogènes : Le mode de vie (alimentation , tabagisme , +/- contraceptifs oraux ...), la flore intestinales (bactéries commensales, *Escherichia coli Adhérente-invasive* , *mycobacterium avium sbus. paratuberculosis* ...) ,et de la prédisposition génétique (gène NOD2 ou CARD 15 qui code pour une protéine intracellulaire qui reconnaît des composantes bactériennes et régule des voies inflammatoires NF-kappa B dépendantes) . [4]

Le passage des composants bactériens ou des bactéries de la flore commensale à partir de la lumière intestinale vers la paroi intestinale en traversant l'épithélium, permet leur interaction avec le système immunitaire représenté par ses cellules (Les phagocytes, les lymphocytes et cellule de Paneth) et l'induction d'une réponse immunitaire innée ou spécifique avec formation de cytokines responsables des lésions de la MC. Alors que la chronicité des lésions est favorisée par l'absence d'apoptose. D'après Podolsky DK, Cette interaction est soutenue par la contribution génétique et environnementale. [4]

d. Diagnostic :

Le diagnostic de la maladie de Crohn repose sur plusieurs critères :

Cliniques :

Elle se manifeste par des troubles de transit (constipation et /ou diarrhée) dont les caractéristiques dépendent de la localisation des lésions, associées à des douleurs abdominales elles aussi dépendantes de la localisation de la pathologie et de l'intensité des lésions (exemple syndrome de Koenig),ou par un suintement anal en relation avec une fistule , par l'altération de l'état général surtout l' amaigrissement et l'asthénie, ou par une fièvre surtout lors d'une surinfection des lésions ou un abcès.

Des manifestations extra-digestives : cutanées (érythème noueux , pyoderma gangrenosum), muqueuse (aphtes buccaux ou génitaux) , oculaires (uvéite antérieure , épisclérite , sclérite qui sont des urgences ophtalmiques) , articulaires périphériques ou axiales ,

thromboemboliques (en relation avec une altération de l'endothélium vasculaire du segment intestinal inflammé), hépato-biliaires (cholangite sclérosante primitive , péricolangite , stéatose ...), pancréatique (en relation avec les lithiases et aux fistules) urologiques et rénale (lithiase oxalique en relation avec la malabsorption induite par la MC, compression urétérale , glomérulonéphrite) , osseuses (ostéoporose , ostéomalacie) , et pulmonaires (bronchite asthmatiforme). [4]

Biologiques :

Une élévation des marqueurs de l'inflammation (CRP , VS , CF ,) , des déficits liés aux lésions et à la malabsorption lors de l'atteinte grêlique (anémie inflammatoire et par carence martiale, hypo-albuminémie , hypocholestérolémie, déficit en vitamine B12 et en folate) , EPS et coproculture (pour éliminer une origine infectieuse).

Endoscopiques :

Des ulcérations de forme variable : aphtoides, étendues et serpigneuses, voire creusantes. Des pseudopolypes traduisant un processus cicatriciel. Une endoscopie haute dite oeso-gastro-duodénale et basse iléocoloscopie sont les explorations endoscopiques utilisées dans la MC. L'endoscopie dans la MC a trois principales indications : diagnostique, thérapeutique et le suivi de la cicatrisation.

Cependant pour le grêle on peut avoir recours à la vidéocapsule.

Morphologiques :

Un épaissement pariétal, rétrécissement, sténose, fistule, abcès, épanchement et perforations sont des lésions les plus recherchés par l'échographie, l'entéro-IRM, entéro-TDM et l'IRM pelvienne.

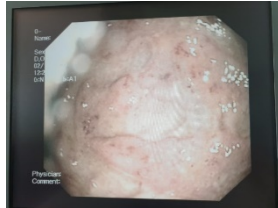
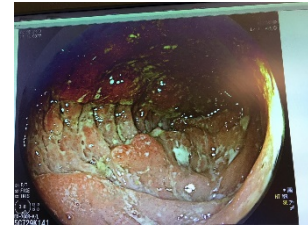
Histologiques :

L'irrégularité focale de l'architecture des cryptes, une inflammation chronique focale ou irrégulière et la présence d'un granulome épithéliale non caséux (ce dernier est considéré comme signe hautement évocateur mais il n'est présent que dans 30 % des cas).

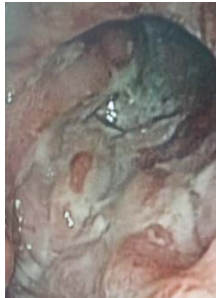
L'assemblage de plusieurs critères est la seule façon pour conclure à une pathologie de Crohn après avoir éliminer les diagnostics différentiels. [4]



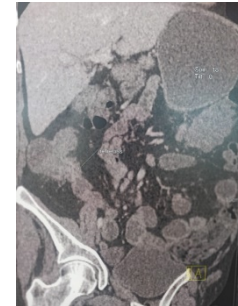
Ulcérations profondes



Ulcérations profondes



Sténose anastomotique
Rutgeerts i4



e. Score d'activité de la maladie de Crohn :

L'indice de Best ou CDAI (Crohn's disease activity index) est l'indice d'activité le plus répandu dans la MC, il est principalement appliqué dans les essais thérapeutiques, composé de huit paramètres (sept cliniques et un biologique) [voire annexe]. La rémission correspond à un CDAI inférieur à 150; supérieur à 450, il signifie une poussée sévère. Et la réponse au traitement est définie par une diminution du CDAI de 70 points (ou mieux de 100 points). [4]

Il y a d'autres scores (CDEIS pour l'endoscopie, Rutgeerts...)

Il reste à noter que le Score de Best est le plus utilisé pour l'évaluation clinique.

f. Les diagnostics différentiels :

Selon la localisation :

- Localisation grêlique :
 - Entérite infectieuse : Tuberculose iléo-coecale, Yersiniose surtout dans l'atteinte iléale isolée, Cytomégalovirus.

- Entérite tumorale : lymphome ou un adénocarcinome
- Entérite ischémique : primitive ou maladie de système
- Entérite iatrogène : AINS, Post-radique
- Entérite inflammatoire : maladie coeliaque, gastroentérite à éosinophile, duodéno-jéjunite ulcéreuse, idiopathique.
- appendicite
- Localisation ano-périnéale :
 - Tuberculose
 - SIDA
- Localisation colique :
 - RCH
 - Colite infectieuse (amibiase, cytomégalovirus chez l'immunodéprimé, shigelle, salmonelle, Escherichia coli, campylo-bacter, claustridium difficile lors de la prise des antibiotiques)
 - Colite ischémique (âge, terrain)
 - Cancer colorectale
 - Colite post-radique,
 - Colite médicamenteuse (prise d'AINS, laxatif)
 - Maladie de Behçet, Vascularites et les Granulomatoses chroniques.
 - Colite diverticulaire. [9]

g. Complications :

Les complications sont représentées essentiellement par Sténoses, fistules intestinales internes et externes ou entéro-cutanées, les fistules anales, les abcès profonds ou intra-abdominaux et anaux, hémorragies digestives, un mégacôlon toxique, la perforation, et la dégénérescence surtout en cancer colorectal au long terme. Il y a également l'adénocarcinome grêlique (rare) et le cancer anal (également rare).[6]

Les complications peuvent être à conséquence soit de l'épaississement pariétal dû à l'inflammation ou à la fibrose exemple : la sténose ou la compression d'organes de voisinage, soit du caractère pénétrant des ulcérations c'est le cas pour les fistules, l'abcès et la perforation.

Ces aspects évolutifs indiquent souvent des interventions chirurgicales et ils représentent la gravité de la maladie. [11]

2. Traitement :

a. But :

Les principaux buts de traitement de la maladie de Crohn ; sont :

- ❖ L'amélioration de la qualité de vie
- ❖ La préservation de la fonction intestinale
- ❖ La résolution des symptômes cliniques = rémission clinique.
- ❖ L'induction et le maintien de la rémission clinique pour une durée la plus longue possible sans avoir recours à la corticothérapie tout en surveillant les effets secondaires des médicaments utilisés
- ❖ Eviter les complications de la maladie et la chirurgie
- ❖ Et dernièrement la cicatrisation muqueuse ; qui est devenue actuellement le but des traitements dans la pratique clinique et elle est liée à la réduction des risques d'exacerbation de la maladie, des hospitalisations et de la chirurgie. [1, 2, 7, 11, 12]

Le choix de traitement est basé d'une part sur :

- La fréquence de poussées
- La localisation de l'atteinte
- L'extension et la sévérité de la maladie
- La présence des manifestations extradigestives
- Le statut sanitaire du patient c'est-à-dire l'existence de comorbidité

Et d'autre part sur l'efficacité, la toxicité et le coût du traitement. [13,14]

Le traitement de la MC comprend deux stratégies connues par la stratégie « step-up » et la stratégie « top-down », la première se réfère à la méthode classique durant laquelle l'intensité de traitement augmente selon la sévérité de la maladie, et dans l'autre bras, le « top-down » consiste en l'introduction précoce de traitement intense tels que la BT ou les IS afin d'éviter les complications à venir.

Le choix entre ces 2 stratégies se fait par le clinicien et dépend de la réponse du patient au traitement, des conditions cliniques et du diagnostic posé.

Cependant le traitement actuel n'est pas totalement curatif, et le patient peut être réfractaire voir non répondant au traitement, et le traitement qui ne possède pas d'effet secondaire reste inconnu dans la pratique courante.

Donc le traitement idéal comprend un immunomodulateur qui contrôle efficacement l'inflammation du tube digestif sans pour autant attribuer à une exacerbation de l'immunosuppression. Sans oublier qu'il peut causer des effets indésirables minimes, des complications liées à l'infection ou la progression vers un cancer imposant une surveillance rigoureuse afin d'intervenir au bon moment.

Le traitement médical inclut usuellement le traitement conventionnel qui comprend 5 classes pharmacologiques qui sont : les aminosalicylés, antibiotiques, corticostéroïdes, thiopurines, et l'inhibiteur de l'acide folique (Méthotrexate). Et le nouveau traitement représenté par la biothérapie et les anti-intégrines. Ils ont tous une cible dans la régulation de la réponse immunitaire exacerbée dans la MC, et cette cible diffère d'un médicament à l'autre. [13]

b. Les aminosalicylés :

Les aminosalicylés sont un groupe de médicaments qui contient le principe actif acide 5-aminosalicylique.

Leur mécanisme d'action ne ressemble ni à celui des AINS classiques utilisés comme antalgique ou en rhumatologie ni à celui de l'acide acétylsalicylique. Ils agissent en tant qu'un anti-inflammatoire d'effet local direct sur la muqueuse intestinale.

Son effet bénéfique dépend de l'inhibition du chimiotactisme des macrophages, l'augmentation de la prolifération des cellules épithéliales grâce à l'inhibition de l'effet du TNF- α , de la voie de signalisation de NF- κ B (nuclear factor kappa B), et de mitogen-activated protein MAP.

Ce groupe a aussi de l'effet grâce à l'activation du récepteur d'activation de prolifération de peroxydase gamma PPAR- γ , qui est typiquement exprimé dans l'épithélium et les cellules immunitaires de la muqueuse colique, qui est impliqué dans le contrôle de l'inflammation, de l'apoptose et de la prolifération cellulaire au sein des entérocytes. [6,13]

Leurs utilisations dans la MC est controversée, elle est limitée et moindre du fait de leur efficacité faible et insuffisamment démontrée. [13]

Une étude multicentrique qui a traité des patients avec une MC d'activité légère à modérée reporte que le traitement avec 4,5g/j de mésalazine contribue à la rémission et la diminution de l'index CDAI comparable à 9mg/j de budésonide. [13]

Un consensus montre que la Mésalazine a un rôle minime dans l'induction de la rémission et la prévention des poussées durant la MC. [11]

La Mésalazine (pentasa® par exemple) et le sulfasalazine (exemple salazopyrine®) peut être utilisé dans la MC Colique d'activité légère avec des lésions superficielles ; des doses élevées de Mésalazine est une option pour prévenir les poussées post-opératoires pour les patients ayant subi une résection iléale isolée, et le Sulfasalazine a un effet bénéfique dans les manifestations articulaires périphériques de la MC. [11]

Les effets indésirables : sont variables et différentes (céphalée, nausée, vomissements, diarrhée, allergies exceptionnelles ...etc.). La Mésalazine est bien tolérée mais des cas d'insuffisance rénale étaient rapportées dans les essais cliniques, ces cas sont très rares à l'ordre de 11 cas par million de prescriptions. Donc une surveillance régulière de la créatinine chez les patients sous traitement prolongé s'impose. [4]

c. Les antibiotiques et les pro-biotiques :

Les antibiotiques sont utilisés principalement dans la MC en cas d'abcès, fistules, sepsis et la participation périnéale. Et en postopératoire immédiat.

2 classes thérapeutiques sont utilisés dans la MC sont : le métronidazole (10-30mg/kg/j) et le ciprofloxacine (1g/j) et leur utilisation peut être poursuivie jusqu'à 4 semaines.

L'utilisation du métronidazole pour les patients atteints de la MC pendant 3 mois après la chirurgie est associée à une réduction de la récurrence des lésions endoscopiques sévères pendant un an de suivi après une intervention chirurgicale alors qu'il n'y a pas de différence avec le placebo dans la 2ème et la 3ème année post opératoire.[2]

L'utilisation du métronidazole ne doit pas dépassée 4 mois à cause de leurs effets secondaires spécialement les neuropathies périphériques qui peuvent être irréversibles.

En outre, il n'y a aucune évidence pour l'utilisation des antibiotiques pour le maintien de la rémission.

L'autre moyen de la restauration de l'homéostasie intestinale est les pro-biotiques, l'effet potentiel de ces pro-biotiques dans le traitement de la MC n'est pas totalement éclairé, pourtant toutes les études indiquent que la manipulation du microbiote peut être une stratégie thérapeutique importante pour protéger contre ou traiter les inflammations intestinales. [2,13]

d. Les corticoïdes :

Les corticoïdes sont utilisés en première ligne thérapeutique pour l'induction de la rémission de la MC. Car ils sont très efficaces sur les poussées d'intensité moyenne à forte, pourtant leur utilisation est associée à la survenue de certains effets indésirables, ce qui les rendent une arme magique à utiliser là où il faut avec précaution. [6,11]

Les travaux GETAID ont objectivé qu'une rémission est obtenue dans plus de 90 % des cas sous corticothérapie à la posologie de 1mg/kg/j d'équivalent prédnisone durant 3 à 7 semaines. [4]

La limite de cette thérapeutique reste l'inefficacité pour le maintien de la rémission en d'autre terme la prévention des rechutes. Donc il s'agit d'un pont thérapeutique (ils soulagent la poussée en attendant l'efficacité de traitement de fond; tel que les thiopurines; qui n'ont d'effet qu'après 3 mois d'introduction). [6]

Leur mécanisme d'action est la stimulation de la synthèse de lipocortine, protéine inhibitrice de la formation de l'acide arachidonique ; précurseur des prostaglandines et des leucotriènes (les médiateurs de l'inflammation) via le blocage de l'action de la phospholipase A2. [6]

Plus l'action immunosuppressive qui est exercée sur plusieurs cellules cibles de l'immunité innée et adaptative, les corticoïdes agissent sur le système métabolique d'où leurs effets secondaires nocifs.[6]

La corticodépendance est l'incapacité de diminuer la dose à moins de 10 mg/j d'équivalent-prédnisone 3 mois après le début de traitement ou l'apparition de récurrence moins de 3 mois après la fin de ce-ci. La corticorésistance est la persistance de la MC active malgré un traitement à une dose d'au moins 0,75mg/j d'équivalent prédnisone pendant 4 semaines. [4]

Les signes cosmétiques (acné, faciès lunaire, œdèmes), les troubles de l'humeur et de sommeil et les réactions psychiatriques parfois sévères, hypertension artérielle, intolérance au glucose et l'hypokaliémie sont les effets indésirables précoces de la corticothérapie.

L'ostéoporose cortisonique, la nécrose aseptique de la tête fémorale, cataracte, myopathie et la susceptibilité accrue aux infections surtout en postopératoire sont les effets secondaires à la corticothérapie systémique à long terme. L'insuffisance surrénale se produit lors du sevrage en un seul coup, elle est à prévenir par l'éducation du patient et de son entourage. [4]

La prédnisone doit être prise en dose matinale unique, la règle de limiter la durée de corticothérapie systémique à forte dose permet de minimiser les effets secondaires de cette dernière, donc la dose sera réduite progressivement à 1 semaine de la rémission de façon hebdomadaire de 10 mg jusqu'à 20 mg/j puis on passe à une réduction de 5 mg/semaine jusqu'à l'arrêt complet. La vitamine D et le Calcium est à prescrire en cas de traitement prolongé alors que les biphosphonates sont indiqués en cas d'ostéoporose sur la minéralométrie.

Le budésonide a une galénique spéciale permettant une libération retardée au niveau du grêle terminale et le côlon droit. Son efficacité est établie à la dose de 9 mg/j pendant 6 semaines dans les poussées légères à modérées de la MC iléale ou iléocœcale plus que la mésalazine, et le placebo. Il permet d'éviter la cortico-dépendance, lui aussi comme les corticoïdes systémiques restent inefficaces pour le maintien de la rémission. Le budésonide a peu d'effets indésirables par rapport à la corticothérapie systémique grâce à l'activation très réduite au premier passage hépatique à 10 %. Il s'administre à 9mg/j en prise matinale. [4]

e. Le traitement nutritionnel :

Chez la population très jeune à savoir pédiatrique le traitement nutritionnel est utilisé dans la MC, des études de la MC en pédiatrie ont montré qu'un régime polymérique court peut être plus efficace dans l'induction de la rémission, ce qui contredit les résultats d'une méta-analyse de la revue « Cochrane » qui a montré que les corticoïdes sont plus efficaces que le traitement entéral dans l'induction de la rémission de la MC chez l'enfant.[15]

Chez les adultes, l'alimentation est une alternative thérapeutique si le patient refuse la corticothérapie ou ayant une maladie fistulisante réfractaire et surtout en présence d'une carence nutritionnelle, cependant son utilisation n'est plus de la pratique courante du fait de l'avènement de la BT. [4,15]

f. Les immunosuppresseurs :

f.1 L'histoire :

L'utilisation des immunosuppresseurs et particulièrement l'AZA dans la MC a été, pour la première fois, rapportée dans la revue scientifique britannique « le Lancet » en 1969 : six patients souffrant de maladie de Crohn réfractaire ont été traités par AZA 4 mg/kg pendant 10 jours suivi d'un traitement d'entretien par 2 mg/kg. Tous les patients ont été très nettement améliorés et cinq d'entre eux ont pu reprendre le travail et depuis ils ont été utilisés dans la MC. [3]

f.2 Structure chimique, Noms, classe pharmacologique :

Les immunosuppresseurs utilisés dans la MC sont les thiopurines ; l'Azathioprine, le 6-mercaptopurine ; et le méthotrexate.

Les thiopurines sont toute purine (la base azotée des acides nucléiques ADN et ARN formant le génome et son transcrit qui codent les différents constituants et les activités de la cellule) contenant du soufre utilisée comme un anti-métabolite dans le traitement d'une vaste variété de pathologie auto-immune, inflammatoire, et néoplasique.

Le méthotrexate (acide 4-amino-10-méthylfolique) est un antagoniste de l'acide folique qui bloque la transformation de l'acide folique autrement dit vitamine B9 et par conséquent stoppe la multiplication cellulaire. Lui aussi est considéré comme un anti-métabolite. [16-17]

Structure chimique de 6-thioguanine, 6-mercaptopurine, azathioprine et le méthotrexate :

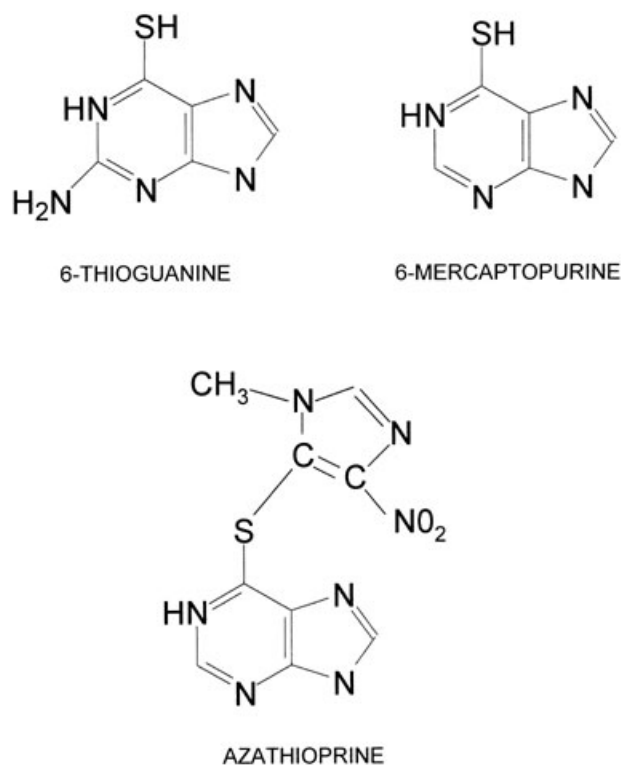


Figure 20 : Structure chimique des thiopurines [6]

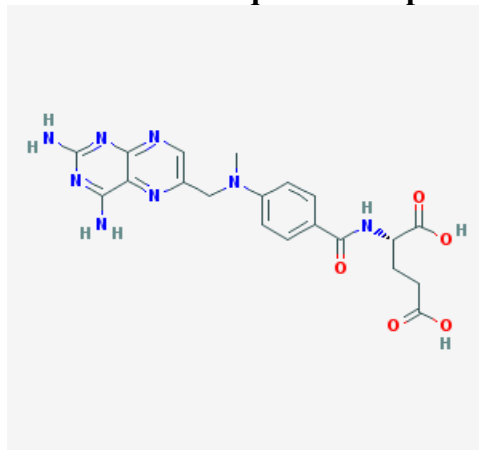


Figure 21 : Structure chimique du méthotrexate [6]

f.3 Mode d'action :

L'**AZA** et le **6-MP** ont un effet cytotoxique, ils agissent en inhibant la prolifération lymphocytaire via l'incorporation de leur métabolite actif ; le 6-thioguanine 6-TGN ; à l'intérieur des nucléotides cellulaires à savoir dans l'ADN notamment des lymphocytes aboutissant au blocage de la synthèse des nucléotides et par conséquent des protéines des lymphocytes. [6]

Et aussi par l'action sur la Protéine RAC-1 qui est la cible du 6-TGN, cette protéine joue un rôle dans la stimulation des CD28 (signal activateur exprimé à la surface du lymphocyte T). En absence de cette stimulation, l'apoptose des lymphocytes T CD28 se produit et par conséquent l'action immunosuppressive. [17]

Ils induisent ainsi l'effet anti-inflammatoire par la suppression des fonctions des lymphocytes T et de l'activité des lymphocytes T killer.

Le **MTX** est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase ; diminue la réserve cellulaire de folate et par conséquent interrompt la synthèse de l'ADN, d'où l'augmentation de taux d'adénosine avec l'inhibition de l'interleukin1 (IL-1) et la suppression de la fonction de lymphocyte T. Ainsi il a un effet anti-inflammatoire avec lymphotoxicité, et une réduction de la production des cytokines pro-inflammatoires et des immunoglobulines. [18-19]

f.4 Métabolisme des thiopurines :

L'**AZA** est la pro-drogue active du 6-MP, il est dégradé en 6-MP dans le sang, ce dernier subit trois voies métaboliques enzymatiques compétitives :

- la 1^{ère} consiste à la formation de métabolites à la fois actifs et toxiques qui sont :
Le **6-TGN** (6-thioguanosine nucléotide) et le **6-TIMP** (6-thioinosinemonophosphate) par l'action combinée de l'enzyme HGPRT (hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase) et du co-enzyme phosphoribosulpyrophosphate
- la 2^{ème} est la voie de formation du métabolite inactif le 6-TA (l'acide 6-thiourique) par la XO (xanthine oxydase) et qui est excrété par la suite dans les urines.

- la 3^{ème} induit la formation du métabolite inactif le 6-MMP (6-méthylmercaptapurine) par la TPMT (l'enzyme thiopurine méthyltransférase).

A noter que le 6-TIMP (le résultat de la 1^{ère} voie enzymatique) est transféré par l'action de la TPMT en 6-meTIMP (6-méthyl-thioinosinemonophosphate), qui se convertit par les kinases en **6-MMP(R)** (6-Méthyl Mercaptopurine Ribonucléotide). Ce dernier est un inhibiteur de la synthèse des purines et par conséquent joue l'effet cytotoxique de la 6-MP mais par un mécanisme autre que celui des 6-TGN.

Le 6-TGN et 6-MMP(R) sont les métabolites dosés lors de l'évaluation de la réponse au traitement. Un déficit en TPMT dévie le métabolisme vers la voie de la HGPRT et induit une augmentation de 6-TGN à l'origine d'accidents hématologiques alors qu'une activité TPMT élevé aboutit à une diminution de 6-TGN et donc à une résistance au traitement. [17,20]

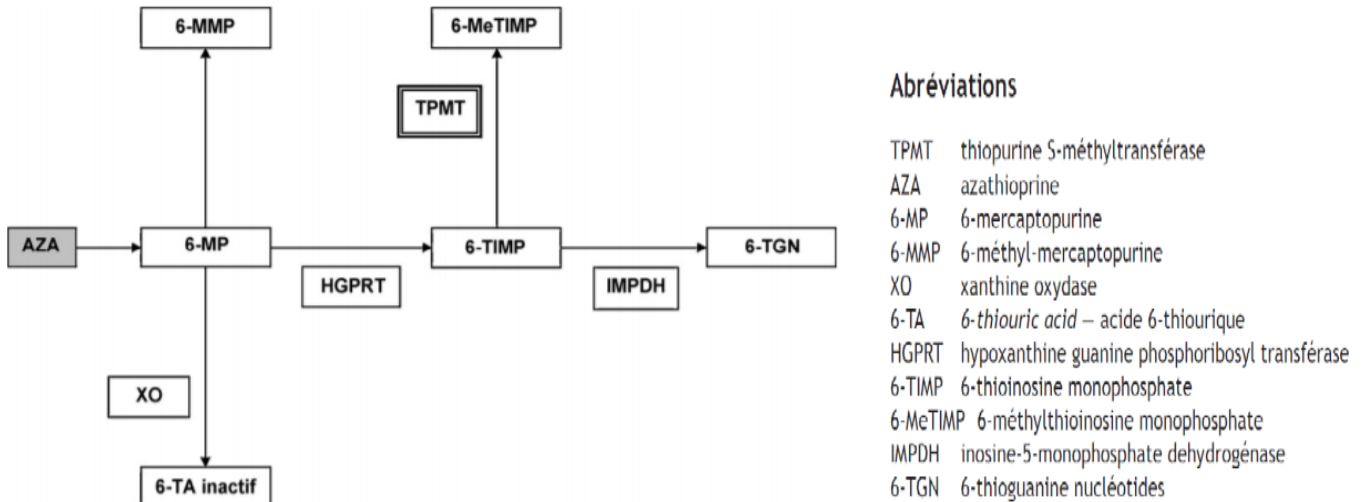


Figure 22: Métabolisme des thiopurines. [17]

g. Indication :

Les immunosuppresseurs utilisés dans notre population étudiée avaient des indications, résumées en trois indications :

- La corticodépendance à 8 % de la population.
- Traitement d'entretien (de la MC chronique active et la prévention postopératoire) correspond à 67 % de la population
- La forme fistulisante à 28 % de la population

La forme fistulisante est une indication par excellence de la chirurgie ou de la BT et chez nos patients qui n'avaient pas pu couvrir les frais du traitement biologique, les IS étaient l'alternative.

Les thiopurines est un traitement de fond de première ligne de la MC alors que le méthotrexate est un traitement de second ligne.

❖ En théorie, Les thiopurines **en monothérapie** sont indiqués dans les situations suivantes : [4,20,21]

- Le sevrage en corticoïdes des MC quiescentes (en rémission) ou chroniques actives non grave.
- Eviter la rechute ; autrement dit maintenir la rémission dans la MC quiescente.
- Forme fistulisante ; en cas d'absence d'indication ou incapacité d'opération chirurgicale ou de la mise sous Anti TNF α .
- Corticodépendance : formes légères à modérées. Et la récurrence dans l'année suivant une corticothérapie.
- Formes légères à modérées renfermant les rectocolites sans facteurs initiaux de mauvais pronostic (âge moins de 40 ans, pancolite, VS augmentée, corticoïdes d'emblée).
- Formes peu étendues, sans lésions creusantes, sans complications et sans lésion péri-anale fistulisante.
- Prévention de la récurrence postopératoire :
 - Prévention primaire en cas de résection chirurgicale multiple ou d'emblée étendue avec un contrôle endoscopique à 6 mois.
 - Prévention de la récurrence clinique chez des patients ayant une récurrence endoscopique modérée (Rutgeerts i2) 6 mois après une première chirurgie.
 - Les purines peuvent être poursuivies pendant la grossesse alors que le MTX est contre-indiqué dans cette situation.

❖ Le MTX est indiqué :

- En cas d'échec ou d'intolérance à l'AZA / 6-MP
- En première intention chez un jeune n'ayant jamais eu un contact avec EBV

- Une corticodépendance légère à modérée chez un sujet âgé (à cause du risque néoplasique qui devient important dans cette tranche d'âge sous purines)

Donc, Pas de place des immunosuppresseurs en monothérapie dans les situations suivantes :

- ✓ Dans les formes modérées à sévères.
- ✓ Induction de la rémission.
- ✓ En cas de corticorésistance puisque leur délai d'action est très long.
- ✓ Utilisation anticipée avant l'identification d'une corticodépendance (dans les 3 premiers mois)
- ✓ Les récurrences endoscopiques sévères (Rutgeerts i3 ou i4) 6 mois après une chirurgie. [4, 20, 21]

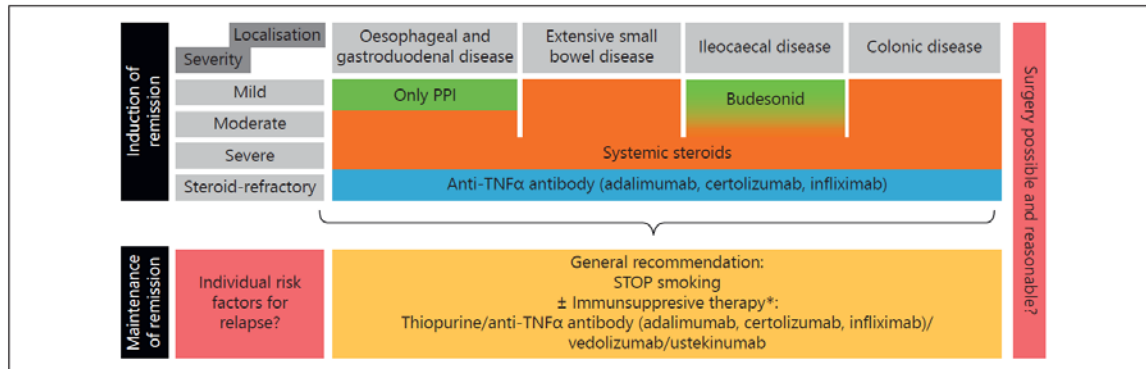


Figure 23 : Options thérapeutiques dans la MC basée sur recommandations ECCO 2016 modifiées. [1]

Dans ces recommandations, le traitement par les purines est préconisé dans le maintien de la rémission à coté de la biothérapie et de l'arrêt du tabagisme.

h. Efficacité :

Dans notre étude les IS prescrits sont l'AZA avec un pourcentage de presque les $\frac{3}{4}$ des patients (72 %) équivalent à 84 patients et le 6-MP pour le $\frac{1}{4}$ restant (28 %). Les thiopurines étaient remplacés par le MTX chez 15 patients équivalent à 13 %.

Un pourcentage important des patients a connu une rémission clinique d'ordre de 90,5 % équivalent à 105 patients.

Par ailleurs, La CM est observée chez 37,9 % de la population étudiée équivalent à 44 patients. Plusieurs études montrent l'efficacité des IS dans le maintien de la rémission clinique à savoir, L'étude CESAME de 2007 a dévoilé que les thiopurines étaient utilisées chez la moitié des patients atteints de la MC. Dans le but d'induire la rémission dans la MC active, les thiopurines ont une efficacité prouvée mais retardée, avec un Odds Ratio (OR) de 2,36 (1,57-3,53) et un NNT (number needed to treat) de 5. Les thiopurines induisent leur effet doucement et de ce fait leur efficacité est plus marquante dans les études prenantes plus de 4 mois (NNT 4). [4]

Alors que le maintien de la rémission produite médicalement est démontré par l'efficacité de l'AZA, avec un OR de 2,16 (1,35-3,47) et un NNT de 7. D'autre part les thiopurines permettent l'épargne des stéroïdes avec un OR 5,22 (1,06-25,68) et un NNT de 3. [4]

Deux études du GETAID ont prouvées le maintien de l'efficacité de l'AZA dans le temps, même si la rémission est prolongée, avec un taux de récurrences symptomatiques de 5 % par an. [4]

Pourtant avec l'arrêt du traitement, le taux de récurrences symptomatiques augmente, à 18 mois il est de 21 % et atteint 53 % à 3 ans. Un autre rôle des thiopurines est la prophylaxie postopératoire contre les récurrences repose seulement sur des bases expérimentales mais très fréquemment utilisé. [4]

A savoir, une étude comparative de la revue Cochrane a démontré une diminution du taux de rechute clinique postopératoire dans un à 2 ans par les thiopurines. 48% des patients sous purines développent une rechute clinique contre 63% des patients sous placebo. Une autre étude a dévoilé une réduction du taux des rechutes endoscopiques postopératoires sous 6-MP ,17% des patients sous 6-MP seulement avaient une rechute endoscopique contre 42% des patients sous placebo. [22]

En outre, l'efficacité du MTX dans l'induction de la rémission à la dose de 25 mg/semaine en intramusculaire et dans le maintien de la rémission à la dose de 15 mg/ semaine en intramusculaire est objectivée, pourtant, Le passage à la voie orale est souvent à l'origine d'une perte d'efficacité. [21]

Une étude rétrospective Cohort montre que la prise du MTX à la dose de 15 mg/m² une fois /semaine sans dépasser 25 mg/semaine en sous cutanée chez des enfants non répondant ou intolérant aux thiopurines est efficace dans 50 % - 80 % des cas. [12]

Dans des études menées par MacDonald JW et Patel et Al dans l'évaluation de l'efficacité et la sécurité du MTX dans le traitement de la MC active réfractaire chez l'adulte, montre que le MTX intramusculaire est efficace dans l'induction de la rémission et se comporte comme un agent d'épargne des stéroïdes permettant l'arrêt total de ces derniers. [12]

Des études ouvertes suggèrent que l'efficacité du MTX diminue à moyen terme : le taux de rechute à 3 ans est d'environ 50 %. [4]

L'efficacité diminuée à long terme couplée au besoin d'augmenter la dose dans certains cas réduit largement l'utilisation du MTX dans la pratique courante. [12]

Les doses recommandées des purines sont de 2-2.5 mg/Kg/j pour l'AZA et 1-1.5 mg/Kg/j pour la 6-MP. [4]

Des essais cliniques sur l'efficacité de l'AZA dans l'obtention de la CM ont montré que l'AZA réalise une CM chez 40% des iléites et 70% des colites.[24]

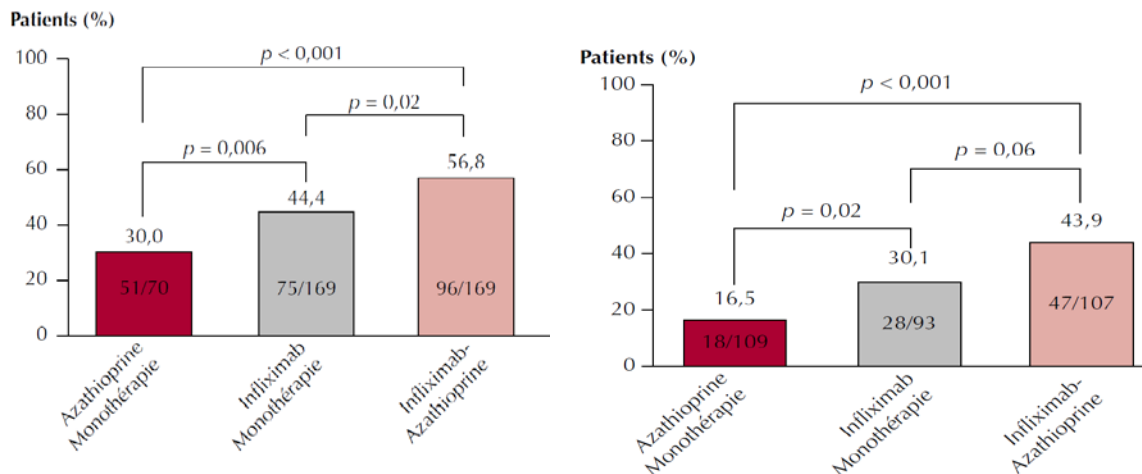
Une cicatrisation partielle est obtenue dans les autres cas et l'absence complète de cicatrisation était rare. Un autre essai a objectivé la supériorité de l'AZA par rapport au budésonide dans la CM (59% vs 12% de CM respectivement dans le groupe AZA et le groupe budésonide). [24]

L'étude RAPID a traité l'impact de l'utilisation précoce de l'AZA chez des patients à risque de progression en comparaison à une introduction plus tardive, et elle a montré l'absence de différence entre ces deux groupes permettant ainsi de déduire le caractère non urgent à introduire l'AZA et de remettre en question la validité des prédicteurs utilisés. [21]

En revanche, plusieurs études ont objectivé actuellement l'impact d'un traitement précoce ou prolongé par purine sur l'évolution de la maladie, surtout le risque chirurgical aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Ces études affirment une baisse de la fréquence des chirurgies et une

baisse des maladies péri-anales complexes, ce qui était le cas dans l'étude RAPID du GETAID. [21]

Dans un essai randomisé en double aveugle, mené entre 2005 et 2008 dans 92 centres hospitaliers par le groupe d'étude SONIC a conclu que les taux de rémission clinique sans corticoïdes étaient respectivement de 57 %, 44 % et 30 % dans les groupes combo-thérapie, INFLX seul et AZA seul. Alors que les pourcentages de la CM de ces malades à la 26^{ème} semaine étaient respectivement de 44 %, 30% et 16% dans les groupes combo-thérapie, INFLX seul, et AZA seul. Donc le taux de rémission clinique sans corticoïdes et le taux de CM étaient plus importants dans le groupe combo-thérapie ou le groupe infliximab seul par rapport au groupe AZA seul. [25]



Taux de rémission clinique sans CT à la 26^{ème} semaine

Pourcentage de la CM à la 26^{ème} semaine

Figure 24 : Taux de la rémission clinique sans CT et de la CM à la 26^{ème} semaine selon le traitement reçu. [25]

Une étude COHORT réalise que l'arrêt de thiopurines est associé à un haut risque de rechute ; puisque presque la moitié des patients ; qui ont arrêté le traitement par les purines ; avait eu une poussée. En plus la probabilité de poussée dans 1, 3 et 5 ans était respectivement **14 % +/- 4,3 %**, **52,8 % +/- 7,1 %** et **62,7 % +/- 7,2 %**. [26]

Un essai randomisé contrôlé montre que le taux de rechute après arrêt d'AZA est compris entre **8 à 25 %** à 6 mois, de **16 -53 %** à 1 an, et de **31 %** à 2ans contre respectivement **0,4 à 15 %**, **8 -12 %** et **15 %** chez les patients qui ont poursuivis le traitement [11]

i. Effets secondaires :

Dans notre étude 19 % de la population soit 22 patients ont présenté une intolérance aux thiopurines.

Dont les plus graves sont :

- Un cas de pancréatite sous AZA.
- Un cas d'aplasie médullaire et un autre de carcinome épidermoïde de l'appareil génital féminin sous 6-MP.
- La leucopénie : 2 cas sous AZA et 2 autres sous 6-MP.
- Cytolyse hépatique : 3 cas ; 2 sous AZA et 1 sous 6-MP
- Anémie sous 6-MP : 2 cas dont un cas avec anémie profonde.

Sous 6-MP on a trouvé aussi : tuberculose infection au niveau pulmonaire, polynévrite et l'érythème polymorphe.

Alors que sous l'AZA on retrouve : allergie oculaire, prurit intense du visage et les vomissements.

NB : un cas de kyste mammaire a été enregistré sous traitement immunosuppresseur mais la relation cause-effet n'était pas établie.

Nos résultats sont proches de ceux de la littérature où ils ont relaté une intolérance aux thiopurines dans près de 10 % des cas, surtout dans les premières semaines de traitement. [4]

- Par ordre de fréquence, les effets indésirables (EII) des thiopurines sont :
 - Une Intolérance digestive à l'AZA ; manifestée par des nausées, vomissement et/ou asthénie ; elle est un effet indésirable mineur. Lors de cet effet, l'AZA peut être remplacée avec succès par le 6-MP dans 50-75 % des cas.
 - La Pancréatite aiguë : Le plus sérieux effet dose-indépendant, elle est parfois très sévère, elle se produit dans 4 % des cas et elle représente une contre-indication classique et définitive de la reprise du traitement.
 - La dépression médullaire, parfois tardive, apparait dans 2 à 5 % des cas.
 - Accidents hématologiques : Leuco-neutropénie, thrombopénie voire aplasie médullaire, qui sont liés à l'hétérogénéité génétique de la population envers l'activité de la TPMT.

- Des complications hépatiques (hépatite choléstatique, hyperplasie nodulaire régénérative, péliose) sont parfois détectées mais rares (aux alentours de 1%).

Lors d'une étude rétrospective du GETAID a décelé 37 cas d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR), apparus au cours d'une MICI traitée par AZA :

31 patients avaient une MC et parmi eux 21 ont subi une résection iléale. [4]

- L'hypersensibilité aux thiopurines qui inclut : pneumopathie, arthropathie, et fièvre. [7]
- Des infections opportunistes sont possibles ; comme avec tous les immunosuppresseurs; mais rare. [7]
- Augmentation du risque de néoplasies, à savoir :
 - ✓ Le lymphome : Le risque de lymphome lors d'un traitement par thiopurines est bien établi avec un risque relatif de 4. Notamment lié au virus Epstein-Barr surtout chez un jeune du fait de la séroconversion induite par les purines. [21]

L'étude française CESAME, qui inclut plus de 20.000 patients atteints de MICI, a montré que l'incidence des désordres lymphoprolifératifs est de 9 cas pour 10.000 patients ayant reçus des thiopurines. Toutefois une méta-analyse a dévoilé que le taux absolu de lymphome chez les patients sous les thiopurines est faible et l'augmentation du risque du lymphome disparaît à l'arrêt du traitement. [11]

- ✓ Le Cancer de la peau non mélanomateux (NMSC ; non-melanoma skin cancer) : Une augmentation significative du risque du cancer baso-cellulaire et du cancer spino-cellulaire a été démontré chez les patients sous thiopurines par la Cohorte CESAME. [3]

Donc au cours d'un traitement par les purines les patients doivent avoir une protection solaire et des consultations dermatologiques de routine. L'augmentation du risque de NMSC est présente aussi bien dans l'exposition en cours que dans le passé aux thiopurines. [7]

- ✓ Les désordres myéloïdes avec un risque relatif de 7 pour les patients qui étaient sous thiopurines, dont certains sont grave tels que les leucémies myéloïdes aiguës. [11]
- ✓ Le cancer urinaire à long terme avec risque relatif de 2,8 pour les personnes sous purines. [11]
- ✓ Le cancer du col utérin ; dont sa survenue est favorisée par la prise des thiopurines et l'âge. [21]

- ✓ L'augmentation du risque du lymphome de cellule T hépatosplénique (HSTCL) avec l'usage des thiopurines surtout lors de l'exposition à long terme ; est un effet rare mais fatal. Dans une revue de 2011, en plus d'usage des purines 2 autres facteurs ont été identifiés, dans tous les cas de HSTCL lors des MICI, qui sont le sexe masculin et l'âge entre 10-35 mais surtout au cas de biothérapie.[7]

Une revue d'ECCO montre que le risque de néoplasie devient significativement accumulé après des années de traitement par les thiopurines, et il est raisonnable d'envisager l'arrêt des thiopurines chez les patients après 3 à 4 ans de traitement. [11]

Par contre le risque de cancer colorectal, une étude CESAME entre 2004 et 2005 et qui inclut 19486 patients atteints d'une MICI montre l'existence d'un risque excessif de néoplasie colorectale avancée au cours des colites extensives évoluant sur une longue période, et confirme que les thiopurines diminuent 3,5 fois le risque de néoplasie colorectale avancée. [27]

- Aucun risque tératogène n'a été démontré chez les femmes prenant l'AZA au cours de leur grossesse, et l'AZA n'altère pas la fertilité chez l'homme. [4]

Malgré tout, l'AZA et la 6-MP sont encore classées en tant que des médicaments tératogènes (grade D) par la Food and Drug Administration (FDA) américaine. [4]

▪ **Pour le Méthotrexate :**

- Intolérance digestive et ulcères buccaux sont les effets indésirables mineurs et les plus fréquents (10-40 %).
- Myélotoxicité (dans < 5 %) ;
- La cytolysé hépatique réversible est possible, or la fibrose hépatique en cas d'utilisation prolongée a été clairement en baisse, puisque dans une série de patients souffrant de psoriasis, les biopsies hépatiques étaient en faveur d'une fibrose hépatique seulement chez 2,6 % des malades avec une dose cumulative de 4 500 mg de MTX. [4]
- Le méthotrexate est tératogène (grade X pour la FDA). Par conséquent il ne doit absolument pas être prescrit lors de grossesse. [4]
- La pneumopathie d'hypersensibilité, la leucopénie, les infections opportunistes sont exceptionnelles. [7]
- Risque néoplasique faible voir nul. [21]

Ces effets apparaissent plus amortis grâce à la coprescription d'acide folique, en plus ce dernier diminue l'hyperhomocystéinémie liée à la prise de MTX, sans affecter l'efficacité du médicament. Alors, la coprescription hebdomadaire de 5 à 10 mg d'acide folique, le lendemain ou le surlendemain de l'injection est recommandée. [4]

Dans une étude SONIC menée entre 2005 et 2008 a montré que l'incidence globale des effets indésirables entre le groupe sous INFLX seul et le groupe sous AZA seul est similaire de l'ordre de 89 %. La différence entre les 2 groupes réside dans le pourcentage de certains effets et l'existence de certains effets dans un groupe sans l'autre par exemple : la réaction à la perfusion est à 17 % chez le groupe INFLX et à seulement 6% dans le groupe AZA. Un cas est décédé par sepsis après une colectomie et 2 cas de néoplasie colique étaient relatés sous AZA. [25]

j. Dosage des métabolites des thiopurines :

Le 6-TGN et le 6-MMP(R) sont dosés dans notre étude chez 24 patients.

Ces métabolites étaient depuis longtemps utilisés pour 2 buts : ajuster le traitement et détecter une hépato-toxicité. Ce qui était le cas pour l'équipe Cuffari en 1996, De plus l'étude de Dubinsky a pu définir un seuil d'efficacité de 6TGN à $235 \text{ pmol}/8.10^8 \text{ GR}$ à partir duquel le patient répond au traitement par thiopurine, en plus elle a démontré une corrélation entre la toxicité hépatique et le taux de 6-MMP(R) avec un seuil de $6\text{MMP (R)} > 5700 \text{ pmol}/8.10^8 \text{ GR}$ est en faveur de cette toxicité. [20]

Selon Derijks et al dans le journal « Alim Pharm Therapies » de 2006, la zone thérapeutique de 6-TGN était comprise entre $230\text{-}450 \text{ pmol}/8.10^8 \text{ GR}$. [20]

Dans notre travail 11 patients avaient une 6-TGN sous la marge thérapeutique $< 235 \text{ pmol}/8.10^8 \text{ GR}$, 8 patients avaient une 6-TGN dans la marge (entre 235 et $450 \text{ pmol}/8.10^8 \text{ GR}$) et 5 patients avaient le 6-TGN au dessus de la marge thérapeutiques ($> 450 \text{ pmol}/8.10^8 \text{ GR}$).

Et dans les JFHOD (Journées Francophones d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Oncologie Digestive) une présentation d'une étude menée dans le service de médecine C à l'hôpital Avicenne à Rabat a montré que parmi les 16 patients, 12 patients avaient une bonne corrélation entre le taux de 6-TGN et la réponse clinique, 6 patients avaient une bonne corrélation entre le taux des 6-TGN et les données endoscopiques, aucun cas d'hépatotoxicité n'a été relaté même

si 2 patients avaient un taux 6-MMP supérieur à 5700 pmol/8. 10⁸ GR. Les résultats du dosage de 6-TGN ont permis d’ajuster, d’arrêter ou de switcher le traitement. [30]

Taux de 6-TGN	Inférieur à 235 pmol/8.10 ⁸ GR	entre 235 et 450 pmol/8.10 ⁸ GR	supérieur à 450 pmol/8.10 ⁸ GR
Nombre de patients	11 (46 %)	8 (33%)	5 (21 %)

Tableau 3: nombre de patient en fonction du taux de 6-TGN dans notre étude.

k. Précautions d’emploi des IS et gestion des EII:

Pour les thiopurines :

- Le Bilan pré-thérapeutique des thiopurines doit comporter : NFS, Bilan Hépatique, et des Sérologie VZV (en absence d’épisode de varicelle), EBV, VHB, VHC, VIH.
- Et la surveillance se fait par : NFS, Bilan hépatique chaque semaine le 1er mois puis chaque mois pendant 3 mois puis chaque 3 mois, Suivi dermatologique et Suivi gynécologique. [31]

- Réalisation des vaccinations avant de commencer le traitement qui contre-indique absolument les vaccins vivants tels que fièvre jaune, BCG, varicelle, rougeole, rubéole, oreillons, poliomyélite buvable, avec une période de cessation de vaccination de 3 semaines avant et 3 mois après l’arrêt du traitement à prendre en considération afin d’éviter l’infection à ces pathologies suite à l’immunosuppression induites par les thiopurines ; c’est à dire que le patient doit obligatoirement être vacciné au moins 3 semaines avant le début d’un traitement par IS et ne peut avoir une vaccination durant le traitement et après 3 mois de l’arrêt de traitement.
- Les IS sont contre-indiqué lors des infections évolutives particulièrement virales. Ainsi avant d’initier le traitement il est nécessaire d’effectuer des sérologies virales: VZV (si pas d’épisode de varicelle ou zona documentée), EBV, VHB, VHC et VIH.

- Contre-indication de l'association allopurinol-thiopurine à respecter car elle expose au risque de toxicité hématologique.
- Grossesse : Pas de contre-indication évidente en absence d'effet tératogène, ainsi une continuation du traitement est appliquée lorsque les bénéfices dépassent les risques.
- Allaitement : autorisé puisque le passage des thiopurines dans le lait maternel est faible.
- Hémogramme :

A réaliser toutes les semaines pendant 1 mois, puis tout les mois pendant 3 mois, puis chaque 3 mois pendant toute la durée du traitement.

Il impose l'ajustement de la dose selon les taux de leucocytes, PNN, lymphocytes, plaquettes et Hb.

Il indique l'arrêt du traitement si leucocytes < 1500/mm³ ou PNN < 1000/mm³ ou lymphocytes < 200/mm³ ou plaquettes < 70000/mm³ ou Hb < 8 g/dl ; la reprise du traitement après correction des anomalies reste discutable dans chaque cas séparément.

Il doit être rapproché en cas d'association avec les 5-ASA.

- Réaction immuno-allergique précoce (< 8 semaines) : utilisation d'autre thiopurine après correction des anomalies reste à discuter selon le cas.
- Pancréatite aiguë: arrêt d'AZA avec contre-indication absolue des thiopurines.
- Toxicité hépatique (1 à 3%) :

Se surveille grâce au bilan suivant : Transaminases, gamma-GT (gamma-glutamyl-transpeptidase), et phosphatases alcalines, à réaliser chaque mois pendant 3 mois puis chaque 3 mois pendant toute la durée du traitement.

Elévation répétée des gamma-GT ou thrombopénie fait penser à l'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) du foie et l'arrêt définitif.

Ictère immuno-allergique oblige à l'arrêt sans reprise.

Cytolyse et/ou choléstase précoce indique la diminution de la dose voire le passage à la 6-MP.

- Toxicité cutanée :

A prévenir par une protection solaire efficace et la réduction de la durée de l'exposition solaire. Consultation dermatologique afin d'éliminer un carcinome cutané non mélanocytaire dont le risque de survenue est considérable.

- Surveillance gynécologique : par un frottis cervico-vaginal qui permet de déceler une infection à HPV dont ses lésions peuvent se dégénérer sous l'effet des thiopurines.

Et pour le MTX :

Le MTX est contre-indiqué au cours de la grossesse, d'allaitement, d'insuffisance rénale grave et d'insuffisance hépatique sévère.

Le MTX est un immunosuppresseur, alors les vaccins vivants comme celui de la fièvre jaune, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la tuberculose (BCG), et la varicelle sont contre-indiqués au cours d'un traitement par le MTX. Ce qui n'est pas le cas pour les vaccins inactivés comme la grippe. [32]

➤ le Bilan pré-thérapeutique est fait de : NFS, ionogramme, bilan rénal, Bilan hépatique complet, albuminémie, sérologies VHB, VHC, VIH, radio de thorax, et β -HCG pour éliminer une grossesse et mettre en place un moyen contraceptif efficace puisqu'il faut s'abstenir de procréer pendant la prise du médicament (pour la femme et l'homme) et pendant 3 mois après son arrêt (pour l'homme seulement alors que la femme peut procréer juste 24 heures après l'arrêt de traitement) afin d'éviter les malformations fœtales

➤ la Surveillance biologique est faite de NFS, Bilan hépatique complet, urée-créatinine chaque semaine le premier mois puis chaque mois, et l'albuminémie tous les 3 mois.

L'augmentation des transaminases plus que 3 fois la normale, Hb < 10g, plaquettes < 100 000, leucocytes < 3000, ou hypoalbuminémie importante sont les situations où il faut diminuer voir arrêter le MTX. [32,33]

1. Suivi de la Maladie de Crohn :

La méthode suivie dans notre service colle parfaitement à la démarche fait à l'échelle internationale où Le suivi des thiopurines est fait de la façon suivante :

- D'abord clinique : par l'évaluation des symptômes (persistance, aggravation ou disparition de ces derniers) qui se fait à l'aide d'un des 2 index. Soit L'index de Best qui est l'index d'activité de la maladie de Crohn (CDAI) instauré prospectivement, leur difficulté réside dans le recueil des données sur une semaine précédant l'examen clinique, par le malade sur une carte préétablie, faite de huit paramètres. Chacune a un coefficient servant au calcul d'un score

classant la maladie en : une MC quiescente si CDAI moins de 150, entre 150 et 450 est une MC active, et supérieur à 450 est une MC sévère. (Voir annexe) [27]

Ou L'index d'Harvey et Bradshaw qui correspond à l'index de Best simplifié, il comprend seulement cinq variables évaluées sur un seul jour. Un score inférieur à 4 signifie une MC inactive, entre 4 et 12 la MC est active, supérieur à 12 la maladie est sévère. (Voir tableau ci-dessous) Une étroite corrélation entre cet index simplifié et l'indice de Best était montrée par la comparaison entre ces 2 index chez cent douze malades (avec un coefficient de corrélation : $r = 0,93$). [28]

- Puis biologique par le dosage des marqueurs d'inflammation qui sont principalement la protéine C réactive (CRP) et la calprotectine fécale (CF) qui en cas d'augmentation renseignent sur un processus inflammatoire en cours soit systémique par la CRP ou local par la CF. La CRP a une demi-vie clairement courte (de 19 heures), ce qui justifie sa diminution plus rapide dans le sérum lors de la surveillance de l'inflammation. De plus, la VS est un marqueur répandu dans le contrôle de l'inflammation et elle est plus significatif dans les lésions du colon que les lésions grêliques, pourtant elle reste augmentée même en rémission. Et l'orosomucoïde dont ces concentrations renseignent sur la perte protéique intestinale, il est abandonné en tant qu'un indicateur de l'inflammation lors de la MC à cause de sa demi-vie sérique de cinq jours. La thrombocytose reflète l'inflammation et aussi utilisée pour la surveillance de cette pathologie. [28]

Pour la CF, L'étude de Sipponen et Coll a objectivé une bonne corrélation entre la CF et l'activité endoscopique de la MC, avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 92% dans la prédiction d'une MC active à l'endoscopie. [29]

Et une étude prospective multicentrique, faite par Gisbert et coll, contenant 163 patients avec MICI pour une période de 12 mois, a aussi décelé des taux de CF largement plus hauts chez les patients présentant une rechute au cours du suivi. Le risque de rechute était présumé à 30% si les taux de CF étaient supérieurs à 150 mg/g et à 7% pour des taux de CF moins de 150 mg/g. Ainsi la CF est un marqueur crédible pour la prédiction d'une poussée inflammatoire. A savoir une CF inférieure à 150 mg/g est en faveur d'une MC en rémission avec un faible risque de rechute.

D'autres marqueurs sériques comme les cytokines, fibrinogène, α -1 antitrypsine étaient étudiés cependant ils ne sont pas utilisables en pratique ou ils n'ont pas des résultats significatifs. [29] - Et enfin endoscopique, un score de gravité endoscopique CDEIS mis en route par le GETAID et qui comprend des paramètres pour chacun des cinq segments explorés (rectum, côlon gauche + sigmoïde, transverse, côlon droit et iléon) parvenant au calcul du score, qui est endoscopiste-dépendant. [28]

Bien-être général	<input type="checkbox"/> 0 bon <input type="checkbox"/> 1 moyen <input type="checkbox"/> 2 médiocre <input type="checkbox"/> 3 intense <input type="checkbox"/> 4 (très mauvais)	<input type="checkbox"/>
Douleur abdominale	<input type="checkbox"/> 0 aucune <input type="checkbox"/> 1 légère <input type="checkbox"/> 2 moyenne <input type="checkbox"/> 3 sévère	<input type="checkbox"/>
Selles liquides (nombre par jour)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Masse abdominale	<input type="checkbox"/> 0 aucune <input type="checkbox"/> 1 douteuse <input type="checkbox"/> 2 certaine <input type="checkbox"/> 3 certaine et douloureuse	<input type="checkbox"/>
Signes extradiigestifs : (1 point par item présent) Arthralgie, Uvéite, Kératite, Érythème noueux, pyoderma gangrenosum, aphtes bucaux, fissure anale, fistule, abcès		<input type="checkbox"/>
Total score		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Figure 25 : INDEX de Harvey-Bradshaw [28]

m. Echec :

Dans notre série l'échec du traitement est observé chez 36 % équivalents à 42 patients.

Au cours de l'étude, l'échec est retenu dans les situations suivantes :

- La persistance des symptômes cliniques sous traitement.
- La survenue d'une poussée.
- La survenue de complications de la maladie durant le traitement par les IS.
- L'apparition des effets secondaires des IS.

- L'absence de CM voir de l'aggravation des lésions endoscopiques ou morphologiques lors du traitement IS.

On ne doit retenir un échec qu'après avoir vérifié que le patient prends le traitement de façon ordonnée et à la dose adéquate pendant au moins trois mois. Et après avoir éliminé la fausse résistance qui peut être le résultat soit d'une activité TPMT élevée ou d'un sous dosage en thiopurines.

L'activité TPMT élevé dévie le métabolisme de l'AZA vers la 6-MMP(R), inactive, et qui a de même un effet immunosuppresseur car elle est un éventuel inhibiteur de la synthèse des purines de novo, en parallèle, on aura un taux de 6-TGN effondré ; ce dernier est le métabolite actif qui joue le rôle cardinal des thiopurines sur l'inflammation présente dans la MC ; puisque l'activité TPMT a une relation inverse avec le taux des 6-TGN.

Pour le sous dosage en thiopurines, Les patients sous 2 à 2,5 mg/kg/j de l'AZA et qui ne répondent pas à ce dernier, une augmentation de la dose peut les rendre répondeurs au traitement. Dans cette situation, la surveillance du traitement par AZA (efficacité, toxicité du traitement et la compliance du patient) pourrait être assurée par le suivi du taux de 6-TGN.

Cuffari et al sont, les premiers, à démontrer la corrélation inverse des 6-TGN avec l'index d'activité de la MC. Ainsi, Dubinsky et al, ont révélé ; à travers une étude prospective chez 92 patients de moins de 19 ans dont 79 patients atteints d'une MC, sous thiopurines depuis au moins 4 mois ; que Le taux médian des 6-TGN était plus important chez les répondeurs que chez les non répondeurs aux thiopurines (312 vs 199, $P < 0,0001$) alors qu'il n'avait pas de différence entre les répondeurs et les non répondeurs en ce qui concerne la dose moyenne de 6-MP. Ils ont aussi estimé qu'un taux de 6-TGN de $235 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ érythrocytes est le seuil au-dessus duquel la réponse aux traitements est plus probable, Ceci signifie que l'efficacité des thiopurines ne dépend pas des doses mais plutôt de leur métabolisme. [34]

n. Switch :

Le Switch est le passage d'un traitement à un autre soit de la même famille soit d'une autre famille, dans la MC on passe soit d'AZA vers le 6-MP ou l'inverse ou bien des thiopurines vers le MTX ou l'inverse comme on peut changer les IS par la BT (swap) ou le contraire. Dans notre série 25 % des cas ont nécessité cette action.

Le Switch ou le changement de traitement est une décision prise lors soit de l'apparition d'un effet indésirable contre indiquant la continuation ou la réintroduction du traitement en cause ; par exemple : le patient qui a développé une pancréatite sous AZA ; soit de l'indisponibilité du traitement par une rupture de stock soit du manque de moyen matériel chez le patient, les deux sont responsables d' une mauvaise observance voir un arrêt de traitement par le patient, soit de la non réponse aux thiopurines qui impose le passage à la BT et par manque de moyen vers le MTX .

6-MP vers MTX	6-MP vers AZA	AZA vers 6-MP	AZA vers le MTX	vers IM MTX
7cas, 5%	9 cas, 7%	7 cas ,5%	9 cas, 7%	2 cas. 1 %

Tableau 4 : nombre et pourcentage des patients en fonction des types de Switch ou de swap.

IV. La biothérapie :

La biothérapie inclut les anti-TNF α ,anti-inbterleukin et le Vedolizumab.

L'avènement en 1998 des anti-TNF α autrement dit la biothérapie (BT) a bousculé les conduites à tenir de la MC. Pour la première fois dans le traitement de la MC, ce traitement inédit réunit à la fois l'efficacité dans l'induction de la rémission et dans son maintien.

Les Anti-TNF α sont des anticorps fabriqués par la biotechnologie dirigés contre une cytokine pro-inflammatoire « le TNF alpha » qui est un médiateur de la réponse inflammatoire responsable dans certains cas des lésions tissulaires, le TNF α joue un rôle majeur dans l'inflammation intestinale lors de la MC.

Les Anti-TNF α par leur liaison aux TNF α solubles et transmembranaires, neutralisent ces cytokines et entraînent l'apoptose des lymphocytes T-CD4 et des macrophages et influencent le milieu des cytokines.

La BT n'a pas seulement accompli avec succès les buts du traitement conventionnel (la réponse clinique et la rémission), mais aussi elle a rendu davantage possible la réalisation d'un nouveau

but qui est la cicatrisation muqueuse. Cependant leur coût élevé limite son utilisation chez certaines classes sociales.

Les Anti-TNF alpha utilisés dans la MC sont au nombre de 3 : infliximab (INFLX), adalimumab et certolizumab. [1-2-6]

L'INFLX (Remicade®) est le premier anti-TNF alpha qui a prouvé son efficacité dans la MC, il est un anticorps chimérique (75 % humain, 25% murin) administré par voie intraveineuse, en milieu hospitalier en perfusion selon le schéma d'induction incluant 3 perfusions à la 0, 2ème et 6ème semaine. Si la réponse au traitement est favorable, le schéma d'entretien s'applique via des perfusions chaque huit semaines.

Alors que l'adalimumab (Humira®) est un anticorps entièrement humain, administré en sous-cutanée en ambulatoire selon un schéma d'induction renfermant des injections aux 0, 2ème semaines, avec deux façons possibles, soit une dose de 160 mg à la première semaine puis 80 mg après 2 semaines, soit une dose de 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2. Si la réponse est favorable, le schéma d'entretien s'applique avec des injections de 40 mg chaque deux semaines.

Le certolizumab est caractérisé par l'absence de la région Fc des Anti-TNF alpha, ce qui explique l'exclusivité de certains effets à L'INFLX et l'adalimumab. Certaines méta-analyses n'ont pas révélé de différence dans l'efficacité entre l'INFLX et adalimumab cependant le certolizumab apparait moins efficace. [1-2-6]

La principale indication des Anti-TNF α dans la MC était la maladie périnéale sévère pénétrante, puis les indications se sont étendues à la MC luminale.

Les patients ayant perdu la réponse aux traitements conventionnels (aminosalicylés, IS), ou ayant développées des effets indésirables à ces traitements sont des candidats à la BT. [2]

Les Anti-TNF α ont de la place dans l'induction et le maintien de la rémission en cas de cortico-intolérance ou de corticorésistance.

D'autres situations font appel à l'utilisation des Anti-TNF α comme la MC extensive, arthropathie associée, MC iléocæcale localisée mais très active, et la MC fistulisante. [1]

L'utilisation précoce des anti-TNF alpha (stratégie top-down) avec ou sans IS est proposée pour : les patients à haut risque de complications, comme les jeunes patients avec une maladie

sévère, MC sténosante et fistulisante, des ulcérations profondes, et des maladies périnéales complexes.

Les Anti-TNF α peuvent être dotés d'immunogénicité à savoir la capacité d'induire la formation d'anticorps dirigé contre l'anti-TNF α (anticorps anti-médicament), cette immunogénicité se voit dans 10-15% des patients sous INFLX en traitement régulier et dans plus de 50% des patients en traitement épisodique. L'adalimumab entraîne parfois la formation de ces anticorps mais le taux de cette production est moins important par rapport à celui de l'INFLX. Ces anticorps influencent la réponse clinique à l'anti-TNF α en l'abaissant et favorisent la réaction d'intolérance à l'administration du traitement. L'utilisation concomitante des IS avec l'INFLX est proposée afin de réduire la formation des anticorps contre l'INFLX. [2-35]

L'étude SONIC a montré que la combothérapie (association d'un IS à un anti-TNF α : dans cette étude ils ont associé l'AZA à l'INFLX) est plus efficace que l'utilisation de l'INFLX seul pour induire une rémission sans stéroïde et une cicatrisation de la muqueuse intestinale chez des patients qui n'avaient pas été traité auparavant avec l'AZA. Toutefois, parmi les patients qui n'ont pas répondu à l'AZA, le bénéfice de la combothérapie (INFLX+AZA) est moins évident. [2]

Il est à noter que jusqu'à 40 % des patients atteint d'une MC perdent la réponse aux anti-TNF au fil des années. Il faut tout d'abord confirmer par endoscopie l'activité inflammatoire dans la muqueuse intestinale et exclure la présence d'une pathologie infectieuse associée. La concentration sanguine insuffisante du médicament peut être une des causes de non réponse à un Anti-TNF α et pour y remédier il faut optimiser la dose soit en augmentant la dose des Anti-TNF α soit en diminuant l'intervalle entre les injections. Sinon le changement de traitement et le passage vers les autres classes thérapeutiques est la stratégie à adopter en cas d'absence de réponse à l'optimisation de la dose des Anti-TNF α avec des taux élevés des anticorps circulants contre les Anti-TNF α . [2]

Le bio-similaire est une copie de l'agent biologique original, il doit être similaire à ce dernier à la fois dans la structure physique et dans la fonction biologique. En plus il est moins onéreux par rapport à l'agent original. Il existe plusieurs bio-similaires à l'INFLX comme Inflectra® et Remsima® qui sont autorisés dans le traitement de la MC, et sont utilisés en pratique dans certains pays comme la France.

Le principal effet indésirable des Anti-TNF α est l'augmentation du risque infectieux, spécialement la réactivation d'une tuberculose latente. Ils peuvent induire une réaction allergique, comme ils peuvent aussi théoriquement augmenter le risque des maladies malignes. Cependant il n'existe pas encore un argument concret en faveur de ce dernier. [1]

Récemment une autre classe de traitement biologique est inventée, elle s'agit d'un anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ qui est introduit dans la pratique clinique : le vedolizumab. [2]

La substitution d'un immunosuppresseur chez les patients présentant des anticorps dirigés contre l'IFX et en perte de réponse au traitement, accorde une diminution du taux des anticorps et une augmentation des taux résiduels d'infliximab. C'est-à-dire une diminution de l'immunogénicité des anti-TNF α . [35]

V. Chirurgie :

A cause des progrès que connaît le traitement médical de la MC, la chirurgie a connu un recul de sa place pour se situer en dernière ligne dans le traitement de cette maladie, En effet le recours à l'expertise chirurgical ne se fait qu'en cas de complication (sténose, fistule, abcès...) en cas de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicaux ou en cas de d'inefficacité ou de perte de réponse à un traitement médical maximalement optimisé. En général la chirurgie vient après avoir brûlé toutes les cartes du traitement médical en vain ou devant une urgence vitale (perforation, péritonite, appendicite, occlusion intestinale). [3,6]

Or la chirurgie reste un pilier fondamental du traitement de la MC étant donner qu'environ 15 à 20% des patients atteints de la MC exigent une résection intestinale à un an après le diagnostic et environ 50% à 10 ans. [36]

Lors des interventions chirurgicales à froid d'une complication ou d'une pathologie sévère non contrôlable par le traitement médical, le patient doit être préalablement préparé à l'intervention par une mise en condition et la réalisation d'une cartographie de l'atteinte du tube digestif (colonoscopie ; TDM et/ou IRM) afin de guider le chirurgien et l'aider à prendre la décision la plus appropriée à la situation. Par exemple lors d'une opération de résection iléocœcale, il existe un risque très important de lâchage de l'anastomose iléocolique droite en postopératoire en cas de réalisation de l'anastomose en amont d'une sténose sigmoïdienne méconnue. [3, 37]

Le principe du traitement chirurgical lors de la MC est d'être le plus économe possible tout en assurant une élimination pertinente des lésions. Afin à la fois de contrôler la maladie et de laisser au patient un territoire intestinal suffisant pour couvrir les fonctions nécessaires de l'intestin sans l'exposer au risque de l'intestin grêle court, tout en évitant au maximum la confection de stomies. [6]

Les opérations les plus répondues dans la MC sont la résection iléocæcale, traitement chirurgical de la fistule, et d'autres résections intestinales segmentaires.

La récurrence dans la MC nécessitant une réintervention après la première intervention se situe entre 25 et 65 % à 10 ans. [36]

Il faut noter que la chirurgie dans la MC est un traitement symptomatique et non curative car la MC se développe dans la totalité du tube digestif et sa récurrence ne peut être évitée par l'opération d'où l'importance de la prévention postopératoire par le traitement médical spécialement par les IS qui ont prouvé leur efficacité à ce propos.

Conclusion :

La MC est une maladie invalidante, lourde sur le plan économique et social, qui a connu des évolutions impressionnantes dans les stratégies et les traitements médicaux grâce aux études réalisées dans le monde entier.

L'apparition des anti-TNF alpha à rediscuter l'efficacité des IS avec une supériorité évidente des résultats de la biothérapie, l'étude qu'on a menée dans l'hôpital Avicenne au service de médecine C de gastro-entérologie a souligné les indications ainsi que l'efficacité des IS en monothérapie dans la MC, et a montré que les IS restent une alternative importante de la biothérapie avec un bon rapport efficacité-prix des soins qui laisse la population Marocaine capable de se procurer les soins indispensables à une évolution favorable de la maladie et surtout une bonne qualité de vie.

Pour terminer, La physiopathologie de cette maladie deviendra- elle plus claire ? Aurait-il l'apparition de molécule curative ?

Résumé

Auteur : Lebdar meryem

Mots clés : Immunosuppresseurs – Biothérapie – Maladie de crohn.

La Maladie de Crohn (MC) est une maladie dont la physiopathologie reste peu connue et l'étiologie reste une énigme non résolue, cependant les formes cliniques et les explorations biologiques, endoscopiques, morphologiques et histologiques ont permis de dessiner les localisations, leur sévérité et poser le diagnostic de la maladie et son pronostic ainsi que d'établir la stratégie thérapeutique la plus adaptée à la situation.

Ce travail a permis de déceler chez les patients sous IS 90,5% de rémission clinique et un taux de 37,9 % de la Cicatrisation muqueuse. Les principales limitations des immunosuppresseurs étaient l'intolérance présente dans 19 % des cas puis vient la non réponse aux traitements, les complications ou l'absence de cicatrisation muqueuse dans 23 % des patients étudiés. D'où le recours au changement de traitement vers les autres IS dans 25 % des cas voir même à la biothérapie et dans le cas échéant à la chirurgie.

Malgré que les immunosuppresseurs n'aient pas la même efficacité des anti-TNF alpha, ils demeurent capables de garder la rémission le plus long possible dans les formes légères et modérées à risque moyen de complications à court et moyen terme.

Leur utilisation est rationnelle grâce aux stratégies élaborées par les organisations mondiales leaders dans la gestion de la MC, par ailleurs le praticien reste le seul à avoir le pouvoir de choisir le traitement adapté parmi le bouquet de choix présent sur le marché pharmaceutique, de combiner entre ces moyens et de poursuivre ou arrêter un tel traitement là où la situation le permet tout en évaluant le rapport bénéfice-risque.

Ces résultats mettent en valeur l'efficacité des immunosuppresseurs dans le traitement de la MC surtout dans le contexte Marocain et dans les pays où un coût élevé comme celui de la biothérapie n'est pas à la portée de tout le monde.

Summary :

Author: Lebda meryem

Key words: Crohn's disease, immunosuppressive agents, biotherapy.

Crohn's Disease (CD) which the pathophysiology remains little known and, the etiology remains an enigma not resolved. However, the clinical forms and the biological, endoscopic, morphological and histological explorations have made it possible to trace the localizations, their severity and pose the disease diagnosis and its prognosis as well as establish the therapeutic strategy most suited to the situation.

This work allowed to detect in patients on immunosuppressive agents 90,5 % of clinical remission and a rate of 37,9% of mucosal healing. Without forgetting that the intolerance present in 19% of cases remains, the main limitation of its use and then the other prime limitations were non-response, complication or absence of mucosal healing, in 23% of the patients studied. Hence the use of a change in treatment to other immunosuppressive agent in 25% of the cases or Biotherapy and, if necessary, surgery.

Despite the fact that immunosuppressives agents not having the efficacy of anti-TNF alpha, however, they remain able to keep remission as long as possible in mild and moderate forms at medium risk of complications in the short and medium term.

Their use is rational thanks to the strategies developed by the world organizations leaders in the management of CD, in addition the practitioner remains the only one to have the decision to choose the adapted treatment, to combine between the different therapeutic means and to continue or stop such treatment where the situation allows while assessing the benefit-risk ratio. These results bring out the effectiveness of immunosuppressive agent in the treatment of CD especially in the Moroccan context where, the biotherapy still have a high cost and are available only for patient with social insurance which making a prolonged remission very difficult dream.

ملخص:

الكاتب (ة) : مريم لبدر

الكلمات الدالة : مرض كرون - مثبطات المناعة - العلاج البيولوجي

مرض كرون مرض لا تزال فيزيولوجيته المرضية غير واضحة و تظل مسبباته لغزًا لم يحل بعد , لكن الأشكال السريرية صارت راسخة وقد مكنت الاستكشافات البيولوجية و بالتنظير الهضمي و المورفولوجية والنسجية من تتبع الحالة العامة ورسم التوطن وشدة المرض وقبل كل شيء القضاء على الالتباسات, تشخيص المرض وتوقع مستقبله وكذلك تحديد الإستراتيجية العلاجية الأنسب للوضع.

كشفت هذا العمل عند المرضى الذين يعالجون بمثبطات المناعة 90,5 ٪ من الهدنة السريرية ومعدل حدد في 37,9 ٪ من الشفاء المخاطي و الذي أصبح هدف الإستراتيجيات العلاجية الحالية لمرض كرون منذ الثورة التي طبقتها مضادات عامل نخر الورم ألفا (Anti-TNF alpha) . دون أن ننسى أن الأعراض الجانبية الموجود في 19 ٪ من الحالات تظل القيد الرئيسي لاستخدام هاته المثبطات , وتمثل الأسباب الأخرى لإيقاف العلاج (من عدم الاستجابة للعلاج والمضاعفات و غياب شفاء الغشاء المخاطي) 23 ٪ من الحالات. حيث تم تغيير العلاج لغيره من مثبطات المناعة في 25 ٪ من الحالات أو استخدام العلاج الحيوي , وإذا لزم الأمر إجراء عملية جراحية.

على الرغم من عدم توفر مثبطات المناعية على نفس فعالية مضاد عامل نخر الورم ألفا , فقد تظل قادرة على الحفاظ على هدنة سريرية لأطول فترة ممكنة في أشكال خفيفة ومعتدلة من مرض كرون المعرضة لخطر متوسط من المضاعفات في الأجل القريب والمتوسط.

ويعد استخدامها منطقي بفضل الاستراتيجيات التي طورها قادة المنظمات العالمية في إدارة مرض كرون، علاوة على ذلك، لا يزال الطبيب هو الوحيد الذي يتمتع بالقدرة على اختيار العلاج المكيف بين باقة الخيارات الموجودة في سوق الأدوية كما يمكنه الربط بين الوسائل العلاجية المختلفة والاستمرار أو التوقف عن العلاج حين يسمح الوضع, مع الاخذ بعين الاعتبار تقييم نسبة الفائدة و الخطر لكل خطوة في إدارة هذه الأمراض.

تبرز هذه النتائج فعالية مثبطات المناعة في علاج مرض كرون، لا سيما في السياق المغربي حيث التكلفة الباهظة للأدوية مثل العلاج الحيوي ليست في متناول الجميع.

Annexes :

Fiche d'exploitation :

Numéro du dossier :

Nom :

Age :

Sexe :

ATCD chirurgicaux (intéressants l'appareil digestif):

ATCD de tabagisme : tabagique (oui ou non)

ATCD familiaux (en relation avec la MC):

Localisation : (dans une ou plusieurs parties du tube digestif)

Phénotype (selon la classification Montréal de la MC) : A-B-L+/-P.

Indication des IS : traitement de fond, Corticodépendance, forme fistulisante.

Type d'IS : AZA, 6MP, MTX.

Evolution clinique : rémission, poussée.

Surveillance biologique : CRP et CP.

Dosage du 6-TGN et du 6-MMP :

Complication (de la maladie sous traitement) :

Effets secondaires des IS :

Echec ou Switch :

Classification de Montréal de la maladie de Crohn

Critère		Montréal
Âge au diagnostic (A)	< 17 ans	A1
	17-40 ans	A2
	≥ 40 ans	A3
Localisation (L)	In	L1
	Côlon uniquement	L2
	Iléon et côlon	L3
	Tube digestif haut*	L4
Évolution (B)	Inflammatoire	B1
	Sténosante	B2
	Fistulisante	B3
Maladie périnéale		p

* au-dessus de l'angle de Treitz

Annexe 1 : Classification de Montréal de la MC. [3]

Score de Mayo pour l'évaluation de l'activité de Crohn

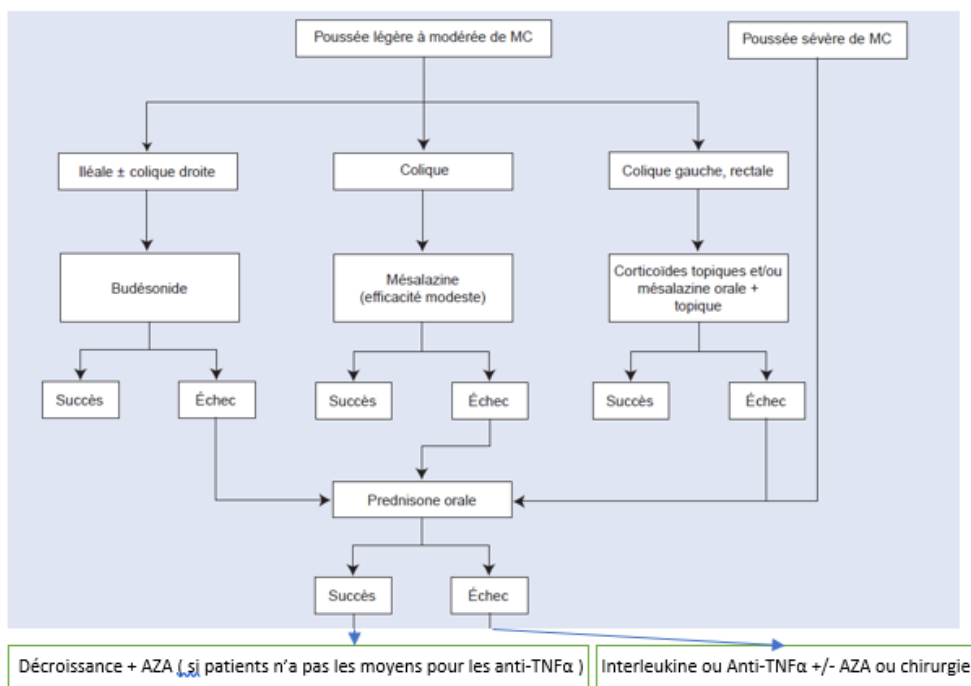
Recueil du CDAI (à remplir par le médecin à partir de la fiche d'autoévaluation remplie par le patient la semaine précédant la visite)

Calcul du CDAI : les données sont recueillies sur une semaine à l'aide de la carte journalière remise au patient.

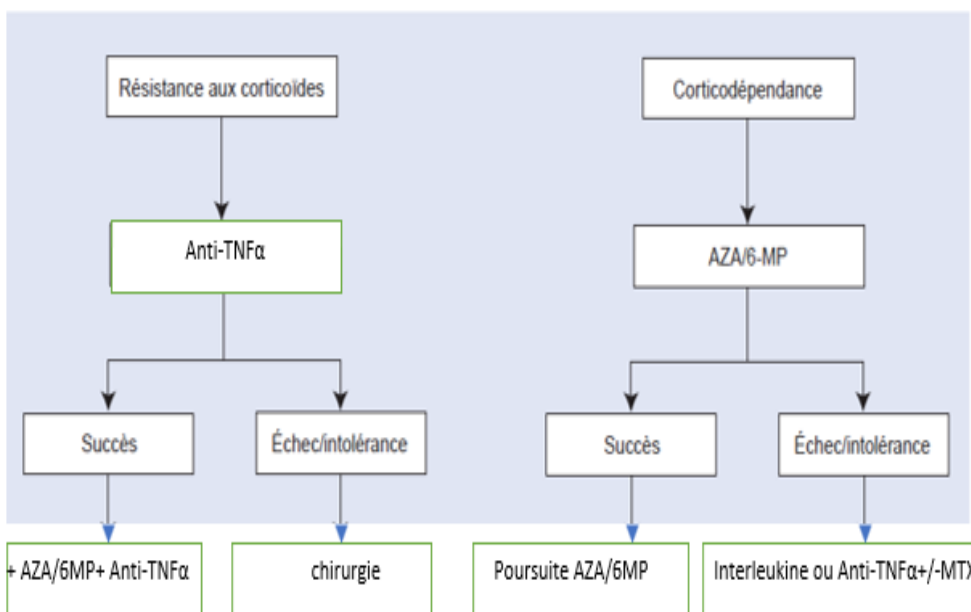
La fiche de recueil original est un document source à garder dans le dossier du patient.

Nombres de selles liquides ou très molles		x 2	
Douleurs abdominales : (0 = aucune ; 1 = légères ; 2 = moyennes ; 3 = intenses)		x 5	
Bien-être général : (0 = bon ; 1 = moyen ; 2 = médiocre ; 3 = mauvais ; 4 = très mauvais)		x 7	
Autres éléments liés à la maladie : – arthrite, arthralgie – fissure, fistule, abcès anal ou périrectal – iritis, uvéite – autre fistule – érythème noueux, <i>Pyoderma gangrenosum</i> – fièvre > 38 °C dans la dernière semaine – stomatite aphteuse		x 20	
Prise d'antidiarrhéiques : (0 = non ; 1 = oui)		x 30	
Masse abdominale : (0 = absente ; 1 = douteuse ; 5 = certaine)		x 10	
Hématocrite : Hématocrite = % Ajouter ou soustraire selon le signe : – hommes : 47 - Hte = – femmes : 42 - Hte =		x 6	
Poids : (Poids théorique* - Poids actuel) / Poids théorique*		x 100	
CDAI =			

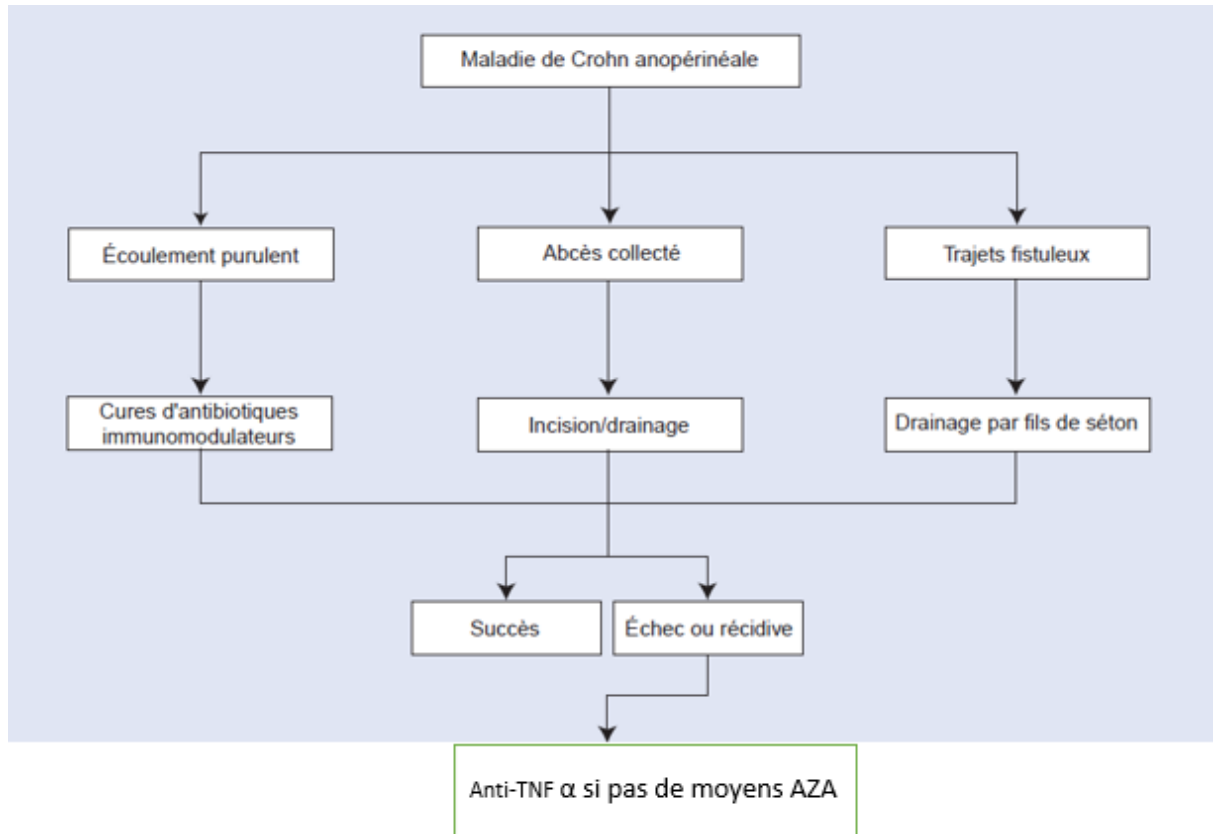
Annexe 2: Crohn's disease Index of Severity. [3]



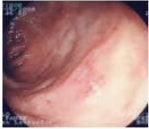



Annexe 3 : Arbre décisionnel : Stratégie thérapeutique dans le traitement des formes légères à modérées de la MC, modifié selon la pratique du service de médecine c. [4]



Annexe 4 : Arbre décisionnel : Stratégie thérapeutique en cas d'échec de traitement par corticoïdes :corticodépendance et corticorésistance, modifié selon la pratique du service de médecine c. [4]



Annexe 5 : Arbre décisionnel : Stratégie thérapeutique médicochirurgicale dans la MC anopérinéale, modifié selon la pratique du service de médecine c. [4]

Stade i,0	Absence de lésions	
Stade i,1	Ulcérations iléales aphtoïdes peu nombreuses (= 5)	
Stade i,2	Ulcérations aphtoïdes multiples (> 5) avec muqueuse intercalaire normale ou zones isolées de lésions plus larges ou lésions confinées à l'anastomoses (sur moins de 1 cm de long)	
Stade i,3	Iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire	
Stade i,4	Iléite diffuse avec ulcérations plus larges, nodules et/ou sténose	

Annexe 6 : Score endoscopique de Rutgeerts. [38]

Bibliographie :

- [1] Vetter M, Neurath MF. Treatment perspectives in Crohn's disease. Année 2018. Digestion 2018;98:135–142.
- [2] Sobrado CW, Leal RF and Sobrado LF. Therapies for Crohn's disease: a clinical update. Année 2016.
- [3] Salhi O, Moudden MK, Lamsiah T. Les MICI et les Immunosuppresseurs. Année 2017. Faculté de médecine et de pharmacie, Université Sidi Mohammed Abdellah, Fès, Maroc
- [4] de Saussure P, Bouhnik Y. Maladie de Crohn de l'adulte. Année 2007. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-057-G-10.
- [5] Joubert H, Dessin : Juanati O, Images : Zerbib F. Maladie de Crohn. Année : juin 2018. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Disponible sur <https://www.snfge.org/content/maladie-de-crohn-0> .
- [6] Driouich I, El harti J ; Les traitements médicamenteux dans la maladie de Crohn. Année 2017, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, Université Mohammed V, Rabat, Maroc.
- [7] Zenlea T, Peppercorn MA. Immunosuppressive therapies for inflammatory bowel disease. Année 2014. Online Submissions: <http://www.wjgnet.com/esps/bpgoffice@wjgnet.com>. World J Gastroenterol 2014 March 28; 20(12): 3146-3152.
- [8] Elazzaoui Z. LES ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DES MICI DANS UNE POPULATION MAROCAINE (A propos de 300 cas) EXPERIENCE D'UN SERVICE D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE DU CHU IBN-SINA DE RABAT "CLINIQUE MEDICALE B".Thèse N°134/12, 2012. Page 32.
- [9] Zouita B. Maladie de crohn profils épidémiologique,clinique et évolutif. Année 2007.
- [10] Dray X, Marteau P. Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. LA REVUE DU PRATICIEN, VOL. 57,31 DÉCEMBRE 2007 .à consulter sur le site web : http://ecn.bordeaux.free.fr/ECN_Bordeaux/Mod_8_Immuno_files/RDP_2007%20Crohn%20et%20RCH%20118.pdf

[11] Hai Yun S, Siew Chien N. The state of the art on treatment of Crohn's disease. Année 2018. J Gastroenterol (2018) 53:989–998, The Japanese Society of Gastroenterology ,CrossMark.

[12] Guariso G, Gasparetto M. Treating children with inflammatory bowel disease: Current and new perspectives. Année 2017. Submit a Manuscript: <http://www.f6publishing.com>. World J Gastroenterol 2017 August 14; 23(30): 5469-5485

[13] Sales-Campos H et al. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. Année 2014. Brazilian Journal of Medical and Biological Research (2015) 48(2): 96-107.

[14] Seegers D, Bouma G et Peña AS. Review article: a critical approach to new forms of treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. Année 2002. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (Suppl. 4): 53–58.

[15] Rabizadeh S, and Dubinsky M. Update in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Année 2014. National Institutes Of Health (NIH) Public Access. Published in final edited form as: Rheum Dis Clin North Am. 2013 November ; 39 (4)

[16] Medical dictionnary. Definition of thiopurine.

Disponible sur <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/thiopurine>.

[17] Wolf A, Burnat P, Garcia-Hejl C, Ceppa F. Étude pharmacologique et pharmacogénétique de deux immunomodulateurs : l'azathioprine et la 6 mercaptopurine. Stratégies de prévention des complications. Année 2009.

Gastroentérologie Clinique et Biologique Volume 33, n° 3 pages 176-184.

[18] Mode d'action et caractéristiques du Méthotrexate disponible sur <http://www.chu-rouen.fr/crnmba/wp/wpcontent/uploads/2018/01/M%C3%A9thotrexate.pdf>.

[19] Constantin A, Toussirot E, LES COMMUNICATIONS INTERCELLULAIRES : LES

VOIES DE CO- STIMULATION. Immunopathologie pour le praticien chapitre V 070607, pages 0-21. Disponible sur http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_5.pdf.

[20] Fotsing MG, Beau P et al. Impact du dosage systématique des métabolites des thiopurines Dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Année 2013. Université de Poitiers, Faculté de Médecine et Pharmacie.

[21] Louis E. Quelle place pour les immunosuppresseurs en monothérapie dans les MICI ? Année 2016, POST'U (2016), Service de gastroenterologie, CHU de Liege 4000 Liege, Belgique.

[22] Gordon M, Taylor K, Akobeng AK, Thomas AG. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in crohn's disease. Cochrane database of systematic reviews 2014, Issue 8. Art.No : CD010233.

[23] Desreumaux P, Cortot A, Colombel JF. Traitements immunosuppresseurs au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La Lettre de l'Hépto-Gastroentérologue - n° 3 - vol. II - mai-juin 1999.. [22] Treton X, Attar A, Bouhnik Y. La cicatrisation muqueuse endoscopique est-elle un nouvel objectif thérapeutique dans les MICI ? Post'U (2010) 173-180. <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2010-paris/la-cicatrisation-muqueuse-endoscopique-est-elle-un-nouvel-objectif-therapeutique-dans-les-mici-2/#contentTop>.

[24] Treton X, Attar A, Bouhnik Y. La cicatrisation muqueuse endoscopique est-elle un nouvel objectif thérapeutique dans les MICI ? Post'U (2010) 173-180. <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2010-paris/la-cicatrisation-muqueuse-endoscopique-est-elle-un-nouvel-objectif-therapeutique-dans-les-mici-2/#contentTop>.

[25] Maire F. Traitement de la maladie de Crohn : azathioprine, infliximab ou association des deux ? Année 2010. HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive vol. 17 n° 4, juillet-août 2010, pages 355-360.

[26] Treton X, Bouhnik Y, et al. Azathioprine Withdrawal in Patients With Crohn's Disease Maintained on Prolonged Remission: A High Risk of Relapse. Année 2009. CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2009;7:80-85.

[27] Beaugerie L, Seksik P, Carrat F. Thiopurine therapy is associated with a three-fold decrease in the incidence of advanced colorectal neoplasia in IBD patients with longstanding extensive colitis: the CESAME prospective data. Journal of Crohn's and Colitis 2009; 3: S5.

- [28] Bouhnik Y, de Saussure P. Comment surveiller un malade atteint de la maladie de Crohn ? Année 2000. Revue Médicale Suisse 2000; volume-4. 20751. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2313/20751> .
- [29] Fraga M, Godat S et al. Calprotectine fécale : outil diagnostique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin Année 2012. Rev Med Suisse 2012 ; 8 : 1669-73 .
- [30] Ouabid M , AJANA FZ, et al. P51-Impact du dosage des métabolites des thiopurines dans la prise en charge de la maladie de crohn. Année 2015. Société Nationale Française de Gastro-entérologie. <https://www.snfge.org/content/impact-du-dosage-des-metabolites-des-thiopurine>.
- [31] Moussata D. Conseil de pratique IMUREL® (azathioprine) PURINETHOL® (6-mercaptopurine). Publié par SNFGE en collaboration avec GETAID et la CREEG. Année 2015. Disponible sur https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/cp026_imurel-purinethol_2015-01.pdf
- [32] GETAID (Groupe d'étude Thérapeutique et des Affections Inflammatoires du Tube Digestif). MÉTHOTREXATE : LEDERTREXATE®, MÉTHOTREXATE®, METOJECT®, NORDIMET®, NOVATREX®. Disponible sur : <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-methotrexate-ledertrexate-methotrexate-metoject-nordimet-novatrex>
- [33] Fiche rédigée en mars 2009 par crnmba (centre de référence national sur les maladies bulleuses auto-immunes) du CHU ROUEN. A partir des Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2007 ; volume 134, Issue 12: pages 923-926. Site web:<http://www.chu-rouen.fr/crnmba/wp/wp-content/uploads/2018/01/M%C3%A9thotrexate.pdf>
- [34] Bonaz B. Résistance à l'azathioprine au cours des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI). POST'U 2002 – Nantes. Association Française de Formation Continue en Hépatogastro-Entérologie. <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2002-nantes/resistance-a-lazathioprine-au-cours-des-maladies-inflammatoires-cryptogenetiques-de-lintestin-mici/>.
- [35] Allez M. Comment prendre en charge un malade en perte de réponse aux anti-TNF ? . POST'U 2014.
- [36] Manceau G, Panis Y. Traitement chirurgical de la maladie de Crohn. Post'U (2011) 125-131.

[37] PANIS Y. Traitement chirurgical de la maladie de Crohn. 2002 Annales de chirurgie Vol 127 - N° 1 P. 9-18 - janvier 2002. Consulté sur le site : <https://www.em-consulte.com/en/article/11438>.

[38] Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie. Score endoscopique de Rutgeerts. Année 2012. Disponible sur : <https://www.cregg.org/comission/mici/outils-mici/scores-de-la-maladie-de-crohn/indices-endoscopiques/score-endoscopique-de-rutgeerts/>.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قِسْمُ الطَّيِّبِ

أَسْتَبْرِئُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي ...
- وأن أصون حياة الإنسان في كافة أذوارها . في كل الظروف والأحوال مبادلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمَرَضِ والألَمِ والقلق .
- وأن أحفظ للناس كرامتهم ، وأستر عورتهم ، وأكتم سرهم
- وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله ، باذلاً رعايتي الطَّيِّبَةَ للقريب والبعيد ، للصالح والخطيئ ، والصديق والعدو
- وأن أشابر على طلب العلم ، أسخره لنفع الإنسان .. لا لإذاه .
- وأن أوقر من علمني ، وأعلم من يضرني ، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطَّيِّبَةَ متعاونين على السُّبْرِ والنموى
- وأن تكون حياتي ومُضدِّقاً إيمانِي في سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ، نَقِيَّةً وَمَعَا يُشِينَهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ .

وَاللَّهُ عَلَيَّ يَا أَعْلَى سَهْبِيلًا

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.*



جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب و الصيدلة - الرباط

أطروحة رقم : 2021/34

السنة : 2021

في ظل العلاج البيولوجي هل هناك مكان للعلاج بالمتطعات المناعية خلال مرض كرون بالمغرب ؟

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2021 /
من طرف:

السيدة مريم لبدر

المزادة في 2 يناير 1995 في سلا

لذيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الدالة : مرض كرون - متبطات المناعة - العلاج البيولوجي

أعضاء لجنة التحكيم

رئيس و منقلة الهيئة

عضوة الهيئة

عضوة الهيئة

عضو الهيئة

السيدة فاطمة الزهراء أجنى :

أستاذة طب الجهاز الهضمي

السيدة نوال قباج :

أستاذة طب الجهاز الهضمي

السيدة ليلى المريني :

أستاذة طب الجهاز الهضمي

السيد رشيد رزين :

أستاذ الطب الاجتماعي