



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



Année: 2021

Thèse N°: 14

# Cicatriscation muqueuse endoscopique dans Les micis sous biotherapies : Taux eT facTeurs associes

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Madame Meryem EL OUFIR**

*Née le 29 Janvier 1996 à Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine*

**Mots Clés** : Cicatriscation muqueuse, Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin,  
Biothérapies

**Membres du Jury** :

**Monsieur Aziz AOURAGH**

Professeur de Hépatogastro-Entérologie

**Madame Ikram ERRABIH**

Professeur de Hépatogastro-Entérologie

**Monsieur Hassan SEDDIK**

Professeur de Hépatogastro-Entérologie

**Monsieur Mohamed OUKABLI**

Professeur d'Anatomie Pathologique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ الْعَلِيِّ الْعَلِيمِ



---

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

---



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ  
الْعَلِيِّ  
الْعَلِيمِ



**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 :**

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

**\* Enseignants Militaires**

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

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

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique\_\_\_\_\_

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

\* Enseignants Militaires

### **Mars 1994**

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

### **FMPA**

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

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

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

### **Mars 1995**

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

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

### **Décembre 1996**

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

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

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

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique

\* Enseignants Militaires

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 EI 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

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie

*[Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)*

\* **Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

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

### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

### **Marr.**

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale

\* Enseignants Militaires

Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
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

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*

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

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie

\* Enseignants Militaires

Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamy  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

### **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

Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice

\* Enseignants Militaires

Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

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  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale

\* Enseignants Militaires

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 KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

\* Enseignants Militaires

### **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

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENZAOU 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.

\* Enseignants Militaires

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*  
Pr. NITASSI Sophia

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

### **JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
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 Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE 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 OUAZZANI 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*

---



***A la mémoire de mes très chers grands parents :***

*Paternels : Monsieur EL OUFIR Bachir et Madame BENABDELLAH Zineb*

*&*

*Maternels : Monsieur JIRRARI Abdellah et Madame Zahra GUEDIRA*

*J'aurais souhaité votre présence en ce moment pour partager ma joie et surtout pour vous remercier de m'avoir offert ce que j'ai de plus précieux dans cette vie, mes chers parents. Que Dieu le tout puissant vous accorde sa clémence, sa miséricorde et vous accueille dans son saint paradis.*

***A mon très cher père EL OUIR Larbi,***

*Tu as toujours été mon idole ma source d'inspiration et de motivation, mon premier maître et ma première école. Tes conseils ta patience sans fin, ta compréhension et tes sacrifices m'ont permis d'atterrir sur le terrain de la réussite. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain.*

*Rien au monde ne vaut tes efforts fournis jour et nuit pour mon éducation, mon bonheur et mon bien être.*

*Ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Je te dédie cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements. Merci d'être le meilleur père du monde, merci d'avoir toujours cru en mes compétences, merci de m'avoir appris à ne jamais baisser les bras, merci d'avoir passé des nuits blanches les yeux grands ouvert pour me soutenir et m'accompagner dans mes périodes de préparations et surtout merci de m'avoir tant aimé. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal. Je t'aime Papa.*

***A ma très cher mère JIRRARI Soumaya,***

*La plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. A une personne qui m'a tout donné sans compter et sans retour. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi j'obtiens mon doctorat national. Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour. Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Tes invocations ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect. Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime maman.*

***A mon cher époux TREDANO Simo Mohammed,***

*Pour l'amour et l'affection qui nous unissent. Pour les sacrifices que tu as faits et pour ton aide et ton amour que tu n'as cessé d'offrir. Pour la grande patience, l'encouragement et la confiance que tu m'accordes. Je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve. Tu m'as toujours aimé chéri et supporté dans mes moments de doute et d'angoisse. Je te remercie pour ta rigueur et ta patience qui m'ont permis d'aller jusqu'au bout. Je te remercie pour l'amour que tu m'as démontré pendant toute cette période. Tu m'as toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le rêve tant attendu. Tu es un modèle de loyauté et d'honnêteté. J'espère te combler et te rendre toujours heureux. Je te dédie ce travail qui est aussi le tien, en témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle. Je prie Dieu le tout puissant de préserver notre attachement mutuel, et d'exaucer tous nos rêves. Je t'aime.*

***A Ma cher Sœur et mes chers frères***

***A ma très cher sœur Mouna,***

*La prunelle de mes yeux, ma deuxième maman, la plus douce au cœur très généreux. Quoique je puisse dire et écrire, Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments d'attachement que j'éprouve à ton égard. Merci d'avoir fait de ta petite sœur et de ta fille une doctoresse en médecine.*

*Merci de m'avoir aidé à réaliser mon rêve et d'avoir pris soin de moi depuis ma naissance.*

***A mon cher Frère Ali,***

*Mon deuxième père et mon très cher ami, durant toute cette longue période d'étude j'ai toujours eu une phrase dans l'esprit : « Courage Mimo, qui appart toi pourrait réussir ce concours ?! ». Merci et mille merci d'avoir cru en ta petite sœur. Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection estime respect et amour.*

***A mon cher frère Hamza,***

*Au plus doux, généreux et adorable frère. Merci de m'avoir toujours aidé et ressourcé par ton âme d'enfant, tes blagues qui réjouissent et tes conseils très instructifs. Merci d'avoir cru en mes compétences et de m'avoir remonté le moral dans les moments les plus difficiles. Je te dédie ce travail, pour tous les moments de joie et de taquinerie inoubliable qu'on a pu partager ensemble.*

***A mon cher frère Salmane,***

*Le plus drôle et le plus sage de la famille, je n'oublierai jamais le jour des résultats de mon brevet, le jour où tu as remplacé toute ma famille, le jour où tu as essuyé mes larmes et dessiné le plus beau des sourires sur mon visage. On avait fêté ma réussite que tous les deux. Malheureusement pour mon doctorat toute la famille est présente sauf toi, saches que malgré la distance qui nous séparent ta présence je la sens au plus profond de mon être. Je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. En espérant te revoir très bientôt.*

***A Mon beau-frère et mes belles sœurs***

***A mon cher beau-frère BERRHAZI Ridouane,***

*J'avais à peine quinze ans quand tu as commencé à m'appeler Docteur. Tu as pu voir dans mes yeux l'amour que je porte pour cette profession très noble. Je te remercie pour ton soutien et je te souhaite bonheur, santé et prospérité.*

***A mes chers belles sœurs BENABDESLAM Rim et CHAABI Sara***

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. Vous avez toujours été présents pour les bons conseils. Je vous remercie pour vos encouragements et je vous souhaite joie, santé et prospérité à vous. Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.*

***A ma Cher Nounou NIGROU Sfia***

*Merci d'avoir fait de moi ta petite fille, merci de m'avoir chéri et d'avoir pris soin de moi.*

***A mes chers petits neveux et à mes chères petites nièces :***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie, votre bonheur et votre gaieté me comblent. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.*

*Mon cher neveu Simohamed, tu as été un frère un ami un confident, Merci pour tout l'amour et le soutien que tu m'apportes.*

*Mon cher neveu Navid, le petit prince de la famille, merci d'avoir ensoleillé notre vie par ton sourire et ta joie de vivre.*

*Mon cher neveu Layyin, le plus beau des bébés que dieu te bénisse et comble ton cœur de joie et de bonheur.*

*Ma chère petite nièce, fille et copine Leila, on était et on sera toujours les meilleures amies du monde, tu seras la future doctoresse de la famille, je crois en toi et je t'aime très fort.*

*Ma chère petite nièce, la poupée de la famille, la princesse Alya, ton sourire, tes câlins, ton regard grincheux font de moi une tante très joyeuse et très comblée.*

***A mes beaux-parents : TREDANO Abdelkader et BETROGI Bouchra***

*Je vous remercie pour vos encouragements, votre soutien et votre aide Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

***A Mes beaux-frères TREDANO Wael et TREDANO Yassine et mes belles-sœurs  
TREDANO Fatima-Zahra et TREDANO Marwa***

*Merci pour votre soutien et pour tous les moments agréables partagés ensembles.*

***A mon beau-frère et confrère Dr ALAMI OUAHABI Oussama***

*Merci pour le soutien et l'aide que tu m'as apporté durant ma septième année je t'en suis très reconnaissante. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond estime gratitude et respect.*

***A mes chers amis :***

***A ma chère LAHLOU Imane :***

*Tu étais, tu es et tu seras toujours ma sœur et ma moitié. Mon côté joyeux, ma source de joie et de bonheur. Merci de m'avoir accompagné dans ce long chemin et de m'avoir toujours tenu la main. Merci d'avoir partagé avec moi aussi bien les moments de joie que de tristesse et de faiblesse. Je te dédie ce travail et je te souhaite bonheur joie santé et prospérité. Que notre fraternité soit éternelle.*

***A mes chères BEKKARI Fadwa et AJRED Abdelhakim :***

*Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine d'amour de joie et d'enfants. Vous faites partie de ma famille et je vous aime inconditionnellement.*

***A Ma chère BERRAG Kaoutar :***

*Ton âme si pure à illuminer ma vie et à complètement changer mon destin. Tu as été présente dans les moments les plus difficiles. Mille merci pour tous ce que tu as pu faire pour moi. Je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de prospérité.*



---

# *Remerciements*

---



***À mon Maître directeur et Président de thèse***

***Monsieur Le Professeur Aziz AOURAGH***

***Professeur de GASTRO-ENTÉROLOGIE et chef de service  
d'hépatogastroentérologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V***

*Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance , ma gratitude et mes sincères remerciements pour la confiance que vous m'avez accordé en acceptant d'encadrer ce travail doctoral et d'avoir accepté sans réserve, de diriger cette thèse malgré toutes vos occupations et vos responsabilités . Je vous remercie pour vos multiples conseils et pour toutes les heures que vous avez consacrées à diriger cette recherche, j'ai été extrêmement sensible à vos qualités humaines d'écoute et de compréhension . Vos encouragements, votre amabilité et votre gentillesse méritent toute admiration. Vous êtes et vous serez pour moi l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession. Veuillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération, de mes sincères reconnaissance et de mon profond respect.*

*À mon Maître et Juge de thèse*

*Madame Le Professeur ERRABIH Ikram*

*Professeur de GASTRO-ENTÉROLOGIE au CHU Avicenne .*

*Merci infiniment d'avoir accepté de faire part de mon jury malgré vos multiples occupations . Merci pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Votre jugement sera d'une grande valeur dans l'appréciation de cette thèse . Veuillez croire, professeur, à l'assurance de mon respect ,ma grande reconnaissance et gratitude .*

*À mon Maître et Juge de thèse*

*Monsieur Le Professeur SEDDIK Hassan*

*Professeur de GASTRO-ENTÉROLOGIE a l'Hôpital Militaire d'Instruction*

*Mohamed V*

*Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude et mes sincères remerciements pour l'honneur que vous m'avez accordée en acceptant de faire part du jury de ce travail doctoral. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à cette thèse. Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de mon estime et profond respect.*

*À mon Maître et Juge de thèse*

*Monsieur Le Professeur M.OUKABLI*

*Professeur et chef de service d'Anatomie pathologique a l'Hôpital Militaire  
d'Instruction Mohamed V*

*Je vous remercie cher Professeur du grand honneur que vous me faites en vous  
intéressant à ce travail et en acceptant de le juger. Je suis très émue par l'amabilité et  
la gentillesse avec laquelle vous m'avez accueillie. Qu'il me soit permis de vous  
exprimer mon grand respect et ma profonde admiration.*

***A Monsieur le Docteur ADIOUI Tarik***

*Je tiens a vous remercier et vous présenter ma profonde reconnaissance pour vos conseils pédagogiques et scientifiques, pertinents et bienveillants, pour votre disponibilité , votre aide ,votre compréhension et vos encouragements tout au long de la préparation de ma thèse . Vous constituez pour moi une réelle source d'inspiration, je souhaite que vous trouviez ici l'expression de ma gratitude et de ma grande admiration.*



---

## *Liste des abréviations*

---



## Abréviations

Ac	: Anticorps
AcM	: Anticorps monoclonal
Alb	: Albumine
AMP	: Antrum Mucosal Protein / Protéine de la muqueuse de l'antre
AZA	: Azathioprine
CD	: Crohn's Disease
CEI	: Cellules épithéliales intestinales
CF	: Calprotectine fécale
CME	: Cicatrisation muqueuse endoscopique
CRP	: Protéine C réactive
GB	: Globules blancs
GETAID	: Groupe d'étude thérapeutique pour les affections inflammatoires du tube digestif
Hb	: hémoglobine
IDR	: Intradermoréaction
IFX	: Infliximab
IMC	: Indice de masse corporel
MC	: Maladie de Crohn
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
RCH	: Rectocolite hémorragique
TLR	: Toll like receptor / Recepteur de type toll
TNF $\alpha$	: Facteur de nécrose tumorale alpha
TNFR2	: Récepteur 2 du facteur de nécrose tumorale alpha
TRAP1	: protéine 1 associée au récepteur TNF
UC	: Ulcerative Colitis
VS	: Vitesse de sédimentation



---

## *Liste des illustrations*

---



## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Rythme des perfusions Rémicade sur 7 mois .....	22
<b>Figure 2 :</b> Rythme d'administration Humira .....	26
<b>Figure 3 :</b> Essai SONIC. Cicatrisation muqueuse endoscopique à 26 semaines, d'après Colombel et al .....	30

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Crohn disease Endoscopic Index of severity .....	12
<b>Tableau 2:</b> Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease (SESCD).....	13
<b>Tableau 3:</b> Score de Rutgeerts et al .....	14
<b>Tableau 4:</b> Score de Mayo.....	15
<b>Tableau 5:</b> Score UCEIS : Ulcerative Colitis Endoscopic Index Score .....	16
<b>Tableau 6 :</b> Tableau comparatif des différentes études portés sur les facteurs prédictifs de la cicatrisation muqueuse sous biothérapies. ....	76



---

# *Sommaire*

---



<b>I. INTRODUCTION</b> .....	2
I.1. Généralités sur la cicatrisation muqueuse dans les MICI .....	6
I.2. Bases ultra-structurales et mécanismes de la CM .....	7
I.2.1. Bases ultra-structurales .....	7
I.2.2. Mécanisme de restitution et de réparation muqueuse .....	8
I.3. Méthodes d'évaluation de la CM .....	11
I.3.1. Evaluation de la CM dans la Maladie de Crohn .....	12
I.3.2. Evaluation de la CM dans la rectocolite hémorragique .....	14
I.3.3. Perspectives d'avenir .....	16
I.4. Impact de la CM sur l'évolution de la maladie .....	18
I.5. Anti-TNF alpha et leurs effets sur la CM .....	19
I.5.1. Généralités sur les Anti-TNF $\alpha$ .....	19
I.5.2. Effets des Anti-Tnf alpha sur la cicatrisation muqueuse .....	29
<b>II. MATERIELS ET METHODES</b> .....	32
II.1. Patients .....	32
II.2. Schéma thérapeutique .....	34
II.3. Procédures de suivi .....	34
II.4. L'analyse statistique .....	35
<b>III. RESULTATS</b> .....	37
III.1. Statistiques descriptives .....	37
III.1.1. Données démographiques .....	37
III.1.1.1. L'âge des patients .....	37

III.1.1.2. Le sexe .....	40
III.1.2. Données Cliniques .....	43
III.1.2.1. Type de MICI .....	43
III.1.2.2. L'âge du début de la maladie .....	44
III.1.2.3. Antécédents de corticothérapie intraveineuse .....	47
III.1.2.4. La combothérapie .....	49
III.1.2.5. La sévérité de la poussée à l'admission .....	51
III.1.3. Les données biologiques .....	53
III.1.3.1. Les données biologiques à l'admission .....	53
III.1.3.2. Les données biologiques à la coloscopie de contrôle .....	55
III.1.4. Taux de cicatrisation muqueuse .....	58
III.2. Statistiques analytiques .....	62
III.2.1. Comparaison des paramètres biologiques (initiaux et à un an) chez les patients ayant une cicatrisation muqueuse .....	62
III.2.2. Facteurs associés à la cicatrisation muqueuse .....	63
III.2.2.1. Chez l'ensemble des patients .....	63
III.2.2.2. Chez les patients atteints de la RCH .....	65
III.2.2.3. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn .....	66
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	<b>69</b>
<b>V. CONCLUSION</b> .....	<b>79</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>81</b>
<b>BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>85</b>



---

# ***INTRODUCTION***

---



## I. INTRODUCTION

Les MICI, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin, regroupent plusieurs entités dont la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH) et la colite indéterminée.

Pathologies pouvant être graves et particulièrement invalidantes en raison de la fatigue associée aux symptômes inflammatoires, et à l'état de la douleur chronique dans lequel se trouvent les patients.

Leur étiopathogénie, leur physiopathologie et leurs traitements font l'objet de plusieurs études.

Maladies toujours de causes inconnues, néanmoins plusieurs auteurs et études s'accordent sur une origine multifactorielle incriminant un dysfonctionnement de la flore intestinale, des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques.

Les MICI se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie (RCH) ou de la totalité du tube digestif (MC) :

- La RCH est caractérisée par une atteinte continue, non pénétrante, terminale et ascendante, du rectum au Cæcum, épargnant l'iléon.
- La MC quant à elle est caractérisée essentiellement par une atteinte inflammatoire segmentaire et transmurale du tube digestif. Elle touche préférentiellement l'iléon terminal, le côlon et l'anus.

Ces pathologies sont liées à une hyperactivité du système immunitaire et se traduisent par des troubles gastro intestinaux chroniques, des douleurs abdominales, des diarrhées parfois sanglantes ainsi que des signes extra digestifs.

Le diagnostic d'une MICI est essentiellement réalisé au décours d'une poussée inflammatoire aiguë. Il ne repose sur aucun test spécifique mais sur un faisceau d'arguments associant des signes cliniques, biologiques et des examens complémentaires (endoscopie, histologie et imagerie).

L'évaluation de la sévérité de ces pathologies repose sur des scores établis selon les données cliniques, biologiques, endoscopiques et évolutives.

L'évolution au cours de la MC se fait le plus souvent par des poussées séparées de périodes de rémission plus ou moins longues, ou sur un mode presque continue avec des phases d'exacerbation. La guérison spontanée est considérée comme exceptionnelle, les poussées évolutives sont moins nettes que dans la RCH (1).

Au cours de la RCH, l'évolution se fait par poussées rémission. La tendance de l'affection est d'évoluer anatomiquement de façon ascendante : distale au départ jusqu'à l'ensemble du colon (30 à 40 % des cas). Une pancolite d'emblée est un facteur de gravité pour l'évolution ultérieure.

Il n'y a pour le moment aucun traitement permettant véritablement de guérir d'une MICI. Les principaux buts du traitement sont d'induire une rémission rapide, de la maintenir, d'assurer une bonne qualité de vie au patient et de préserver un état nutritionnel adéquat.

Le traitement est d'abord et avant tout médical. La chirurgie est réservée aux patients présentant des complications et à ceux ne répondant pas au traitement.

La prise en charge médicale des MICI à un double objectif :

- ➔ Répondre à la composante inflammatoire de la maladie grâce à la corticothérapie, aux anti-inflammatoires aminosalicylés et aux biothérapies.
- ➔ L'inhibition de la multiplication lymphocytaire par un traitement immunosuppresseur.

La prise en charge chirurgicale est la suivante :

✚ Dans la RCH : la chirurgie est considérée comme potentiellement curative puisque la maladie ne touche que le côlon et le rectum. Les objectifs du traitement chirurgical sont donc les suivants :

- ➔ Réaliser une ablation de la muqueuse colorectale malade pour contrôler les symptômes et prévenir le risque de dégénérescence adénocarcinomeuse ;
- ➔ Préserver, si possible, la fonction sphinctérienne.

✚ Dans la MC : la chirurgie n'est pas curative. La maladie peut récidiver sur n'importe quel segment digestif. Les principes sont donc les suivants :

- ➔ Traiter les symptômes ;
- ➔ Limiter l'étendue de la résection intestinale, en particulier sur l'intestin grêle, afin d'éviter au maximum le risque de grêle court ;
- ➔ Préserver les résultats fonctionnels, en particulier dans les formes avec une atteinte colorectale, pour limiter autant que possible le risque d'iléostomie définitive (2).

L'avènement des biothérapies a permis une diminution du recours à la chirurgie. Leur efficacité a été prouvée aussi bien dans le traitement de la maladie de Crohn que de la Rectocolite hémorragique. Elle repose sur une amélioration clinique, biologique et endoscopique.

Avec l'arrivée des Anti-Tnf alpha, ces dix dernières années ont vu l'émergence du concept de la cicatrisation muqueuse endoscopique (CME) qui apparaît désormais comme le nouvel objectif à atteindre. En conséquence, l'endoscopie, qui demeure la pierre angulaire du diagnostic initial, apparaît également indispensable au cours du suivi et constitue alors un élément pronostique (3).

La cicatrisation muqueuse (CM) est devenue alors la cible clé du traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

L'obtention d'une CME devrait être un objectif majeur dans la prise en charge des MICI, car elle est associée à une amélioration de l'histoire naturelle des MICI et une diminution du risque de dysplasie et de cancer colique et donc à une évolutivité meilleure à court et moyen terme. Elle pourrait également permettre, de sélectionner les patients chez qui une désescalade thérapeutique est envisageable.

Il existe plusieurs scores endoscopiques pour évaluer la CME.

De nouvelles approches diagnostiques de la cicatrisation muqueuse (marqueurs biologiques, imagerie) devraient permettre une diminution du recours à l'endoscopie.

**Le but de notre étude** est de préciser le taux et les facteurs prédictifs de la cicatrisation muqueuse chez des patients atteints de MICI traités par anticorps anti-TNF- $\alpha$ .

## I.1. Généralités sur la cicatrisation muqueuse dans les MICI :

L'endoscopie est considérée comme le gold standard sur le plan diagnostique dans les MICI. Elle permet également d'apprécier l'efficacité thérapeutique qui peut être espérée par l'obtention d'une cicatrisation muqueuse endoscopique dont il n'existe pas à l'heure actuelle une définition consensuelle(4).

Dans le contexte des MICI, le terme cicatrisation muqueuse fait référence à l'évaluation endoscopique de l'activité de la maladie et est généralement pris pour une absence des ulcères visibles. L'avantage de l'absence des ulcères permet d'être facilement reconnu, mais il représente une cible qui est difficile à achever (5).

L'avènement des scores endoscopiques permet une appréciation quantitative plus fine des lésions (3).

En se basant sur les scores endoscopiques, on retient que :

- ✓ La CME dans la **MC** est définie de façon stricte par l'absence d'ulcérations (6). Cette définition est probablement beaucoup trop restrictive et ne permet pas d'évaluer l'évolution des lésions sous traitement du fait de son caractère binaire. L'utilisation des scores endoscopiques permet une appréciation beaucoup plus fine et quantitative de l'évolution des lésions sous traitement.
- ✓ La CME dans la **RCH** pourrait être définie comme la disparition de tout saignement, érosion ou ulcère dans tous les segments explorés. Une anomalie de la trame vasculaire est acceptable en dehors de toute autre anomalie : l'absence de friabilité muqueuse et d'ulcération, voire la visualisation d'un réseau vasculaire normal (7).

## **I.2. Bases ultra-structurales et mécanismes de la CM :**

### **I.2.1. Bases ultra-structurales :**

Des études ont révélé que la cicatrisation des muqueuses est un processus complexe impliquant la migration et la prolifération des cellules épithéliales, régulé par une variété des facteurs de croissance et des peptides intestinaux qui pourraient être ciblées par des agents pharmacologiques.

Les lésions épithéliales intestinales et la perturbation des fonctions de la barrière intestinale sont les caractéristiques clé des MICI. (8)

On pense que de telles altérations de la fonction de la barrière intestinale entraînent la trans-localisation des bactéries commensales dans la paroi intestinale, induisant l'activation incontrôlée des cellules T et l'activation d'une inflammation intestinale chronique. (9)

Les altérations structurelles et fonctionnelles de la barrière dans les MICI affectent les cellules épithéliales intestinales (CEI), les jonctions serrées et adhérentes, les desmosomes, les mucines et les défensines, qui agissent comme des peptides antimicrobiens.

Les jonctions serrées sont des portes semi-perméables régulant le mouvement passif du fluide luminal des protéines et des lipides, tandis que les jonctions adhérentes régulent l'adhésion intercellulaire. (10)

Les principaux composants macromoléculaires de ce complexe jonctionnel apical comprennent l'occludine, les claudines, les molécules d'adhésion jonctionnelle, la tricelluline et la E-cadhérine en tant que protéines transmembranaires. (11)

L'expression de ces protéines est étroitement contrôlée par la signalisation intracellulaire et les protéines régulatrices. Par exemple, la protéine muqueuse AMP-18 semble réguler l'expression des molécules d'adhésion jonctionnelles qui facilite l'assemblage de plusieurs protéines en jonctions serrées, améliorant ainsi la fonction de barrière muqueuse. (12)

Ces détails sont importants, car ce sont les cibles moléculaires potentielles pour la thérapie qui donnent à la guérison des muqueuses une signification fonctionnelle.

### **I.2.2. Mécanisme de restitution et de réparation muqueuse :**

Dans des circonstances normales, les cellules épithéliales intestinales sont constamment éliminées après la mort cellulaire. (13) (14)

Pour maintenir l'homéostasie intestinale, une prolifération contrôlée de ces cellules est nécessaire pour éviter la perte de la fonction de la barrière épithéliale. Leur prolifération est induite par plusieurs facteurs de croissance et protéines solubles.

Le facteur de croissance épithéliale (Epithelial Growth Factor : EGF) se lie à son récepteur (Epithelial Growth Factor Receptor : EGFR) dans les cellules épithéliales intestinales et active les kinases intracellulaires et les facteurs de transcription. Ces protéines assurent la médiation de la prolifération de ces cellules, processus essentiel pour la guérison de la muqueuse.

La cicatrisation muqueuse dans les MICI est un processus étroitement contrôlé et associé à la suppression de l'inflammation et à l'amélioration de la fonction de la barrière intestinale (15). Il dépend également de l'équilibre de la migration, de la prolifération et de la différenciation fonctionnelle des cellules

épithéliales adjacentes à la zone lésée. Ceci est contrôlé par des facteurs de croissance régulateurs, des peptides et des cytokines régulatrices ainsi que l'activation du signal des récepteurs de type péage (Toll-like receptors : TLR) qui sont impliqués dans la cicatrisation des plaies épithéliales intestinales. (10)

À la suite de l'évolution des érosions dans les MICI, les Cellules épithéliales adjacents migrent rapidement dans la zone dénudée pour restaurer l'intégrité de la barrière. (16)

La prolifération des cellules épithéliales intestinales augmente alors le nombre d'entérocyte pour reconstruire la surface lésée. Une différenciation plus poussée des cellules épithéliales est nécessaire pour restaurer la barrière muqueuse et la fonction épithéliale. Ces trois phases sont facilitées par des protéines régulatrices telles que les chimiokines, les défensines et divers facteurs de croissance. Les voies de signalisation jouent un rôle crucial dans la restitution des cellules épithéliales. Par exemple, la signalisation TREM2 (protéine membranaire codée par le gène TREM2) favorise la guérison des muqueuses en régulant la production de cytokines (IL-4, IL-13). (17)

L'activation du facteur nucléaire induit la prolifération des cellules épithéliales intestinales lors des lésions muqueuses.

Finalement, des études chez sur des souris indiquent un rôle crucial du transducteur de signal et de l'activateur de transcription (Signal Transducer and Activator of Transcription : (STAT)) dans la conduite de la cicatrisation des plaies médiées par les cytokines. (18)

Ces données suggèrent que les mécanismes de signalisation jouent un rôle très important dans la cicatrisation muqueuse au niveau épithélial et sont donc tous des cibles de pratique.

L'immunité innée contrôle la restitution épithéliale. Les TLR innés de reconnaissance immunitaire se lient aux bactéries et aux virus par le biais des nucléotides.

La flore intestinale est reconnue par TLR2 et TLR4 dans des conditions normales, contrôlant l'homéostasie des cellules épithéliales intestinales. (19)

L'activation de TLR2 ou TLR4 protège contre les lésions muqueuses et la colite, ce qui suggère que la signalisation TLR est une cible pour moduler la colite, en empêchant l'apoptose des cellules épithéliales intestinales. (20)

La signalisation TLR9 induite par l'ADN bactérien, contribue à l'homéostasie intestinale (21,22). Il reconnaît les séquences dinucléotide (CpG) non méthylées dans les molécules d'ADN fréquemment présentes dans les génomes bactériens. Ce qui provoque une stimulation des cellules immunitaires innées pour produire des cytokines. La modulation de la cicatrisation muqueuse par des produits bactériens ou des micro-organismes vivants (probiotiques) contenant de l'ADN CpG apparaît ainsi comme une nouvelle approche pour le traitement de la colite. (10)

La cicatrisation muqueuse émerge donc comme un processus parfaitement réglé et hautement structuré. Lors de la guérison, les cellules épithéliales intestinales reçoivent de nombreux signaux environnementaux, via des facteurs de croissance, des cytokines et / ou des produits bactériens. Ces facteurs induisent des cascades de signalisation intracellulaire conduisant à l'activation des facteurs de transcription dans les cellules épithéliales intestinales.

Lors de l'activation, ces régulateurs clés interviennent dans les effets anti-apoptotiques et prolifératifs, conduisant à une augmentation de la survie et de la division cellulaire des cellules épithéliales intestinales.

Ce système hiérarchique favorise la cicatrisation des lésions intestinales et est essentiel pour l'efficacité de la cicatrisation des plaies.

Plusieurs études récentes ont abordé les conséquences structurelles de la cicatrisation des muqueuses dans les MICI. Les changements ultra structuraux dans la cicatrisation des muqueuses peuvent être identifiés dans les 4 semaines suivant le traitement par des anticorps anti-TNF pour la RCH. Le traitement a inversé ou amélioré la déplétion des microvillosités, la rupture des jonctions épithéliales, la vacuolisation cytoplasmique, les noyaux pycnotiques, les modifications structurelles des complexes mitochondriaux et de Golgi, la formation anormale de mucus et l'infiltration des cellules mononuclées.(23)

Un traitement anti-TNF alpha était également rapporté pour induire des macrophages régulateurs, qui favorisent la cicatrisation des plaies dans un modèle in vitro. (24, 25)

De plus, l'Adalimumab, Certolizumab et l'Infliximab semblent tous supprimer l'inflammation et favoriser la cicatrisation muqueuse par le blocage de la résistance des lymphocytes T médiée par TNFR2 contre l'apoptose. (26)

Les conséquences cliniques de la cicatrisation ultra-structurale en plus de la cicatrisation histologique et endoscopique des muqueuses restent à déterminer, mais elles impliquent des mécanismes moléculaires ouverts à la manipulation. (10)

### **I.3. Méthodes d'évaluation de la CM :**

L'évaluation de la cicatrisation muqueuse repose sur des scores endoscopiques qui permettent une appréciation quantitative plus fine des lésions (3).

### I.3.1. Evaluation de la CM dans la Maladie de Crohn :

Les scores les plus fréquemment utilisés dans la maladie de Crohn sont :

#### ❖ Le Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS).

**Tableau 1: Crohn disease Endoscopic Index of severity(3)**

	Rectum		Sigmoïde côlon gauche		Côlon transverse		Côlon droit		Iléon		Total
Ulcérations profondes (0 à 12)		+		+		+		+		=	
Ulcérations superficielles (0 à 6)		+		+		+		+		=	
Surface des lésions en cm		+		+		+		+		=	
Surface des ulcérations en cm		+		+		+		+		=	
									Total A		
Nombre de segments totalement ou partiellement explorés (1-5)										N	
Total : A/N									=	Total B	
Présence de sténose ulcérée + 3 points									=	C	
Présence de sténose non ulcérée + 3 points									=	D	
Total : B + C + D									=	CDEIS	

Il s'agit d'un score détaillé et complexe qui prend en compte chacun des cinq segments visualisés : Iléon, côlon droit, côlon transverse, côlon gauche et le rectum. L'existence d'ulcérations superficielles et/ou creusantes qui sont cotées de 0, 6 ou 12 points, et la surface des lésions et des ulcérations sur chacun des segments qui est mesurée par une échelle visuelle analogique cotée entre 0 et 10.

Le score total est ensuite divisé par le nombre de segments explorés.

Enfin, l'existence d'une ou plusieurs sténoses, qu'elle(s) soit(en)t ulcérée(s) ou non, est rajoutée afin d'obtenir le score total.

Le CDEIS total est donc compris entre 0 et 44 points, le score le plus élevé correspondant aux lésions endoscopiques les plus graves et les plus sévères.

À partir des données complémentaires recueillies également prospectivement, le GETAID a proposé plus récemment des valeurs seuils définissant la rémission endoscopique (CDEIS < 6), la rémission complète endoscopique (CDEIS < 4) et la réponse endoscopique par la baisse du CDEIS supérieur à 5 points. (27)

Les points négatifs de ce score sont les variations inter-observateurs et la concentration sur la présence d'ulcères. (10)

### ❖ Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease (SESCD)

**Tableau 2: Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease (SESCD(28))**

	Iléon	Côlon droit	Transverse	Côlon gauche	Rectum	Total
Taille des ulcérations (0-3)						
Surface ulcérée (0-3)						
Surface lésée (0-3)						
Sténose (0-3)						
<i>Cotation</i>						
<b>Variable</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>		
Taille des ulcérations	Aucune	U aphtoïdes (0,1-0,5 cm)	U larges (0,5-2 cm)	U très larges (> 2 cm)		
Surface ulcérée	Aucune	< 10 %	10-30 %	> 30 %		
Surface lésée	Aucune	< 50 %	50-75 %	> 75 %		
Présence de sténose	Aucune	Unique et franchissable	Multiplés et franchissable	Infranchissable		
U : ulcérations.						

À l'instar du CDEIS, ce score est plus simple et prend en compte : la taille des ulcérations, la surface ulcérée, la surface lésée et la présence de sténose. En revanche, l'existence d'ulcérations profondes n'est pas retenue.

## ❖ Le score de Rutgeerts (prédit le risque de récurrence post opératoire)

Tableau 3: Score de Rutgeerts et al (93)

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	

Le score de sévérité endoscopique de récurrence post-opératoire de la MC. Ce score qui varie de 0 à 4, mesure la gravité et l'étendue des ulcérations, d'autres lésions muqueuses au niveau de l'anastomose iléocolique et plus haut dans l'iléon. Ce score s'est avéré être le meilleur prédicteur de risque de récurrence clinique post-opératoire dans les 5 ans. Depuis, le score a été utilisé dans la plupart des essais qui porte sur le maintien de la rémission chirurgicale. (3)

### I.3.2. Evaluation de la CM dans la rectocolite hémorragique :

#### ❖ Le score de Mayo:

Le score le plus utilisé pour l'évaluation de la CME dans la RCH est le **sous score endoscopique du score Mayo** qui évalue la sévérité de la poussée de la RCH en associant des données cliniques : La fréquence des selles, la présence de sang et l'appréciation globale, à des données endoscopiques. Ce score n'est toujours pas valide à ce jour.

**Tableau 4: Score de Mayo**

		Score
Fréquences selles	Normale	0
	1 à 2 > nb habituel	1
	3 à 4 > nb habituel	2
	5 ou plus au nb habituel	3
Sang dans les selles	Absent	0
	< 50 %	1
	> 50 % — évacuation sang pur	2
Rectosigmoïdoscopie (sous-score endoscopique)	Normale	0
	Anomalies légères (érythème, diminution vascularisation, légère fragilité)	1
	Anomalies modérées (érythème franc, vascularisation non visible, fragilité, érosions)	2
	Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)	3
Appréciation globale	Quiescente	0
	Activité légère	1
	Activité modérée	2
	Maladie sévère	3

Ce score endoscopique est gradé d'intensité croissante de 0 à 3.

La limite de ce score réside dans la grande variabilité liée à l'observateur. Une autre limite importante et majeure du sous score endoscopique Mayo est l'absence de prise en compte des signes endoscopiques de gravité de la RCH tels que les ulcérations profondes mettant à nu la musculuse, les décollements muqueux et les ulcérations muqueuses en puits.

#### ❖ **Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)**

Le score d'activité de la RCH, l'**Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)** est le seul qui a été validé. Il prend en compte l'aspect de la trame vasculaire, l'existence d'un saignement, d'érosion ou d'ulcération.

**Tableau 5: Score UCEIS : Ulcerative Colitis Endoscopic Index Score (94)**

Item	Aspect	Score
Trame vasculaire	Normal	0
	Diminution	1
	Disparition	2
Saignement	Absent	0
	Points ou stries coagulées, lavables	1
	Sang frais luminal peu abondant	2
	Sang frais luminal abondant et/ou Saignement spontané	3
Erosions et ulcérations	Absentes	0
	< 5 mm, superficielles	1
	> 5 mm, enduit fibrineux	2
	Creusantes	3
<b>Total</b>		<b>0 - 8</b>

Des études ont démontré que le score UCEIS est un outil reproductible et fiable qui permet de mesurer l'activité de la maladie endoscopique de la RCH d'une façon standardisée et qui a l'avantage de donner des résultats objectifs susceptibles d'être comparés avec ceux obtenus au cours des endoscopies ultérieures.

### **I.3.3. Perspectives d'avenir :**

L'intérêt de l'obtention d'une cicatrisation muqueuse semble majeur et sa vérification très utile pour le suivi des patients.

Cependant, en pratique clinique, les limites résident dans les caractères invasifs et coûteux des examens endoscopiques requis pour le contrôle de l'obtention de la cicatrisation muqueuse endoscopique. Il faut donc privilégier le développement d'autres moyens d'évaluation non endoscopique de l'activité de la maladie.

Ces derniers seront probablement intégrés au sein de scores composites, qui pourront allier des marqueurs biologiques inflammatoires sériques (CRP) (29) et/ou fécaux (lactoferrine, calprotectine) (30) et des examens morphologiques endoscopiques (vidéocapsule intestinale ou colique) et/ou radiologiques (entéro-IRM, colo-IRM, échographie).

Parmi ces derniers, la colo-IRM a prouvé son efficacité et a fait récemment l'objet d'une comparaison avec la coloscopie au cours de la MC. L'IRM permettait une bonne discrimination des lésions muqueuses entre œdème et ulcérations, ainsi le score des lésions radiologiques était très bien corrélé avec le CDEIS (31).

L'entéro-IRM a fait l'objet d'une comparaison avec les lésions histologiques présentes sur des pièces opératoires iléo-coliques de la MC, et a prouvé une excellente détection et classification des lésions inflammatoires. (32)

Ces résultats suggèrent que l'IRM pourrait permettre une évaluation non invasive de l'activité des MICI, mais rien n'est actuellement connu sur l'intérêt de cet examen à évaluer l'obtention et le suivi d'une cicatrisation muqueuse endoscopique.(4)

#### **I.4. Impact de la CM sur l'évolution de la maladie :**

La cicatrisation muqueuse est un objectif de plus en plus prégnant dans la prise en charge des patients atteints de MICI, car son obtention est corrélée à une amélioration de l'histoire naturelle des MICI.

Elle avait été observée avec les dérivés salicylés dans la RCH avant l'avènement des biothérapies, mais n'avait fait l'objet que de peu d'études et n'avait jamais été validée comme un objectif principal et obligatoire à atteindre. C'est avec l'arrivée des biothérapies et des premières perfusions d'Infliximab que l'on a pu observer une cicatrisation muqueuse endoscopique, et c'est depuis que les études se sont intéressées à son impact sur l'évolution des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

La CM permet de modifier l'histoire naturelle de la maladie en diminuant le nombre de poussées, le recours à la chirurgie ou aux hospitalisations et améliore la qualité de vie des patients. (4)

De nombreux essais randomisés, de cohortes rétrospectives ou en population, ont démontré un meilleur pronostic à court et à moyen terme dans la MC une fois la CME obtenue.

Dans le suivi de l'essai prospectif « step-up / top-down », qui comparait une attitude thérapeutique agressive comprenant un anti-TNF alpha d'emblée à l'attitude progressive classique avec corticothérapie, puis immunosuppresseur, puis anti-TNF alpha. Les auteurs montraient que 62 % des patients ont obtenu une CM à 2 ans, défini par un score SES-CD nul, et restaient en rémission clinique à 4 ans sans corticoïdes et sans anti-TNF versus 18 % des patients qui gardaient des lésions endoscopiques à 2 ans (SES-CD entre 1 et 9 ; p= 0,03)(4).

Une méta-analyse a montré des résultats similaires dans la RCH, ce qui a permis d'associer la CME à une rémission clinique persistante (OR= 2,80, IC 95 % [1,91, 4,10]). (6)

D'autres études ont montré que les patients atteints de MC et qui obtenaient une cicatrisation muqueuse endoscopique complète définie par un CDEIS = 0 avaient un risque d'échec du traitement significativement plus faible, y compris les hospitalisations et chirurgies liées à la MC, par rapport à ceux avec une CME partielle définie par un CDEIS entre 0 et 4. Comme pour la colite ulcéreuse, une guérison endoscopique plus profonde s'avère nécessaire pour modifier l'évolution de la maladie dans la MC. (33)

L'inflammation muqueuse chronique est corrélée au risque de dysplasie de cancer colique et intestinal. Ceci a pu être évalué chez 204 patients atteints de la RCH avec un risque relatif de 2,5 en cas d'inflammation endoscopique. Une méta-analyse regroupant 6 études et 1 443 patients rapporte un risque relatif de survenue d'une néoplasie colique de 3,5 chez des patients ayant une RCH activement endoscopique comparée à un groupe de patients ayant une CM. (6)

## **I.5. Anti-TNF alpha et leurs effets sur la CM :**

### **I.5.1. Généralités sur les Anti-TNF $\alpha$ :**

Le facteur  $\alpha$  de nécrose tumorale (TNF  $\alpha$ ) est une cytokine pro-inflammatoire produite en excès par deux types cellulaires retrouvés au niveau de la lamina propria de la muqueuse pathologique : les macrophages et les lymphocytes T.

Son activité biologique se traduit par une induction de cytokines pro - inflammatoires (IL-1 et IL-6), une augmentation de la migration des leucocytes, une inhibition des cytokines anti-inflammatoires et une activité accrue des neutrophiles et des éosinophiles. Il induit par ailleurs une augmentation de la perméabilité de l'épithélium ce qui renforce la présentation d'antigènes et perpétue la réaction inflammatoire (34).

L'efficacité du traitement à base d'Ac anti-TNF  $\alpha$  est révélée par plusieurs données biologiques endoscopiques et cliniques : la diminution importante du taux de protéine C réactive, marqueur sérique du processus inflammatoire et la réduction du nombre de cellules exprimant les marqueurs de l'inflammation dans le tube digestif, y compris une baisse significative de l'expression du TNF  $\alpha$ . Cliniquement, l'examen endoscopique montre une cicatrisation de la muqueuse intestinale, corrélée avec une diminution des manifestations digestives et extradigestives. (35)

**➔ Bilan pré-thérapeutique avant de débiter les anti-TNF  $\alpha$  :**

Un bilan à la recherche de :

- Tuberculose : Interrogatoire détaillé du patient permettant d'évaluer le risque de tuberculose latente ou active avec réalisation d'une IDR ou d'un test Quantiferons®, ainsi qu'une radiographie pulmonaire,
- Foyer infectieux : dentaire, ORL, urinaire, digestif (abcès en cas de fistule), d'infection récurrente (en particulier de surinfection de BPCO, d'herpès génital, ...),
- Insuffisance respiratoire (pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère),
- Insuffisance cardiaque (dyspnée d'effort),

- Antécédent personnel ou familial de cancer ou de lymphome,
- Antécédent de sclérose en plaques, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante,
- Antécédent d'affection pré-néoplasique (verruques, nævi, infection à HPV chez la femme, polypose, BPCO, œsophagite),
- Polypose, BPCO, œsophagite),
- Antécédent d'affection auto-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite),
- Vaccination récente avec un vaccin vivant (fièvre jaune, BCG),
- Grossesse, désir de grossesse. (36)

**➔ Contre-indications des anti-TNF  $\alpha$  :**

- Une tuberculose active,
- Une infection sévère ou la notion d'infections opportunistes,
- Une insuffisance cardiaque modérée ou sévère (classe III ou IV NYHA),
- Une hypersensibilité au produit ou aux protéines murines,
- Une maladie neurologique démyélinisante,
- Un lymphome ou de tumeur maligne datant de moins de cinq ans,
- Grossesse et allaitement (préconisation d'une contraception pendant six mois après la dernière injection),
- Les vaccins vivants. (37)

a) **Infliximab** :

L’Infliximab fut le premier anti-TNF $\alpha$  utilisé dans le traitement des MICI. Il s’agit d’un Anticorps monoclonal chimérique recombinant, ayant une fraction constante (Fc), d’une IgG1 humaine (75%) associé à une partie variable (Fab) d’un anticorps anti-TNF $\alpha$  murin (25%). (13)

❖ **Protocole d’administration et posologie** :

L’Infliximab n’est disponible qu’en milieu hospitalier. Il se présente sous la forme d’une poudre à diluer pour perfusion en intraveineuse (IV).

Le traitement est initié à 5 mg/kg en perfusion IV pendant deux heures, suivi d’une perfusion supplémentaire de 5 mg/kg deux semaines après la première. La non-réponse après deux doses, évaluée six semaines suivant la première perfusion, conditionne l’arrêt du traitement.

La poursuite du traitement en cas de réponse se compose d’une perfusion d’entretien de 5 mg/kg à la semaine 6 après la dose initiale, suivie de perfusions toutes les 8 semaines ou une ré-administration seulement lors de la réapparition des symptômes. Le traitement n’est réévalué qu’après l’administration de trois doses dans la forme fistulisée de la maladie de Crohn ou dans la rectocolite hémorragique. (35)

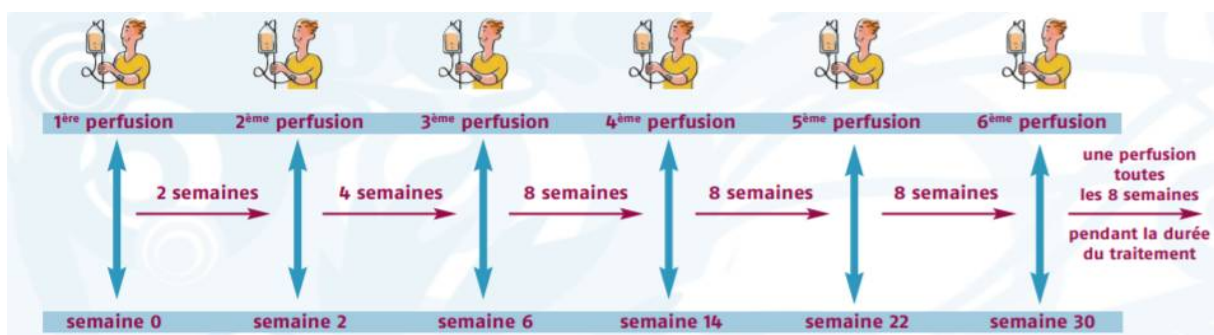


Figure 1: Rythme des perfusions Rémicade sur 7 mois (38)

### ❖ **Indications :**

- Les adultes ayant une poussée modérée à sévère de la **maladie de Crohn**, non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes ou d'un immunosuppresseur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués,

- Les malades ayant une fistule, compliquant la **maladie de Crohn**, lorsque les traitements habituels (antibiotiques, drainage chirurgical, immunosuppresseurs) ne sont pas suffisants, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués,

- Les malades ayant une poussée modérée ou sévère de **rectocolite hémorragique**, en dépit d'un traitement par corticoïdes et par immunosuppresseurs, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués,

- Les enfants ayant une poussée sévère de **maladie de Crohn**, non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes, d'un immunosuppresseur et d'un traitement nutritionnel, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués,

- Les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, ayant une poussée sévère de **rectocolite hémorragique** et qui n'ont pas répondu à un traitement approprié comprenant les corticoïdes et les immunosuppresseurs ou chez lesquels ce traitement a été mal toléré. (39)

### ❖ **Effets secondaires :**

- L'immunisation à l'Infliximab est à l'origine, soit des réactions allergiques au produit, soit d'une baisse de son efficacité. L'administration concomitante des médicaments immunosuppresseurs en association avec

l'infliximab COMBITHÉRAPIE diminue ce risque d'immunisation et augmente l'efficacité du traitement. (40) (41)

- Les manifestations allergiques surviennent le plus souvent pendant la perfusion du produit ou dans les heures qui suivent. Ils peuvent aller d'une gêne respiratoire, d'une sensation de malaise, d'une fièvre, une éruption sur la peau jusqu'au choc anaphylactique. (42, 43)

Plus rarement, des réactions d'allergie retardée peuvent survenir quelques jours après la perfusion : fièvre, douleurs articulaires ou musculaires.

- Infections : l'effet indésirable le plus fréquent :

- La tuberculose qui peut se réactiver chez des patients ayant une infection latente, non traitée.
- Infections virales (grippe, herpès, réactivation de VHB), bactériennes (sepsis, abcès, méningite, infections opportunistes, infections urinaires) ou fongiques (candidoses). (44, 45)

- Des éruptions cutanées qui ressemblent à de l'eczéma ou à du psoriasis.

- Des céphalées passagères qui peuvent nécessiter la prise ponctuelle des traitements antalgiques.

- Des études ont révélé que l'utilisation de l'Infliximab à dose élevée (10 mg/kg), s'est accompagnée d'aggravation d'insuffisances cardiaques. En revanche, aux doses à présent recommandées, il n'y a pas d'augmentation significative de l'incidence des défaillances cardiaques. (46)

- Des insuffisances hépatiques aiguës, des hépatites sévères, des syndromes cholestatiques.

- Manifestations auto-immunes :

- Une augmentation de l'incidence de pathologies démyélinisantes. (47, 48)
- Le lupus induit mais rare. (49)
- Quelques cas de vascularite du système nerveux central.

- Atteintes hématologiques : Thrombocytopénie, aplasie médullaire, pancytopénie ont rapporté au cours des essais cliniques.

- Néoplasies : Compte tenu des données actuelles, l'utilisation d'anti-TNF chez les patients atteints de MICI ne semble pas augmenter l'incidence de cancer et en particulier, de syndrome lymphoprolifératif. (50)

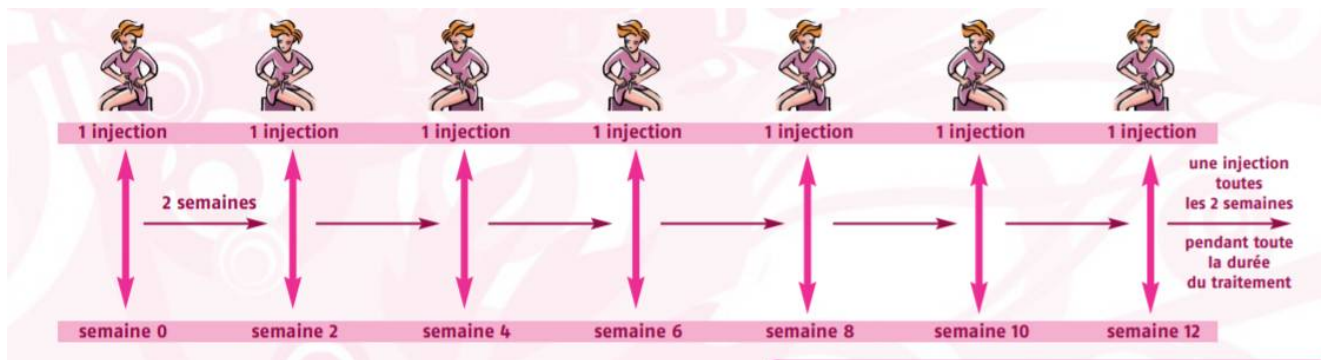
#### **b) Adalimumab :**

Adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant, ayant l'avantage d'être administré en ambulatoire.

#### **❖ Schéma thérapeutique et posologies :**

- La posologie varie d'une pathologie à une autre et d'un adulte à un enfant.
- La phase d'induction :
  - Dans la MC, elle se compose d'une dose de 80 mg à la semaine 0, puis de 40 mg à la semaine 2. Si nécessaire, cette dose peut être doublée 160 mg à la semaine 0 suivie d'une dose de 80 mg à la semaine 2.
  - Dans la RCH, le schéma des injections débute directement à la dose de 160 mg.

- En phase d'entretien de ces deux pathologies, il est administré une dose de 40 mg toutes les deux semaines en injection sous-cutanée. Cette fréquence d'administration est réduite à une semaine pour les patients chez qui la réponse au traitement est transitoirement diminuée. Le traitement est interrompu en cas de non-réponse au-delà de 8 semaines. (35)



**Figure 2 : Rythme d'administration Humira**

- Pour les enfants et adolescents d'un poids inférieur à 40 kg, la phase d'induction se compose d'une dose de 40 mg à la semaine 0, puis de 20 mg à la semaine 2. Si une réponse plus rapide est nécessaire, la dose est doublée à 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2. En phase d'entretien, il est injecté une dose de 20 mg toutes les deux semaines, voire toutes les semaines, si la réponse clinique s'avère insuffisante.

- Chez les enfants et adolescents d'au moins 40 kg, le traitement d'entretien est directement initié à la dose de 80 mg semaine 0, puis de 40 mg à la semaine 2. Selon la réponse clinique, la dose peut être doublée. En phase d'entretien, une dose de 40 mg est injectée toutes les deux semaines, voire toutes les semaines si la réponse clinique est jugée insuffisante. Le traitement est reconsidéré à la semaine 12 en cas de non-réponse.

### ❖ **Indications :**

Chez les patients adultes :

- En cas de poussée modérée à sévère de maladie de Crohn, en dépit de l'utilisation des corticoïdes et/ou d'un immunosuppresseur (ou en cas d'impossibilité de recourir à ces médicaments du fait d'effets secondaires),

- En cas de poussée de maladie de Crohn survenant chez un malade antérieurement traité avec succès par infliximab, lorsque ce traitement est devenu inefficace ou mal supporté.

- En cas de poussée modérée ou sévère de rectocolite hémorragique, en dépit d'un traitement par corticoïdes et par immunosuppresseur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans :

- En cas de poussée modérée à sévère de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes, d'un immunosuppresseur et d'un traitement nutritionnel, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. (51)

### ❖ **Effets indésirables :**

Les effets indésirables de l'Adalimumab sont similaires à ceux de l'Infliximab. Les plus fréquents sont :

- Les infections (rhinopharyngites, infections des voies respiratoires hautes, sinusites),
- Les réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement),

- Les céphalées et les douleurs musculosquelettiques,
- Le développement d'anticorps anti-Adalimumab.

**c) Le Golimumab :**

Le Golimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 Kappa recombinant, qui a obtenu en juin 2014 une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prise en charge de la RCH en France.

Utilisé sous forme injectable ou sous forme de stylo.

Il est administré à la dose de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2. La phase d'entretien se compose d'une dose de 50 mg (patients pesant moins de 80 kg) ou 100 mg (patients pesant 80 kg ou plus) toutes les 4 semaines. La poursuite du traitement est reconsidérée en cas de non-réponse après 4 doses.  
(35)

Le Golimumab n'a pas fait l'objet d'études dans la maladie de Crohn justifiant l'absence d'AMM dans cette indication.

**d) Le Certolizumab :**

Le Certolizumab est un anticorps monoclonal qui agit en inhibant la protéine TNF  $\alpha$  au cours de la maladie de Crohn. Il n'a toujours pas eu d'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.), mais peut être indiqué dans certaines situations si le médecin le juge nécessaire et avec consentement du patient.

Le Certolizumab est réservé aux malades ayant une maladie de Crohn en poussée malgré l'utilisation de l'ensemble des traitements disponibles : corticoïdes, immunosuppresseurs, les deux autres anti-TNF que sont l'infliximab et l'Adalimumab.

Le Certolizumab est administré en sous cutanée est selon un schéma initial, dit d'induction, comprenant des injections aux semaines 0, 2 et 4. Les doses administrées sont à chaque fois de 400 mg. En cas de réponse au traitement d'induction, Il peut être poursuivi en traitement d'entretien par des injections régulières, toutes les quatre semaines. (52)

### **I.5.2. Effets des Anti-Tnf alpha sur la cicatrisation muqueuse :**

Les anti-TNF alpha ont démontré leur efficacité à obtenir une CME dans la MC et dans la RCH avec un niveau de preuve très élevé.

Dans la MC, les anti-TNF alpha ont été les premiers traitements à permettre une CME rapide. Un essai contrôlé randomisé publié en 1999, avait évalué chez 30 patients atteints de MC réfractaire, l'effet à court terme d'une seule perfusion d'infliximab (IFX) ou de placebo. (53)

À 4 semaines, 95 % des ulcérations recto-sigmoïdiennes et plus de 75 % des ulcérations de l'iléon, du côlon droit et du transverse, avaient disparu dans le groupe infliximab.

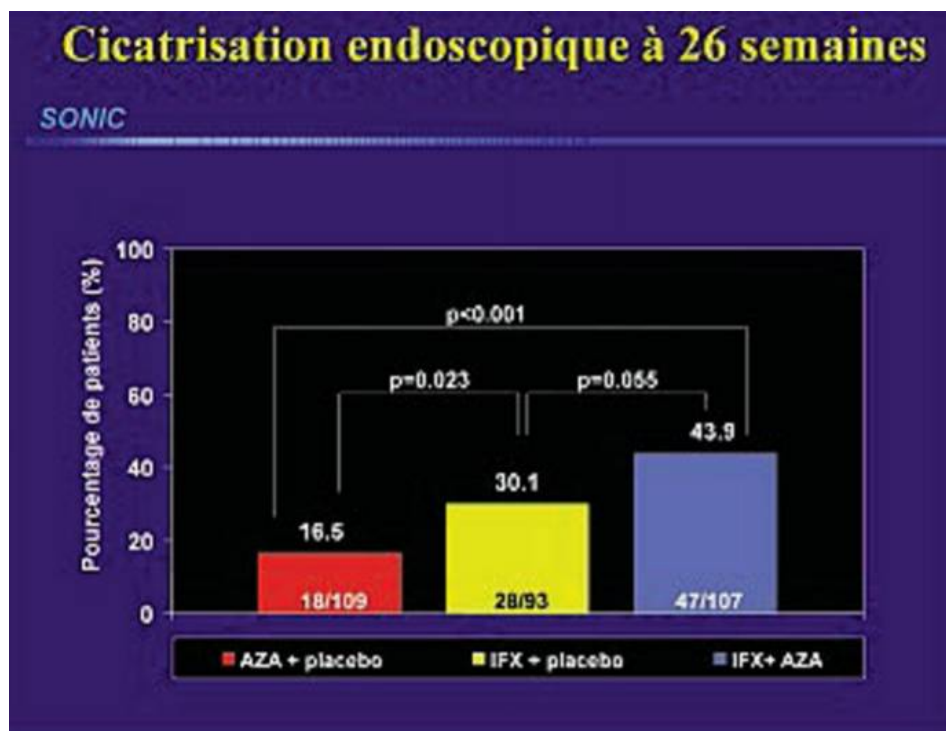
Dans l'étude ACCENT1 évaluant l'efficacité de l'IFX à la phase d'entretien, le taux de la cicatrisation muqueuse endoscopique complète était significativement plus élevé chez les malades traités en entretien toutes les 8 semaines par rapport aux malades traités de façon épisodique (50 % versus 7 %,  $p = 0,007$ ). (54)

L'essai SONIC a confirmé ces résultats sur l'effet « cicatrisant » de l'IFX. 508 patients atteints de maladie de Crohn active (CDAI entre 220 et 450), naïfs d'anti-TNF et d'immunosuppresseurs ont été randomisés en trois bras :

- Azathioprine (AZA) 2,5 mg/kg/ jour + perfusions placebo ( $n = 170$ ),

- Infliximab (IFX) 5 mg/kg en induction puis/8 semaines + placebo oral ( $n = 169$ ),
- Infliximab + azathioprine ( $n = 169$ ) [18].

La cicatrisation muqueuse endoscopique à 6 mois, définie par l'absence d'ulcération en endoscopie, était observée chez 44 % des patients avec l'association IFX + AZA, 30 % avec IFX seul et 17 % avec l'AZA seul. (55)



**Figure 3: Essai SONIC. Cicatrisation muqueuse endoscopique à 26 semaines, d'après Colombel et al.(55)**

L'efficacité de l'IFX dans la RCH a été également démontrée, notamment par les essais ACT1 et ACT2 avec des taux de cicatrisation endoscopique (définie par un score de Mayo endoscopique  $\leq 1$ ) de 60 % à 8 semaines, 50 % à 30 semaines et 46 % à 54 semaines. (56)



---

***MATERIELS  
ET METHODES***

---



## II. MATERIELS ET METHODES

### II.1. Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique menée entre le mois Janvier 2016 et Novembre 2020 au service d'hépatogastroentérologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V. Dans cette étude, nous avons inclus les patients suivis pour MICI (Maladie de Crohn et Rectocolite Hémorragique) et qui sont mis sous anti-TNF alpha (Infliximab / Adalimumab) en monothérapie ou en association à un traitement immunosuppresseur (Azathioprine), possédant une coloscopie, avant d'instaurer le traitement et une autre de contrôle à 1 an. Si le patient possède plusieurs coloscopies avant l'instauration du traitement anti-Tnf Alpha, on tient compte de la plus récente.

Les données suivantes ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients :

- Les données démographiques :

- L'âge,
- Le sexe.

- Les données cliniques :

- Type de MICI,
- L'âge de début de la maladie,
- Antécédents de corticothérapie intraveineuse,
- La combothérapie : l'association d'un immunosuppresseur au traitement par anti-TNF alpha.

- La sévérité de la poussée à l'admission : en se basant pour la maladie de Crohn sur le score de Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ou score de Best et on a choisi de définir une maladie non sévère par un score inférieur à 220 et une maladie sévère par un score supérieur à 220. Pour la RCH, on s'est basé sur les critères d'oxford modifiés. Une poussée sévère était définie par la présence de plus de 5 selles par jour avec au moins un des critères suivants : Rectorragies importantes, Température supérieure à 37,5, Pouls supérieur à 90/min, Hémoglobine < 10,5 g/dl et une Vitesse de Sédimentation > 30mm la 1<sup>ère</sup> heure, associés à une Albuminémie inférieure à 35g/l.

- Les données biologiques :

- CRP,
- Hémoglobine (Hb),
- Nombre de leucocyte (GB),
- Albuminémie (Alb).

Avant l'initiation du traitement et à 1 an lors de la coloscopie de contrôle.

- Calprotectine fécale

A un an lors du contrôle.

- Les données endoscopiques :

- La cicatrisation muqueuse endoscopique après traitement, en comparant les données de la coloscopie initiale à celle après 1 an.

L'évaluation de la cicatrisation muqueuse pour la maladie de Crohn s'est basée sur **Le Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease (SESCD)** et pour la Rectocolite hémorragique **sur le sous score endoscopique du score Mayo**. Dans les deux groupes, on a considéré comme cicatrisation muqueuse endoscopique l'absence des ulcérations lors de la coloscopie de contrôle.

## **II.2. Schéma thérapeutique :**

Les perfusions d'infliximab ont été administrées en utilisant une dose de 5 mg / kg de poids corporel par voie intraveineuse pendant 2 heures aux semaines 0, 2, 6 pour la phase d'induction et ensuite toutes les 8 semaines pour le traitement d'entretien.

L'Adalimumab a été injecté à une dose de charge de 160 mg, puis 80 mg et ensuite 40 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines.

Pour les patients bénéficiant d'une combothérapie, les thiopurines ont été administrées à la dose complète (Azathioprine 2,0–2,5 mg / kg, Mercaptopurine 1,0–1,5 mg / kg) dès le début du traitement.

## **II.3. Procédures de suivi :**

Les patients ont été hospitalisés pour un bilan initial de la maladie ainsi que pour l'instauration du traitement. Les patients sous Infliximab sont hospitalisés à chaque cure et un bilan biologique était demandé avant d'administrer le médicament. Les patients sous Adalimumab sont suivis en consultation. Chez tous les patients, des contrôles réguliers sont faits pour juger de l'efficacité, de la tolérance et de l'adhérence au traitement. Une coloscopie a été demandée après un an de début de la biothérapie.

## **II.4. L'analyse statistique :**

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel SPSS20 en tenant compte des différentes variables : l'âge, le sexe, le type de MICI, l'âge de début de la maladie, les antécédents de corticothérapie, l'utilisation de combothérapie, la sévérité de la poussée à l'admission, les données biologiques à l'inclusion et à un an et l'obtention ou non d'une cicatrisation muqueuse.

Les variables quantitatives à distribution normale sont exprimées en moyenne et écart type, les variables quantitatives à distribution anormale sont exprimées en médiane et quartiles, et les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentage.

Lors de la comparaison des paramètres biologiques entre l'inclusion et le contrôle endoscopique, le test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé, étant donné que la taille des échantillons était inférieure à 30.

L'étude des facteurs associés à la cicatrisation muqueuse a fait appel au test de régression logistique binaire en analyse univariée et multivariée.



---

# ***RESULTATS***

---



### III. RESULTATS

#### III.1. Statistiques descriptives :

Parmi 60 patients suivis pour MICI et qui sont sous anti-TNF alpha au service de Gastro-entérologie I de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat. 43 patients ont été inclus dans l'étude.

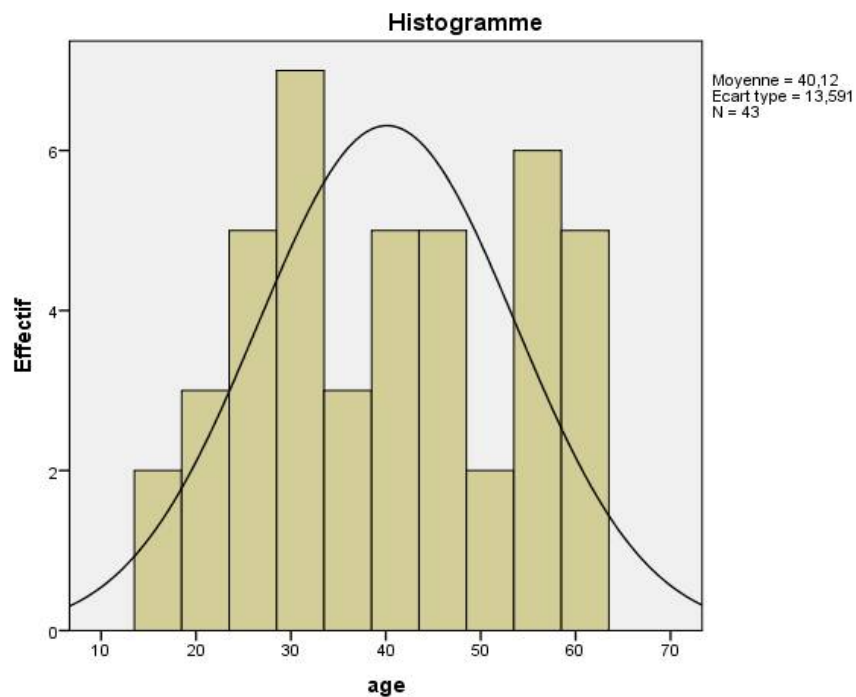
##### III.1.1. Données démographiques :

###### III.1.1.1. L'âge des patients :

###### A) Age global des patients :

43 patients ont été inclus dans l'étude, l'âge moyen était de 40.12 ans avec un écart type de 13.59, et des extrêmes allant de 16 ans à 62 ans.

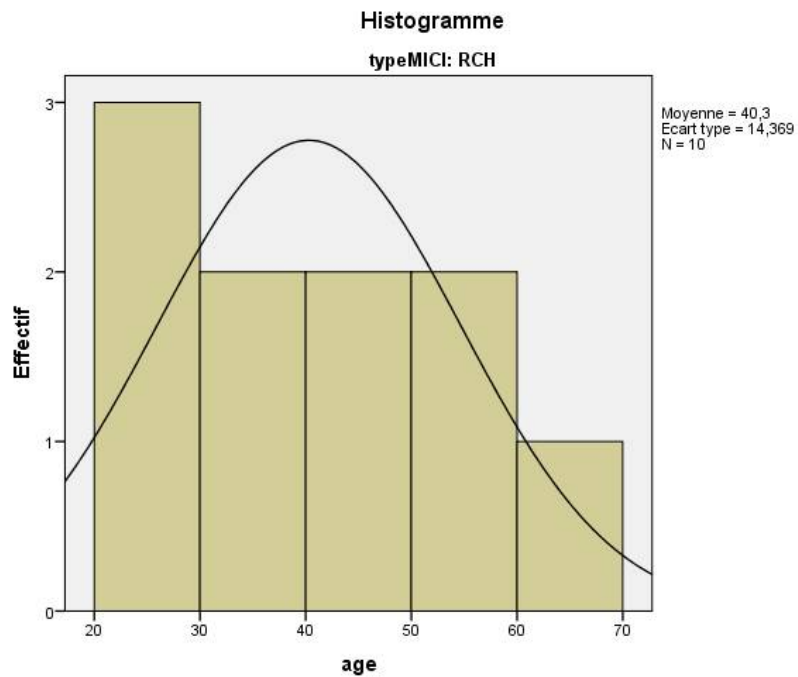
L'histogramme suivant montre la répartition des cas selon les tranches d'âge.



## B) Age selon le type de MICI :

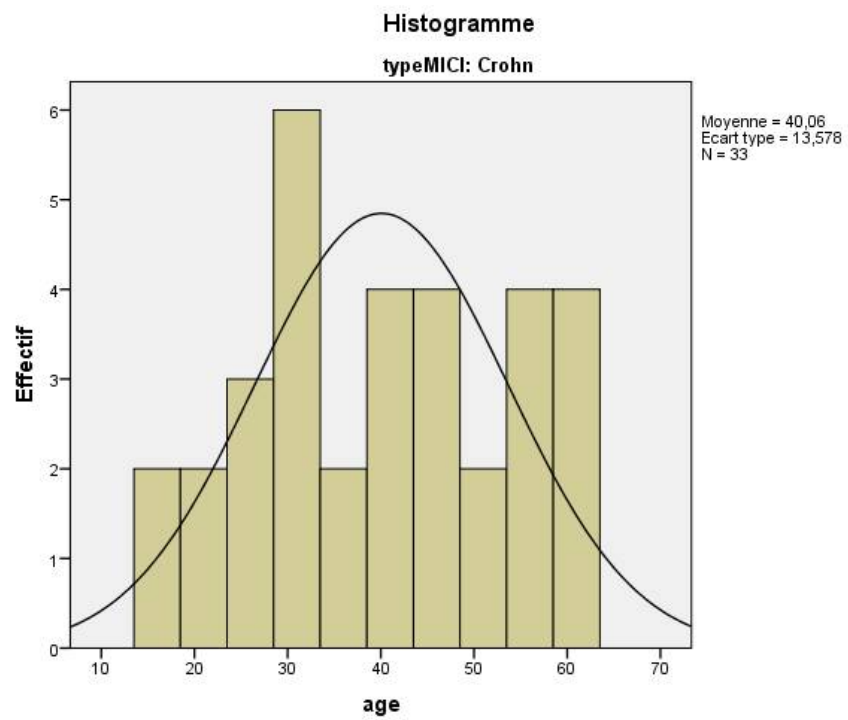
### ❖ Groupe Rectocolite hémorragique :

Le nombre des patients atteints de RCH est de 10 soit 23.26%, l'âge moyen des patients est de 40.3 ans avec un écart type de +/- 14,369.



❖ **Groupe Maladie de Crohn :**

Le nombre des patients atteints de RCH est de 33 soit 76.74%, l'âge moyen des patients est de 40.06 ans avec un écart type de +/- 13,57.



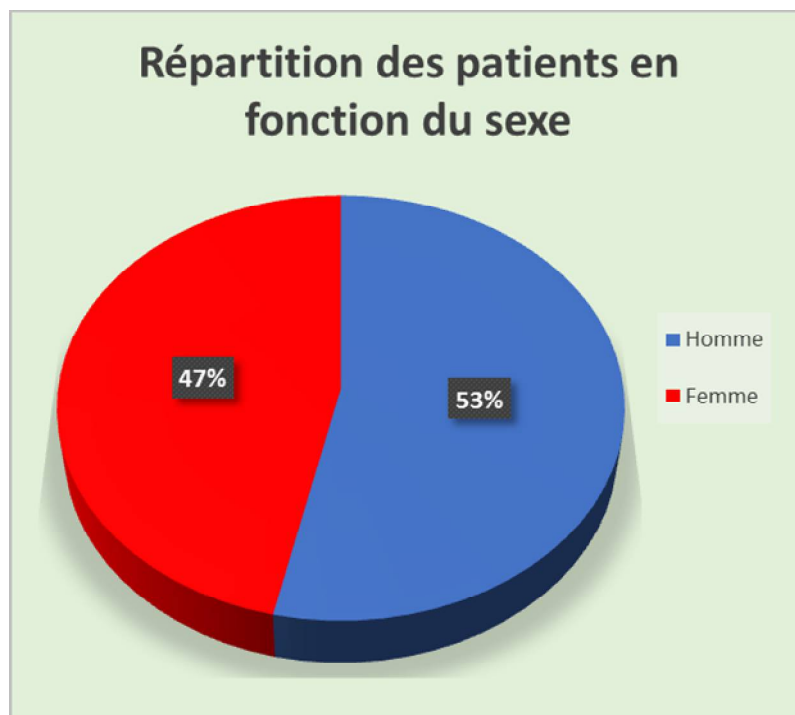
### III.1.1.2. Le sexe :

#### A) Le sexe global des patients :

On note que le MICI dans notre série sont répartis comme suit :

- 20 femmes, soit 46,50 %
- 23 hommes, soit 53,50 %
- Une sex-ratio de 1,15 % (20 ♀ pour 23 ♂)

Sexe	Effectifs	Pourcentage
Homme	23	53,50%
Femme	20	46,50%
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100%</b>



## B) Le sexe selon le type de MICI :

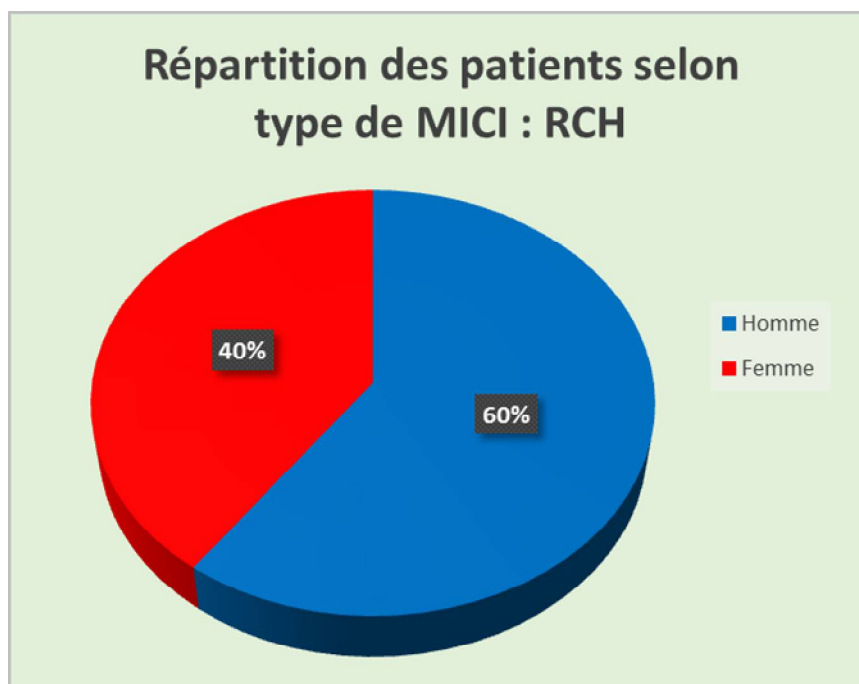
### ❖ Groupe Rectocolite hémorragique :

On note que les patients atteints de RCH dans notre série sont répartis comme suit :

- 4 femmes, soit 40,00 %
- 6 hommes, soit 60,00 %
- Une sex-ratio de 1,5 % (4 ♀ pour 6 ♂)

Sexe*	Effectifs	Pourcentage
Homme	6	60,00%
Femme	4	40,00%
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100%</b>

\*Type MICI = RCH



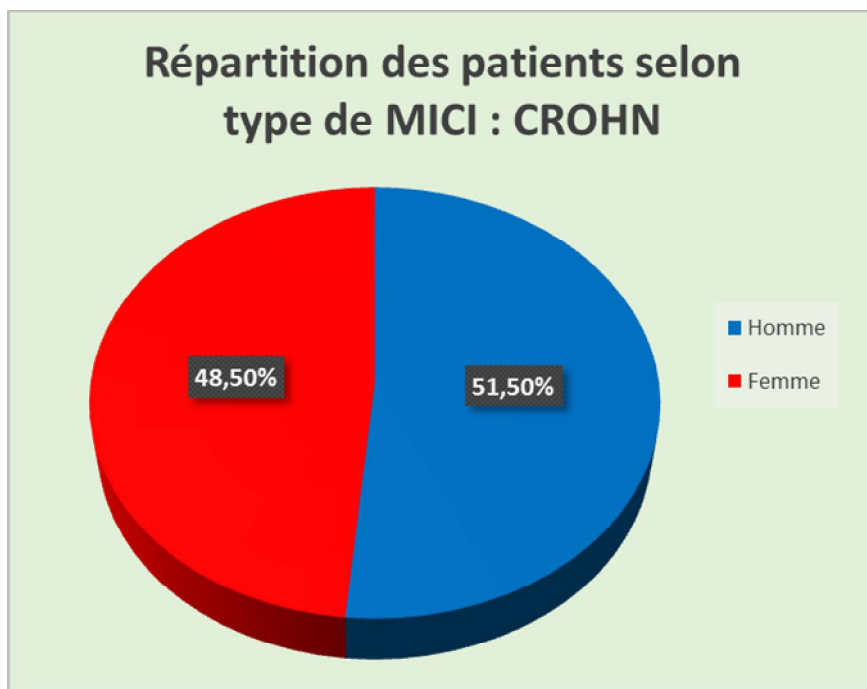
### ❖ Groupe Maladie de Crohn :

On note que les patients atteints de maladie de Crohn dans notre série sont répartis comme suit :

- 16 femmes, soit 48,50 %
- 17 hommes, soit 51,50 %
- Une sex-ratio de 1,06 % (16 ♀ pour 17 ♂)

Sexe*	Effectifs	Pourcentage
Homme	17	51,50%
Femme	16	48,50%
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>100%</b>

\*Type MICI = CROHN

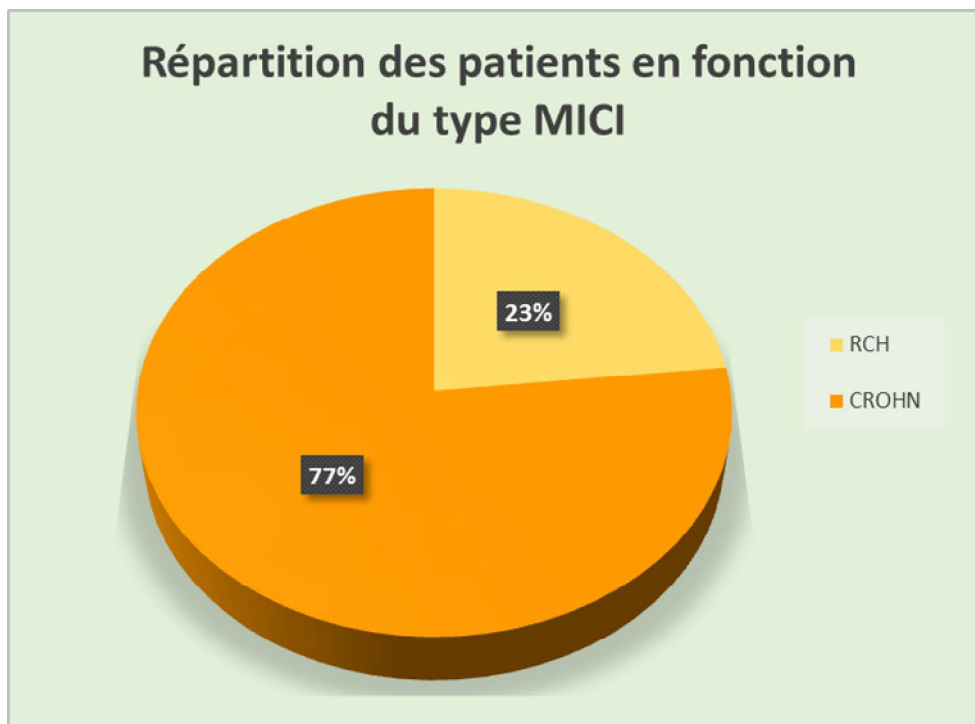


### III.1.2. Données Cliniques :

#### III.1.2.1. Type de MICI :

Dans notre série composée de 43 patients, nous avons 33 patients atteints de MC soit un taux de 76,7% et 10 patients atteints de rectocolite hémorragique soit un taux de 23,30%.

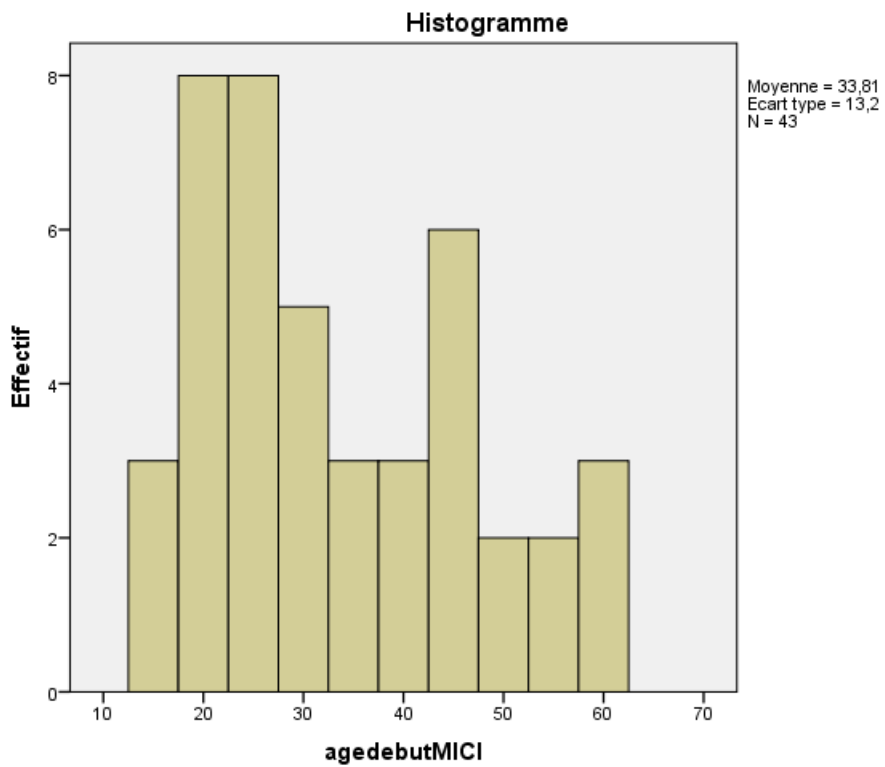
Type MICI	Effectifs	Pourcentage
RCH	10	23,30%
CROHN	33	76,70%
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100%</b>



### III.1.2.2. L'âge du début de la maladie :

#### A) Age global du début des MICI :

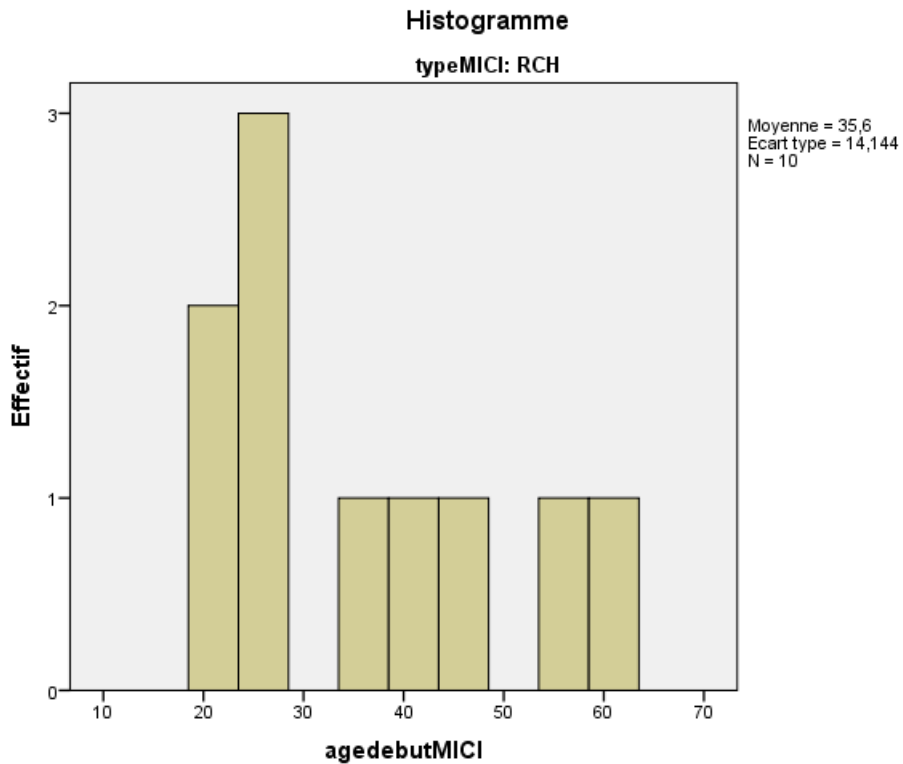
L'âge moyen de début de maladie était de 33,81 ans avec un écart type de +/- 13,20.



## B) L'âge de début de la maladie en fonction du type de MICI :

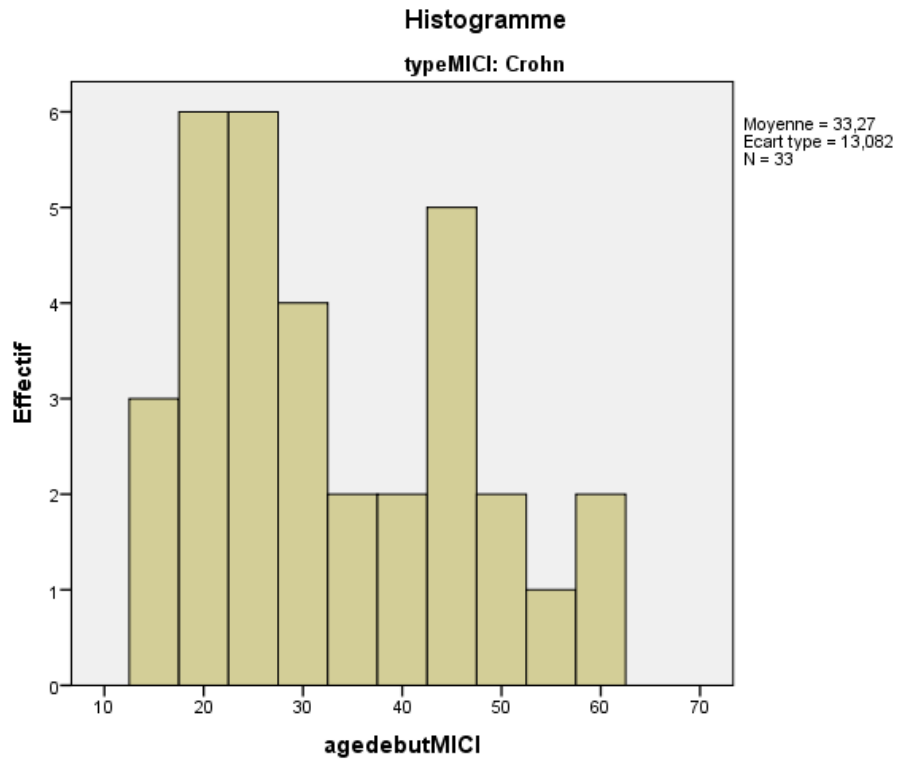
### ❖ Groupe de la Rectocolite hémorragique :

L'âge moyen de début de maladie était de 35,60 ans avec un écart type de +/- 14,14 et des extrêmes allant de 21 ans à 59 ans.



❖ Groupe de la Maladie de Crohn :

L'âge moyen de début de maladie était de 33,27 ans avec un écart type de +/- 13,08 et des extrêmes allant de 15 ans à 59 ans.



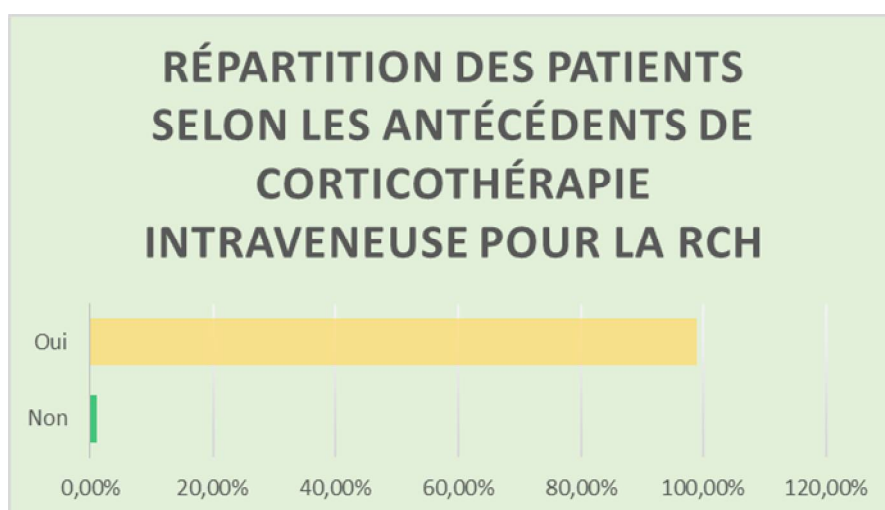
### III.1.2.3. Antécédents de corticothérapie intraveineuse :

#### ❖ Groupe de la Rectocolite hémorragique :

Tous les patients atteints de Rectocolite hémorragique ont des antécédents de corticothérapie intraveineuse.

ATCD de CO*	Effectifs	Pourcentage
Non	0	0%
Oui	10	100%
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100%</b>

\*Type MICI = RCH

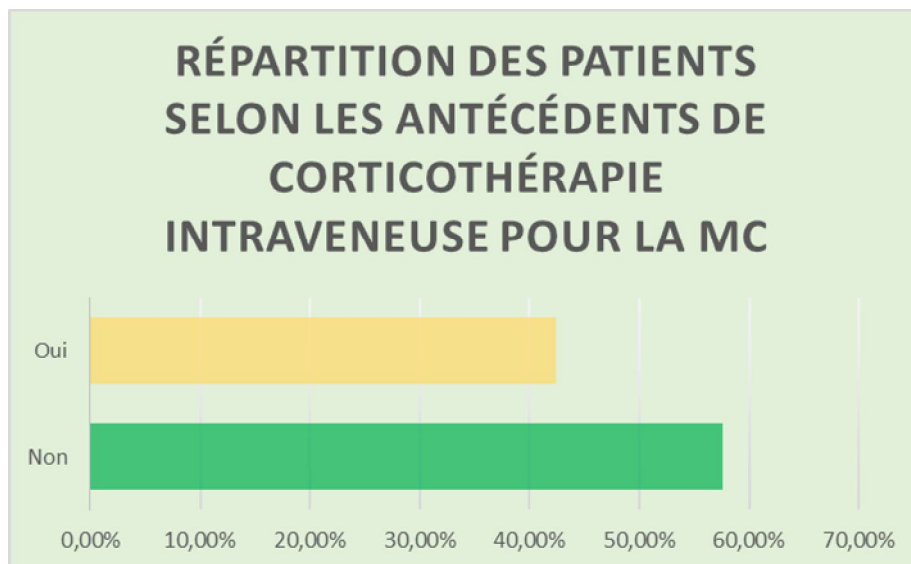


❖ **Groupe de la Maladie de Crohn :**

Le pourcentage des patients qui ont bénéficié mis d'une corticothérapie est de 42,4%, soit 14 patients sur 33.

ATCD de CO*	Effectifs	Pourcentage
Non	19	57,60%
Oui	14	42,40%
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>100%</b>

\*Type MICI = CROHN



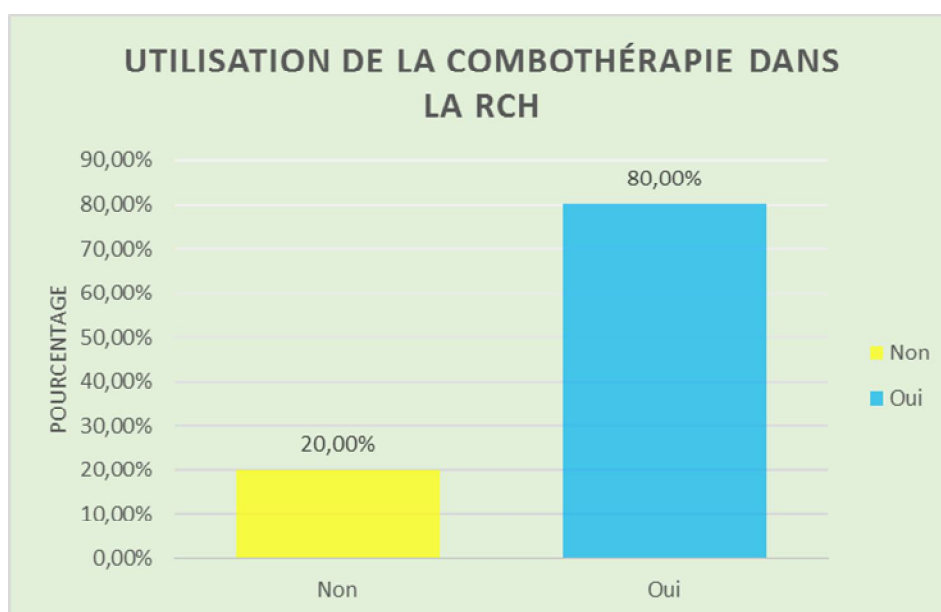
### III.1.2.4. La combothérapie :

#### ❖ Groupe de la Rectocolite hémorragique :

Le pourcentage des patients qui ont été mis sous combothérapie est de 80,00%, soit 8 patients sur 10 contre 2 malades sur 10 sous anti-TNF alpha seul soit 20% des patients.

Combothérapie*	Effectifs	Pourcentage
Non	2	20,00%
Oui	8	80,00%
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100%</b>

\*Type MICI = RCH

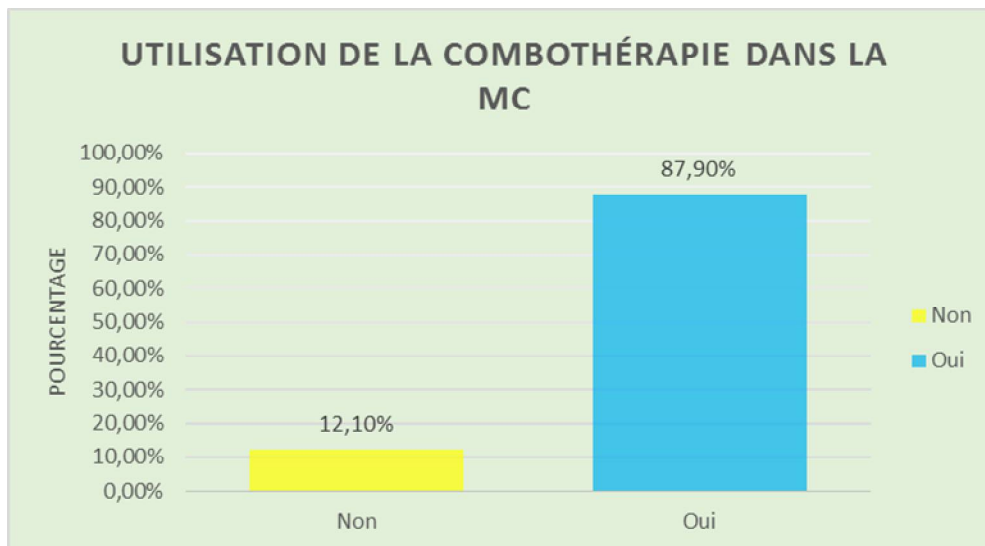


### ❖ Groupe de la Maladie de Crohn :

Le pourcentage des patients qui ont été mis sous combothérapie est de 87,90%, soit 29 patients sur 33 contre 4 malades sur 33 sous anti-TNF alpha seul soit 12,1 % des patients.

Combothérapie*	Effectifs	Pourcentage
Non	4	12,10%
Oui	29	87,90%
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>100%</b>

\*Type MICI = CROHN



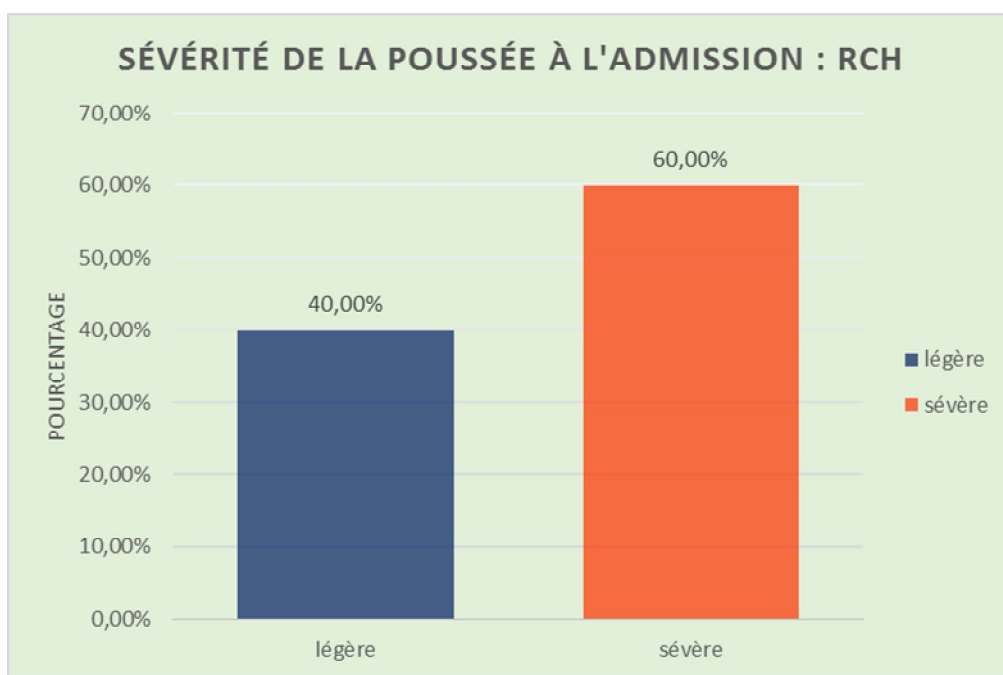
### III.1.2.5. La sévérité de la poussée à l'admission :

#### ❖ Groupe de la Rectocolite hémorragique :

La poussée de la RCH était jugée sévère à l'admission chez 60,00 % des malades soit 6 patients sur 10.

Sévérité	Effectifs	Pourcentage
Légère	4	40,00%
Sévère	6	60,00%
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100%</b>

\*Type MICI = RCH

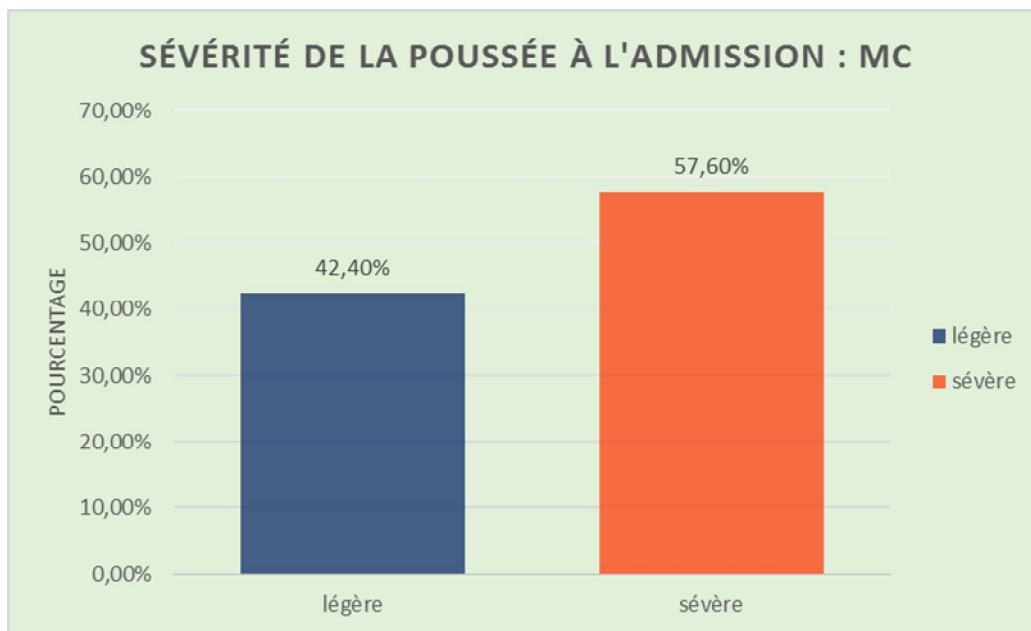


❖ **Groupe de la Maladie de Crohn :**

La poussée de la MC était jugée sévère à l'admission chez 57,60 % des malades soit 19 patients sur 33.

Sévérité	Effectifs	Pourcentage
Légère	14	42,40%
Sévère	19	57,60%
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>100%</b>

\*Type MICI = CROHN



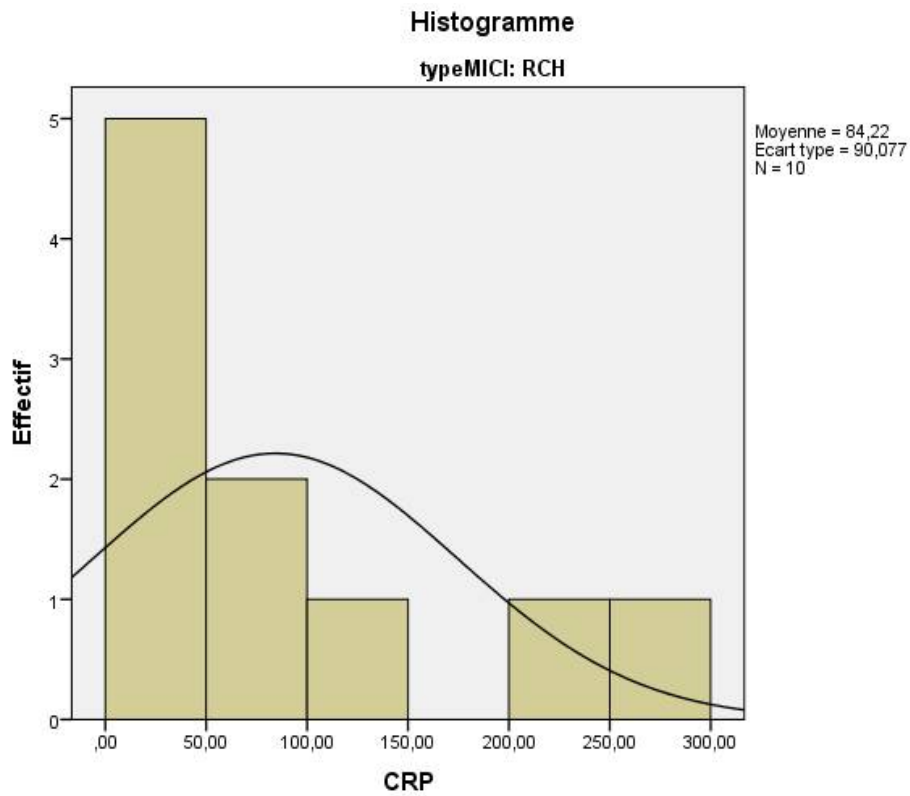
### III.1.3. Les données biologiques :

#### III.1.3.1. Les données biologiques à l'admission :

- La CRP :

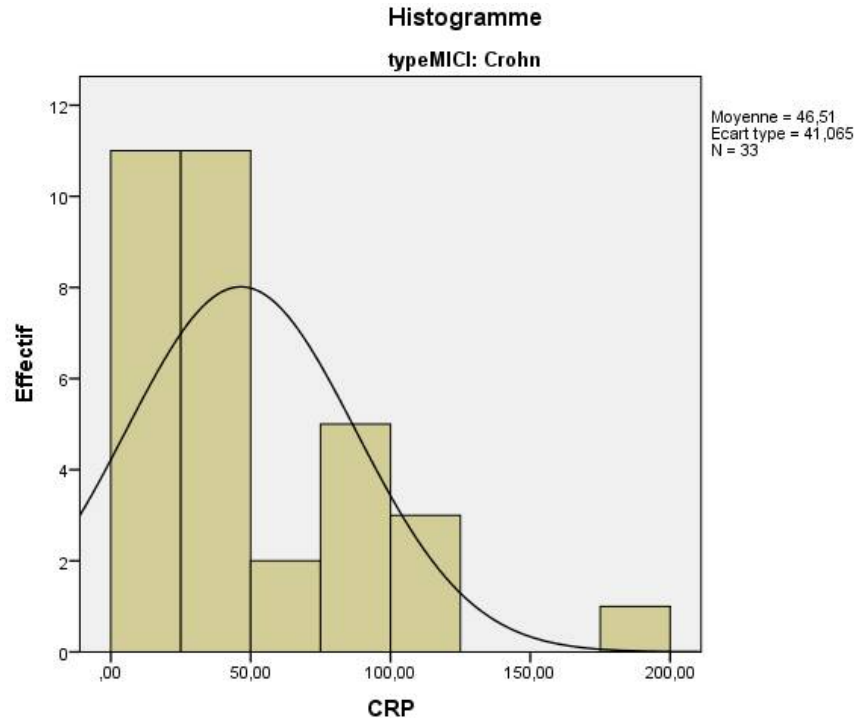
#### ❖ Groupe de la Rectocolite hémorragique :

Le taux moyen de la CRP était de 84,22 mg/l et un écart type de +/- 90,07 et des extrêmes allant de 2,4 mg/l à 271 mg/l.



❖ **Groupe de la Maladie de Crohn :**

Le taux moyen de la CRP était de 46,51 mg/l avec un écart type de +/- 41,06 et des extrêmes allant de 1 mg/l à 189,4 mg/l.



- **L'hémoglobine :**

❖ **Groupe de la Rectocolite hémorragique :**

Le taux moyen de l'Hb était de 11,04 g/dl, avec un écart type de +/- 2,59 et des extrêmes allant de 4,70 g/dl à 13,30 g/dl.

❖ **Groupe de la Maladie de Crohn :**

Le taux moyen de l'Hb était de 11,17 g/dl, avec un écart type de +/- 2,47 et des extrêmes allant de 6,10 g/dl à 15,50 g/dl.

**- Les Leucocytes :**

**❖ Groupe de la Rectocolite hémorragique :**

Le taux moyen des GB était de 10030,00 éléments/ mm<sup>3</sup>, avec un écart type de +/- 6368,15 et des extrêmes allant de 3600 éléments/ mm<sup>3</sup> à 24300 éléments/ mm<sup>3</sup>.

**❖ Groupe de la Maladie de Crohn :**

Le taux moyen des GB était de 8000,62 éléments/ mm<sup>3</sup>, avec un écart type de +/- 2661,33 et des extrêmes allant de 3500 éléments/ mm<sup>3</sup> à 15800 éléments/ mm<sup>3</sup>.

**- L'albumine :**

**❖ Groupe de la Rectocolite hémorragique :**

Le taux moyen de l'albumine était de 26,5g/l, avec un écart type de +/- 5,93 et des extrêmes allant de 17 g/l à 33 g/l.

**❖ Groupe de la Maladie de Crohn :**

Le taux moyen de l'albumine était de 31,00g/l, avec un écart type de +/- 6,42 et des extrêmes allant de 17 g/l à 42 g/l.

**III.1.3.2. Les données biologiques à la coloscopie de contrôle :**

**- La CRP :**

**❖ Groupe de la Rectocolite hémorragique :**

Le taux moyen de la CRP était de 17,42 mg/l et un écart type de +/- 37,29 et des extrêmes allant de 1 mg/l à 122 mg/l.

❖ **Groupe de la Maladie de Crohn :**

Le taux moyen de la CRP était de 16,68 mg/l avec un écart type de +/- 19,47 et des extrêmes allant de 0,36 mg/l à 76 mg/l.

- **L'hémoglobine :**

❖ **Groupe de la Rectocolite hémorragique :**

Le taux moyen de l'Hb était de 12,5 g/dl, avec un écart type de +/- 1,15 et des extrêmes allant de 10,00 g/dl à 13,60 g/dl.

❖ **Groupe de la Maladie de Crohn :**

Le taux moyen de l'Hb était de 11,99 g/dl, avec un écart type de +/- 2,24 et des extrêmes allant de 5,60 g/dl à 16,00 g/dl.

- **Les Leucocytes :**

❖ **Groupe de la Rectocolite hémorragique :**

Le taux moyen des GB était de 7490,00 éléments/ mm<sup>3</sup>, avec un écart type de +/- 3752,16 et des extrêmes allant de 4800 éléments/ mm<sup>3</sup> à 17000éléments/ mm<sup>3</sup>.

❖ **Groupe de la Maladie de Crohn :**

Le taux moyen des GB était de 5636,83 éléments/ mm<sup>3</sup>, avec un écart type de +/- 1962,40 et des extrêmes allant de 5500 éléments/ mm<sup>3</sup> à 9500 éléments/ mm<sup>3</sup>.

**-L'albumine :**

**❖ Groupe de la Rectocolite hémorragique :**

Le taux moyen de l'albumine était de 35,6 g/l, avec un écart type de +/- 4,45 et des extrêmes allant de 30 g/l à 43 g/l.

**❖ Groupe de la Maladie de Crohn :**

Le taux moyen de l'albumine était de 34,53g/l, avec un écart type de +/- 3,67 et des extrêmes allant de 23 g/l à 39 g/l.

**-La Calprotectine fécale :**

**❖ Groupe de la Rectocolite hémorragique :**

Le taux moyen de la calprotectine fécale était de 421,33 µg/g de selles, avec un écart type de +/- 389,83 et des extrêmes allant de 53 µg/g de selles à 1000 µg/g de selles.

**❖ Groupe de la Maladie de Crohn :**

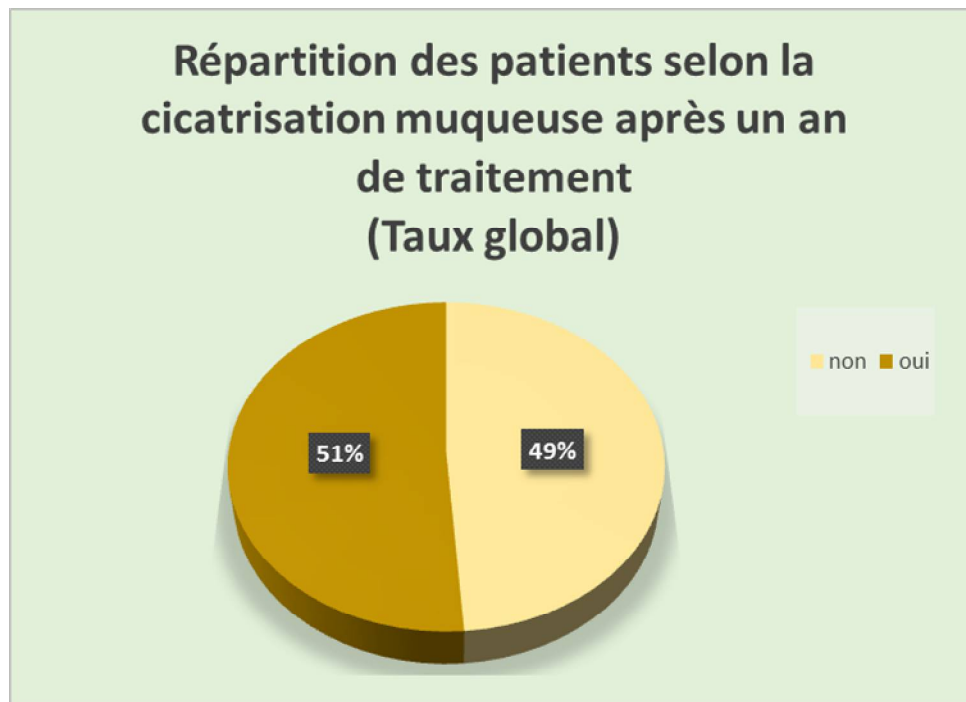
Le taux moyen de La calprotectine fécale était de 381,15 µg/g de selles, avec un écart type de +/- 383,42 et des extrêmes allant de 20 µg/g de selles à 1000 µg/g de selles.

### III.1.4. Taux de cicatrisation muqueuse :

#### A) Taux Global de cicatrisation muqueuse des MICI :

La cicatrisation muqueuse a été obtenue chez 22 malades sur 43 soit 51,20% contre 21 patients qui n'ont pas obtenu de cicatrisation soit un taux de 48,8%.

Cicatrisation	Effectifs	Pourcentage
Non	21	48,80%
Oui	22	51,20%
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100%</b>



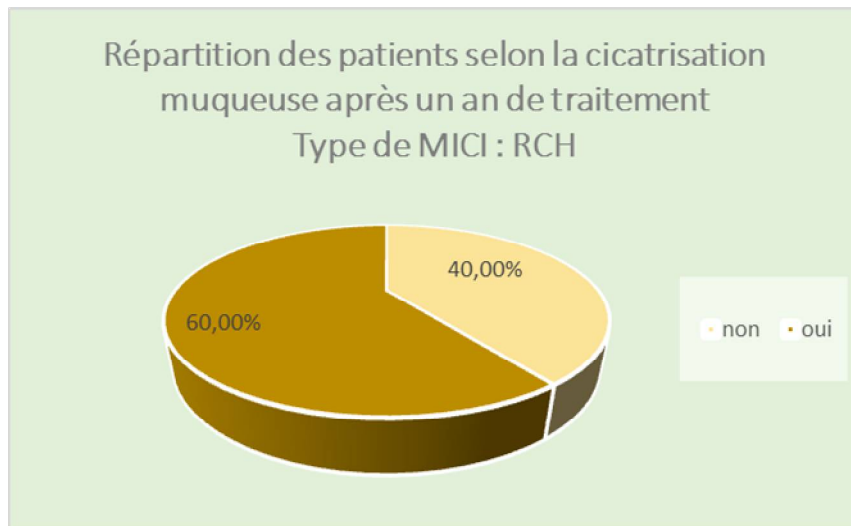
## B) Taux de cicatrisation muqueuse par type de MICI :

### ❖ Groupe de la Rectocolite hémorragique :

La cicatrisation muqueuse a été obtenue chez 6 malades sur 10 soit 60,00% contre 4 patients qui n'ont pas obtenu de cicatrisation soit un taux de 40,00%.

Cicatrisation*	Effectifs	Pourcentage
Non	4	40,00%
Oui	6	60,00%
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100%</b>

\*Type MICI = RCH

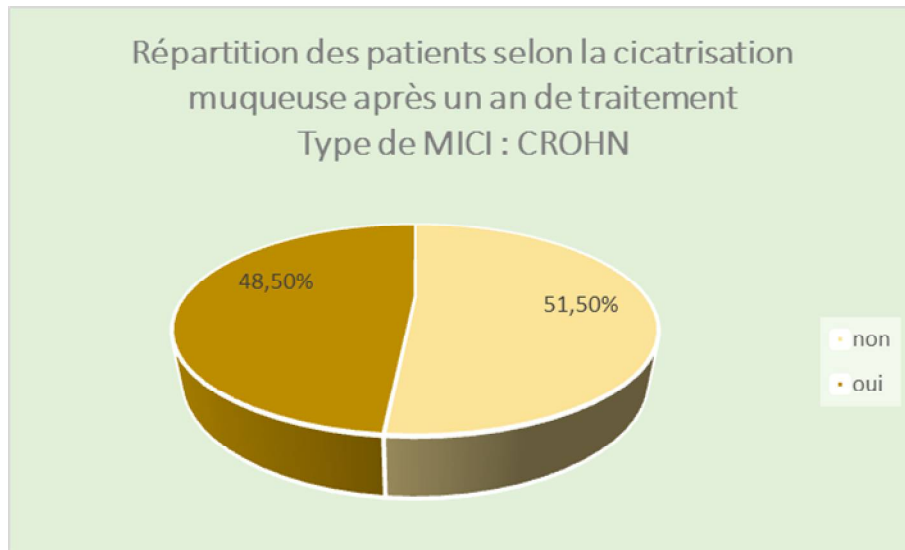


❖ **Groupe de la Maladie de Crohn :**

La cicatrisation muqueuse a été obtenue chez 16 malades sur 33 soit 48,50% contre 17 patients qui n'ont pas obtenu de cicatrisation soit un taux de 51,50%.

Cicatrisation*	Effectifs	Pourcentage
Non	17	51,50%
Oui	16	48,50%
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>100%</b>

\*Type MICI = CROHN



**Récapitulatif des données démographiques, clinico-biologiques des patients et taux de cicatrisation muqueuse :**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Tous les patients N=43</b>	<b>Groupe RCH N= 10</b>	<b>Groupe maladie de Crohn N=33</b>
<b>Age (années)<sup>1</sup>:</b>	<b>40,12 +/- 13,59</b>	<b>40,3 +/- 14,36</b>	<b>40,06 +/- 13,57</b>
<b>Sexe<sup>2</sup> :</b>			
Homme	23 (53,50%)	6 (60%)	17 (51,50%)
Femme	20 (46,50%)	4 (40%)	16 (48,50%)
<b>Age début Maladie<sup>1</sup> :</b>	<b>33,81 +/-13,20</b>	<b>35,60 +/- 14,14</b>	<b>33,27 +/- 13,08</b>
<b>Corticothérapie<sup>2</sup> :</b>			
Non	19 (44,19%)	0 (0%)	19 (57,60%)
Oui	43 (55,81%)	10 (100%)	14 (42,40%)
<b>Combothérapie<sup>2</sup> :</b>			
Non	6 (13,95%)	2 (20%)	4 (12,10%)
Oui	37 (86,05%)	8 (80%)	29 ( 87,90%)
<b>Sévérité<sup>2</sup> :</b>			
Non	18 (41,86 % )	4 (40%)	14 (42,4%)
Oui	25 (58,14 %)	6 (60%)	19 (57,60%)
<b>Bilan initial<sup>1</sup>:</b>			
CRP (mg/l)	55,28±57,30	84,82+/- 90,07	46,51+/- 41,06
Hb (g/dl)	11,1+/- 2,4	11,4 +/- 2,59	11,17 +/- 2,47
GB (éléments/ mm <sup>3</sup> )	8483 +/- 3875	10030,30 +/- 6368,15	8000,62+/- 2661,33
Alb (g/l)	29,7+/-6,5	26,5 +/- 5,93	31,00 +/- 6,42
<b>Bilan de contrôle<sup>1</sup> :</b>			
CRP (mg/l)	16,8+/-24,2	17,42+/- 37,29	16,68 +/- 19,47
Hb (g/dl)	12,1 +/-2,0	12,5 +/- 1,15	11,99 +/- 2,24
GB (éléments/ mm <sup>3</sup> )	6067+/-2564	7490,00+/-3752,16	5636,83 +/- 1962,40
Alb (g/l)	34,8 +/-3,8	35,6 +/- 4,45	34,53+/-3,67
CF ( µg/g de selles)	389,7 +/- 380,3	421,33 +/- 389,83	381,15 +/- 383,42
<b>Cicatrisation muqueuse<sup>2</sup>:</b>			
Non	21 (48,80%)	4 (40%)	17 ( 51,50%)
Oui	22 (51,20%)	6 (60%)	16 (48,50%)

<sup>1</sup> : exprimés en moyennes et écart types ;

<sup>2</sup> : exprimés en effectifs et pourcentages

RCH : Rectocolite hémorragique. CRP : Protéine C réactive. Hb : Hémoglobine. GB : Globules blancs. Alb : Albuminémie. CF : Calprotectine fécale.

## III.2. Statistiques analytiques :

### III.2.1. Comparaison des paramètres biologiques (initiaux et à un an) chez les patients ayant une cicatrisation muqueuse :

---

Patients RCH ayant eu une cicatrisation muqueuse (effectif = 6)

	Bilan initial	Bilan à un an	Valeur <i>p</i>
La CRP (mg/l) *	81,9±96,6	2,6±2,1	<b>0,028</b>
Hémoglobine (g/dl) *	10,3±3	12,5±1,2	0,173
Leucocytes (e/mm <sup>3</sup> ) *	11766±6932	5966±1420	<b>0,043</b>
Albuminémie (g/l) *	25,8±6,3	36,6±4,2	<b>0,028</b>

---

\* : exprimés en moyenne et écart-type

Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant eu une cicatrisation muqueuse, on note une différence statistiquement significative entre les taux de CRP, de leucocytes, et d'albumine à l'admission et à un an. Cette différence ne se voit pas pour les taux d'hémoglobine.

---

Patients suivis pour Crohn ayant eu une cicatrisation muqueuse (effectif = 16)

	Bilan initial	Bilan à un an	Valeur <i>p</i>
La CRP (mg/l) *	49,3±48,2	4,6±6	<b>0,002</b>
Hémoglobine (g/dl) *	12±2,5	13,2±1,6	<b>0,036</b>
Leucocytes (e/mm <sup>3</sup> ) *	7993±2970	5720±1373	<b>0,006</b>
Albuminémie (g/l) *	31,1±6,2	35,7± 1	<b>0,017</b>

---

\* : exprimés en moyenne et écart-type

Pour les patients suivis pour maladie de Crohn qui ont cicatrisé leurs lésions digestives, on note une différence significative de tous les paramètres biologiques entre le moment de l'inclusion et le contrôle à un an.

## III.2.2. Facteurs associés à la cicatrisation muqueuse :

### III.2.2.1. Chez l'ensemble des patients :

Facteurs associés	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR bruts	IC95%	p-Value	OR ajustés	IC95%	p-Value
<b>Age (années):</b>						
Moins de 40	1					
40 et plus	0,909	[0,275 ; 3,008]	0,876			
<b>Sexe :</b>						
Homme	1					
Femme	1,333	[0,401 ; 4,437]	0,639			
<b>Age début Maladie :</b>						
Avant 30 ans	1					
Après 30 ans	1,100	[0,332 ; 3,640]	0,876			
<b>Corticothérapie :</b>						
Non	1					
Oui	0,615	[0,183 ; 2,072]	0,433			
<b>Maladie :</b>						
RCH	1					
Crohn	0,627	[0,149 ; 2,642]	0,627			
<b>Combothérapie :</b>						
Non	1					
Oui	6,562	[0,696 ; 61,853]	0,100			
<b>Sévérité :</b>						
Non	1					
Oui	<b>0,134</b>	<b>[0,033 ; 0,542]</b>	<b>0,005</b>	<b>0,451</b>	<b>[0,021 ; 9,516]</b>	
<b>Bilan initial:</b>						
CRP	1,002	[0,991 ; 1,013]	0,727			
Hb	1,182	[0,912 ; 1,531]	0,206			
GB	1,000	[1,000 ; 1,000]	0,352			
Alb	0,988	[0,893 ; 1,092]	0,811			
<b>Bilan de contrôle :</b>						
CRP	<b>0,817</b>	<b>[0,711 ; 0,940]</b>	<b>0,005</b>	<b>0,970</b>	<b>[0,815 ; 1,154]</b>	
Hb	<b>1,998</b>	<b>[ 1,176 ; 3,396]</b>	<b>0,011</b>	<b>1,342</b>	<b>[0,481 ; 3,746]</b>	
GB	1,000	[1,000 ; 1,000]	0,467			
Alb	1,254	[0,989 ; 1,591]	0,062			
CF	<b>0,975</b>	<b>[0,956 ; 0,994]</b>	<b>0,012</b>	<b>0,978</b>	<b>[0,957 ; 0,999]</b>	

RCH : Rectocolite hémorragique. CRP : Protéine C réactive. Hb : Hémoglobine. GB : Globules blancs. Alb : Albuminémie. CF : Calprotectine fécale.

En prenant l'ensemble des patients étudiés (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), l'analyse univariée fait ressortir la sévérité de la maladie initiale (OR= 0,13 /IC : [0,033 ; 0,542] / $p=0,005$ ), le taux de CRP (OR=0,81 /IC : [0,711 ;0,940] /  $p=0,005$ ), le taux d'hémoglobine. (OR=1,99 / IC : [1,176 ; 3,396] /  $p=0,011$ ) et la Calprotectine fécale. (OR=0,97 / IC : [0,956 ; 0,994] /  $p=0,012$ ) au bilan de contrôle comme statistiquement associés à la cicatrisation muqueuse endoscopique. Cependant, l'analyse multivariée en ajustant sur les autres paramètres retient uniquement l'élévation du taux de la Calprotectine fécale. (OR= 0,98/ IC : [0,957 ; 0,999] ;  $p= 0,045$ ) comme statistiquement associée à une moindre chance de cicatrisation muqueuse.

### III.2.2.2. Chez les patients atteints de la RCH :

Facteurs associés	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR bruts	IC95%	p-Value	OR ajustés	IC95%	p-
<b>Value</b>						
<b>Age (années) :</b>						
Moins de 40	1					
40 et plus	1,000	[0,080 ; 12,557]	1,000			
<b>Sexe :</b>						
Homme	1					
Femme	3,2.10 <sup>9</sup>	[0,000 ; ]	0,999			
<b>Age début Maladie :</b>						
Avant 30 ans	1					
Après 30 ans	1,000	[0,080 ; 12,577]	1,000			
<b>Corticothérapie :</b>						
Non	1					
Oui	1,500	[ ; ]	0,530			
<b>Combothérapie :</b>						
Non	1					
Oui	4,8.10 <sup>9</sup>	[0,000 ; ]	0,999			
<b>NS</b>						
<b>Sévérité :</b>						
Non	1					
Oui	2,000	[0,150 ; 26,734]	0,600			
<b>Bilan initial:</b>						
<b>NS</b>						
CRP	0,999	[0,985 ; 1,014]	0,918			
Hb	0,651	[0,271 ; 1,561]	0,336			
GB >	1,000	[1,000 ; 1,000]	0,309			
Alb	0,947	[0,749 ; 1,197]	0,649			
<b>Bilan de contrôle :</b>						
<b>NS</b>						
CRP	0,517	[0,195 ; 1,368]	0,184			
Hb	0,966	[0,303 ; 3,079]	0,953			
GB	0,999	[0,999 ; 1 ]	0,219			
Alb	1,177	[0,839 ; 1,652]	0,345			
CF			NS			

CRP : Protéine C réactive. Hb : Hémoglobine. GB : Globules blancs. Alb : Albuminémie. CF : Calprotectine fécale.

Pour le groupe des patients ayant une rectocolite hémorragique, aucun des facteurs étudiés n'est ressorti comme associé à la cicatrisation muqueuse lors de la régression logistique en analyse univariée.

### III.2.2.3. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn :

Facteurs associés	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR bruts	IC95%	p-Value	OR ajustés	IC95%	p-Value
<b>Age (années):</b>						
Moins de 40	1					
40 et plus	1,125	[0,287 ; 4,412]	0,866			
<b>Sexe :</b>						
Homme	1					
Femme	0,691	[0,175 ; 2,726]	0,598			
<b>Age début Maladie :</b>						
Avant 30 ans	1					
Après 30 ans	1,125	[0,287 ; 4,412]	0,866			
<b>Corticothérapie :</b>						
Non	1					
Oui	0,404	[0,097 ; 1,676]	0,212			
<b>Combithérapie :</b>						
Non	1					
Oui	3,214	[0,298 ; 34,643]	0,336			
<b>Sévérité :</b>						
Non	1					
Oui	<b>0,044</b>	<b>[0,007 ; 0,285]</b>	<b>0,001</b>	<b>3,404</b>	<b>[0,001 ; 14384]</b>	<b>0,774</b>
<b>Bilan initial:</b>						
CRP	1,003	[0,986 ; 1,021]	0,697			
Hb	<b>1,395</b>	<b>[1,001 ; 1,943]</b>	<b>0,049</b>	<b>0,477</b>	<b>[0,058 ; 3,947]</b>	<b>0,492</b>
GB	1,000	[1,000 ; 1,000]	0,988			
Alb	1,008	[0,894 ; 1,136]	0,903			
<b>Bilan de contrôle :</b>						
CRP	<b>0,839</b>	<b>[0,734 ; 0,958]</b>	<b>0,010</b>	<b>1,076</b>	<b>[0,770 ; 1,505]</b>	<b>0,668</b>
Hb	<b>2,445</b>	<b>[1,201 ; 4,980]</b>	<b>0,014</b>	<b>6,605</b>	<b>[0,108 ; 405,507]</b>	<b>0,369</b>
GB	1,000	[1,000 ; 1,000]	0,809			
Alb	1,343	[0,906 ; 1,989 ]	0,142			
CF	<b>0,976</b>	<b>[0,958 ; 0,995]</b>	<b>0,014</b>	<b>0,951</b>	<b>[0,861 ; 1,050]</b>	<b>0,317</b>

CRP : Protéine C réactive. Hb : Hémoglobine. GB : Globules blancs. Alb : Albuminémie. CF : Calprotectine fécale.

Pour le groupe de la maladie de Crohn, l'analyse univariée a fait ressortir **la sévérité de la maladie** (OR=0,044/ IC : [0,007 ; 0,285] ;  $p = 0,001$ ), **le taux initial d'hémoglobine** (OR= 1,395 IC [1,001 ; 1,943] /  $p=0,049$ ), **la CRP de contrôle** (OR= 0,839 IC : [0,734 ; 0,958];  $p= 0,01$ ), **l'hémoglobine de contrôle** (OR=2,445 / IC : [1,201 ; 4,980] /  $p= 0,014$  ), et **la calprotectine fécale** (OR= 0,976/ IC : [0,958 ; 0,995] /  $p=0,014$  ) comme associés à la cicatrisation muqueuse. Cependant, l'analyse multivariée en ajustant sur ces paramètres ne retient aucun d'eux comme statistiquement associé à la CME.



---

# ***DISCUSSION***

---



## IV. DISCUSSION

La cicatrisation muqueuse chez les patients atteints de MICI est devenue l'objectif principal du traitement. Elle conduit à des meilleurs taux de rémission à long terme, une meilleure qualité de vie, un besoin moindre d'hospitalisation, de chirurgies ainsi que des taux plus faibles de cancer. (57, 58)

Les thérapies immunosuppressives telles que le méthotrexate ou les thiopurines et plus récemment les anticorps anti-TNF-alpha ont contribué à atteindre cette cicatrisation. (53, 59)

Des données émergentes indiquent que l'utilisation précoce des anticorps anti-TNF-alpha conduit à des meilleurs résultats à long terme chez les patients atteints de MICI en prévenant les lésions muqueuses. (60)

La cicatrisation muqueuse est donc un signe important de l'efficacité du traitement et un marqueur pronostique de la maladie à long terme.

Le but principal de notre étude était de déterminer les facteurs prédictifs de la cicatrisation muqueuse.

Dans notre étude, les facteurs démographiques tels que l'âge, le sexe et le type de MICI ne semblait pas prédire les résultats de la cicatrisation muqueuse. Des résultats similaires ont été retrouvé dans plusieurs études.

Une étude rétrospective de Weisong Shenet et Al (61) a mis en évidence la relation entre la cicatrisation muqueuse dans la maladie de Crohn et le tabac. Le taux de cicatrisation muqueuse après traitement par anti-Tnf alpha était significativement plus faible chez les fumeurs actifs [OR = 0,305 /IC à 95% / p = 0,041] ce qui fait du tabagisme un facteur prédictif d'échec de la cicatrisation muqueuse dans cette étude.

La prédisposition génétique joue un rôle important dans la physiopathologie des MICI. Cependant, peu de données sont disponibles pour corréler la signature génétique et la réponse à la thérapie. (62)

De nombreuses études sont en cours mais la conception rétrospective et la nature non homogène de l'enregistrement sont des limitations pertinentes. Dans 2 cohortes de patients atteints de RCH, l'expression de l'ARN a été comparée dans les biopsies de la muqueuse colique avant le traitement entre les répondeurs et les non-répondeurs à l'IFX. Les répondants ont montré 5 gènes exprimés différemment avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 85%. Ces gènes étaient : l'ostéoprotégérine, la stanniocalcine-1, la prostaglandine-endoperoxyde synthase 2, le récepteur IL-13 alpha2 et l'IL-11. (63)

Les mêmes auteurs ont comparé l'expression de l'ARN dans les biopsies de la muqueuse colique avant le traitement des patients atteints de MC sous traitement IFX (64). Ils ont pu identifier 5 gènes exprimés différemment chez les répondeurs. Ces gènes étaient : TNFAIP6, S100A8, S100A9 (protéine de liaison au calcium), IL-11 et GOS2 (régulation du cycle cellulaire des lymphocytes). Compte tenu de la bonne corrélation entre la réponse à l'IFX et à la cicatrisation muqueuse, il est concevable que ces marqueurs puissent également prédire la cicatrisation muqueuse, cependant, des études de confirmation sont nécessaires. (64)

Une étude coréenne de Sang Hyoug Park et al (65), portée sur des souris, a démontré que le gène TRAP1 est associé à la cicatrisation des muqueuses chez les patients atteints de maladie de Crohn après un traitement par IFX. L'obtention de la cicatrisation muqueuse a été évaluée par endoscopie et imagerie. La signification fonctionnelle de TRAP1 (protéine 1 associée au

récepteur TNF) a été examinée à l'aide du modèle de colite induite par le sulfate de sodium Dextran chez des souris transgéniques TRAP1. Un polymorphisme intronique mononucléotidique (SNP) de TRAP1, significativement associé à la cicatrisation muqueuse (OR= 4,94 ;  $p= 1,35 \times 10^{-7}$ ). Dans la colite aiguë induite par le sulfate de sodium Dextran, les souris transgéniques TRAP1 ont montré une meilleure réponse à l'IFX que les souris de type sauvage. (65)

Les données cliniques prises en compte dans notre étude sont : L'âge de début de la maladie, les antécédents de la corticothérapie intraveineuse, la combothérapie et la sévérité de la poussée à l'admission. L'analyse univariée a fait ressortir la sévérité de la maladie initiale comme statistiquement associée à une moindre probabilité de cicatrisation muqueuse (OR=0,134/IC= [0,711 ; 0,940] / $p= 0,005$ ) pour la MC. Cependant, en analyse multivariée, en ajustant les différentes variantes, la sévérité de la maladie n'a pas été retenue comme véritables facteurs prédictifs de la cicatrisation muqueuse.

Dans l'étude de Weisong Shen et al (61), il a été constaté que et les patients guéris avaient significativement moins de graisse viscérale avant le début du traitement Infliximab. Un indice mésentérique faible a été considéré alors comme un facteur prédictif de cicatrisation muqueuse (OR = 0,978 (IC à 95%);  $p= 0,002$ ), ceci serait expliqué par la translocation des bactéries dans le tissu mésentérique conduisant à une inflammation chronique qui engendrerait des lésions muqueuses importantes. (61)

Un essai randomisé contrôlé en double aveugle SONIC (41) qui avait pour objectif principal d'évaluer l'induction d'une rémission sans corticoïdes et la tolérance de la monothérapie par IFX seul et de l'association IFX plus AZA par rapport à la monothérapie par IFX chez des malades atteints de maladie de

Crohn modérée à sévère et n'ayant jamais reçu de traitement immunomodulateur et biologique. L'association IFX+AZA était plus efficace que l'IFX en monothérapie  $p= 0,02$  pour la mise en rémission sans corticoïde.

Une étude prospective de Viazis Nikos et al (66), a conclu que la combothérapie ainsi que l'expression muqueuse des facteurs de transcription spécifique de la lignée cellulaire T helper (Tbet, Rorc) avant le traitement était également associé à la bonne cicatrisation muqueuse.

Sur 67 patients, 58 (86,6%) ont reçu une combothérapie et 9 (13,4%) ont reçu un anti TNF $\alpha$  en monothérapie. Dans l'ensemble, 29 (43,3%) patients ont obtenu une cicatrisation muqueuse, les taux étaient plus élevés chez les patients recevant une polythérapie par rapport à monothérapie ( $p= 0,03$ ). La cicatrisation muqueuse était associée à une expression muqueuse inférieure avant le traitement du facteur de transcription Th1-Tbet ( $p<0,05$ ) et à une expression plus élevée de Th17-Rorc ( $p<0,05$ ). La muqueuse intestinale et la circulation systémique des patients sont riches de divers médiateurs inflammatoires, les facteurs associés aux lymphocytes étant parmi les plus importants. (67)

Ces médiateurs peuvent démontrer une valeur diagnostique et thérapeutique, mais servent également de prédicteurs de la réponse à divers traitements. Dans la présente étude de Viazis, il a été rapporté que les patients atteints de RCH qui répondent au traitement anti-TNF sont caractérisés par une expression muqueuse plus faible de Tbet et des niveaux plus élevés de Rorc. Ces facteurs de transcription définissent respectivement les réponses immunitaires Th-1 et Th-17. Ces résultats sont très révélateurs du fait que le phénotype immunitaire muqueux et systémique présente des différences distinctes entre les répondeurs et les non-répondeurs au traitement anti-TNF. La thérapie combinée

et l'expression muqueuse avant traitement des facteurs de transcription spécifiques Th (Tbet et Rorc) sont alors clairement des facteurs prédictifs de la cicatrisation muqueuse dans cette étude. (66)

L'essai randomisé US-SUCCESS a également montré la supériorité de l'association d'infliximab avec l'AZA pour obtenir une rémission clinique dans la RCH modérée à sévère par rapport monothérapie. (68)

Cependant, après 16 semaines de traitement, la cicatrisation des muqueuses dans le groupe combiné était numériquement mais pas statistiquement plus élevée que dans le groupe Infliximab en monothérapie (62,8% vs 54,6% respectivement,  $p= 0,295$ ). Bien que spéculatif, cela peut être dû entre autres à l'influence de l'AZA sur la pharmacocinétique et l'immunogénicité de l'Infliximab. (69)

En ce qui concerne les données biologiques, l'analyse univariée dans notre travail a retenu le taux de CRP (OR=0,81 /IC : [0,711 ; 0,940] /  $p= 0,005$ ), le taux d'hémoglobine (OR=1,99 / IC : [1,176 ; 3,396] /  $p= 0,011$ ) et la Calprotectine fécale (OR=0,97 / IC : [0,956 ; 0,994] /  $p= 0,012$ ) au bilan de contrôle comme statistiquement associés à la cicatrisation muqueuse endoscopique. Cependant, en analyse multivariée, en ajustant sur les autres paramètres, on retient uniquement l'élévation du taux de la Calprotectine fécale (OR= 0,98/ IC : [0,957 ; 0,999] ;  $p= 0,045$ ) comme statistiquement associée à une moindre chance de cicatrisation muqueuse.

Les protéines inflammatoires sont utilisées pour évaluer la gravité et l'activité de l'inflammation et pour surveiller la réponse au traitement. La protéine de phase aiguë la plus utilisée est la CRP, qui est une protéine hautement sensible et un marqueur non invasif important des MICI. La CRP est plus sensible dans la MC que dans la RCH. (70, 71)

Une étude récente portant sur 718 patients atteints de MC a montré que la normalisation précoce de la CRP était corrélée à une réponse soutenue à long terme et vraisemblablement, à la cicatrisation muqueuse ( $p= 0,033$ ) chez les patients traités par l'Infliximab. (72)

L.S. Kiss et al (73) a récemment analysé 210 patients hongrois atteints de MC et a montré que la normalisation de la CRP à la semaine 12 est l'un des prédicteurs les plus puissants de l'efficacité clinique et de la cicatrisation muqueuse au cours de la première année de traitement par ADA (73). Dans cette étude, une analyse de régression logistique a révélé que la normalisation de la CRP (définie comme CRP < à 10 mg/L) à la semaine 12 après le début du traitement par Adalimumab était un facteur prédictif de la cicatrisation muqueuse ( $p= 0,001$ ).

Une autre étude allemande de Florian Beigel a analysé rétrospectivement 248 patients atteints de MICI (61.3% de MC, 38.7% de RCH) traités avec des anticorps anti-TNF-alpha (Infliximab et / ou Adalimumab). Chez les patients traités avec un seul anticorps anti-TNF-alpha (groupe TNF1), 27.7% ont obtenu une cicatrisation muqueuse complète lors de la coloscopie de suivi (durée médiane globale du suivi : 63 mois). Dans une deuxième cohorte qui comprenait des patients traités consécutivement avec deux anticorps anti-TNF-alpha (TNF2) 28,3% ont atteint une cicatrisation muqueuse complète (temps de suivi global médian : 64,5 mois). L'analyse multivariée a ressorti la CRP lors de la coloscopie de suivi comme facteur prédictif de la CM ( $p= 0,01$ ) dans le groupe TNF1, tandis que la CRP lors de la coloscopie de suivi n'était pas prédictive de la MH dans le groupe TNF2 ( $p= 0,11$ ). (74)

La Calprotectine fécale est une protéine neutrophile liant le calcium qui passe à travers la muqueuse intestinale pratiquement intacte et reste stable pendant environ 7 jours à température ambiante. Elle s'est avérée être un marqueur sensible de l'inflammation intestinale chez les patients atteints de MICI, utile pour distinguer les troubles intestinaux inflammatoires des troubles intestinaux non inflammatoires (75). Une corrélation a été trouvée entre les niveaux de CF et l'activité endoscopique des MICI (62), ce qui a été confirmé par notre étude.

Un niveau de Calprotectine fécale normal dans les MICI en rémission semble prédire la cicatrisation muqueuse. La Calprotectine fécale et la lactoferrine sont étroitement corrélées à l'activité endoscopique de la maladie dans la RCH.

Dans une étude récente prospective de Sipponem et al (76), il a été mis en évidence que la calprotectine fécale et la lactoferrine étaient étroitement corrélées à l'activité endoscopique pendant le traitement anti-TNF- $\alpha$ . Cette étude a porté sur 15 patients atteints de MC sévèrement active sous traitement anti-TNF. L'endoscopie a été réalisée aux semaines 0 et 12. Chez les patients ayant une cicatrisation muqueuse (CDEIS < 3), la concentration de calprotectine fécale et la lactoferrine a chuté de manière significative  $p < 0,001$ . (76)

L'endoscopie initiale qui inclue l'étendue de la maladie et les critères de sévérité endoscopique avant le début du traitement n'a pas été étudiée comme facteurs dans notre étude. Cependant, l'étude de L.S. Kiss et al (73) a clairement prouvé qu'une Maladie de Crohn strictement luminale était associée à un taux de rémission plus élevé ( $p = 0,008$ ).

**Tableau 6 : Tableau comparatif des différentes études portés sur les facteurs prédictifs de la cicatrisation muqueuse sous biothérapies.**

Auteur Année Référence	Type de MICI	Nombre de patient	Schéma de traitement	Définition de la Cicatrisation muqueuse	Pourcentage % de cicatrisation muqueuse.	Facteurs associés à la cicatrisation muqueuse
Sipponen et al(76) ,2008	MC	15	-IFX 5 mg / kg aux semaines 0 et 8. -Adalimumab 80 mg SC à la semaine 0, suivi de 40 mg sc toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 8.	CM : Score CDEIS <3	33%  (12 semaines)	La chute de la calprotectine fécale et la lactoferrine ( $p < 0,001$ ).
JF Colombel et al (41),2008 ( ESSAI SONIC)	MC	309 (sous étude endoscopique de 508 patients randomisés )	- AZA 2,5 mg/kg /jour - IFX 5 mg/kg en induction puis toutes les 8 semaines, - IFX+AZA	L'absence d'ulcération à de la muqueuse à l'endoscopie de suivi chez des patients présentant des ulcérations au départ.	16% : AZA 30% : IFX  44% : AZA + IFX <b>(16 semaines)</b>	La Combothérapie : IFX+ AZA ( $p=0,02$ )
L. S. Kiss et al(73) ,2011	MC	201	Traitement par Adalimumab selon le type de la maladie : - Pour la MC strictement luminale 61,7% : 80 puis 40 mg en SC. - Pour la MC fistulisante 38,8 % : 160/80 mg en SC.	- CM partielle : amélioration des conditions muqueuses sans guérison complète - CM complète : Endoscopique SES-CD de 0 après 2 ans de traitement	- Rémission partielle : 43,1%  - Rémission complète : 23,6% <b>(52 semaines)</b>	- CRP normalisée à la semaine 12, $P < 0,001$ - Rémission clinique à la semaine 24, $P = 0,003$ - Maladie strictement luminale, $P = 0,008$
Florian Beigel et al, 2014 (74)	MC (61,3 %) et RCH (38,7 %)	248	- Adalimumab : 160mg -80mg puis 40 mg/2 semaines. - Infliximab 5mg/Kg à S0 S2 S6, puis tous les 8 semaines - AZA 2,5 mg/Kg Groupe TNF1 : 1seul anti-TNF alpha Groupe TNF2 : 2 <sup>ème</sup> anti-TNF alpha (après perte de réponse au 1 <sup>er</sup> )	Absence macroscopique de lésions inflammatoires avec un sous score d'endoscopie Mayo de 0 pour la RCH et un score SES-CD de 0 pour la MC	TNF1 =27,5% TNF2 =28,3%	- Le taux de CRP est prédictif de la cicatrisation muqueuse dans le groupe TNF1 cependant, il n'était pas significatif dans le groupe TNF2.

Remo Panaccione et al(77), 2014 (Essai UC SUCCESS)	RCH	239	Monothérapie : Infliximab 5 mg / kg aux semaines 0, 2, 6 et 14 Combothérapie : IFX+AZA 2,5 mg/kg	Sous score endoscopique Mayo de 0 ou 1(Semaine 16)	Monothérapie = 54,6% Combothérapie : 62,8% <b>(16 semaines)</b>	La Combothérapie : IFX+ AZA, était numériquement et pas statistiquement associé à une CM.
Viazis Nikos et al(66), 2017	RCH	67	- Combothérapie (Groupe A 86,6%) IFX+AZA2,5mg/kg  - Monothérapie (Groupe B13,4%) : IFX 5 mg/kg Adalimumab 160, 80mg puis 40mg/15j Golimumab 200mg en semaine 0, 100 mg à la semaine 2 puis 50 mg chaque mois.	Un sous score de Mayo endoscopique de 0	Monothérapie (Groupe B) = 11,11%  Combothérapie (Groupe A) = 48,27%  <b>(54 Semaines)</b>	La Combothérapie IFX+AZA( $P=0,03$ )  L'expression muqueuse diminuée avant le traitement du facteur de transcription TH1-tbet ( $P<0,05$ ) et une expression plus élevée de Th-17-Rorc ( $P<0,05$ ) est prédictif d'une bonne CM
Weisong et Al, 2018 (61)	MC	97	- Induction : IFX 5mg/KG : semaine 0,2,6 - Entretien : perfusion tous les 8 semaines	L'absence d'ulcération muqueuse dans tous les segments chez les patients déjà confirmé ayant des ulcères.	47,4% à 10 semaines  (16semaines)	· Indice de graisse mésentérique faible ( $P=0,002$ ) · Tabagisme actif ( $P= 0,041$ ) = facteur prédictif d'échec de la CM.
Dans notre étude 2020	<b>MC 76,70 %</b> <b>RCH 23,30 %</b>	43	- Infliximab 5mg/Kg à semaines 0,2,6 puis toutes les 8semaines Adalimumab :160mg en dose de charge puis 80mg puis 40 mg en SC tous le 2 semaines. - AZA 2,5 mg/Kg dès début du traitement	L'absence d'ulcérations lors de la coloscopie de contrôle.	51,20%  RCH :60% MC : 48,5%  <b>(52 semaines)</b>	- La calprotectine fécale $P=0,045$



---

# ***CONCLUSION***

---



## V. CONCLUSION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des maladies chroniques évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission dont le diagnostic repose sur un ensemble de critères cliniques, morphologiques endoscopiques et histologiques, permettant de distinguer les cas de la MC, de la RCH et d'affirmer leur diagnostic.

La cicatrisation muqueuse endoscopique est devenue la cible clé du traitement des MICI et un objectif majeur à atteindre. Elle a été associée à une amélioration de l'histoire naturelle de ces maladies. L'avènement des biothérapies notamment les anti-Tnf alpha a indiscutablement amélioré l'avenir des patients. Ces traitements ont prouvé leur efficacité dans l'induction et le maintien au long cours de la cicatrisation muqueuse endoscopique ce qui était jusque-là rare par les traitements conventionnels.

Les anti Tnf alpha permettent de diminuer le nombre des poussées, de prolonger la rémission endoscopique et clinique, de réduire le nombre d'hospitalisation, le recours à la chirurgie, le risque de dysplasie et de cancer et donc améliore la qualité de vie des patients. Ces thérapies permettent également de désigner les patients pouvant bénéficier d'une désescalade thérapeutique.

Plusieurs études se sont axées sur l'étude des facteurs prédictifs de cette CME. Les facteurs les plus fréquemment retrouvés étaient : la chute de la calprotectine fécale et de la lactoferrine, la normalisation de la CRP, l'indice de graisse mésentérique faible et la combothérapie.

Dans notre étude, nous avons obtenu un taux de cicatrisation muqueuse de 51,20% et nous avons prouvé que le taux de la calprotectine fécale ( $p= 0,045$ ) à la coloscopie de contrôle 1 an après le début du traitement est le seul parmi toutes les données étudiées ; démographiques, cliniques et endoscopiques, considérés comme statistiquement associés à la cicatrisation muqueuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Cependant, en analysant les sous-groupes des patients séparément, aucun facteur n'a été significatif statistiquement.

Le taux de calprotectine fécale a déjà été retrouvé comme principal facteur prédictif par plusieurs études. On déduit que cette protéine inflammatoire est étroitement corrélée à l'activité endoscopique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et que nos résultats concordent avec ceux de la littérature.

Les principales limites de notre étude restent le nombre relativement réduit des patients en comparaison avec les séries occidentales et la non prise en considération de certains facteurs comme l'indice de masse corporelle à l'admission des patients ainsi que la notion de tabagisme.



---

# ***RESUMES***

---



## Résumé

**Titre :** Cicatrisation muqueuse endoscopique dans les MICI sous biothérapies : Taux et facteurs associés

**Auteur :** EL OUFIR Meryem

**Mots-clés :** Cicatrisation muqueuse ; Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; Biothérapies

### **Objectif :**

La cicatrisation muqueuse est un objectif de traitement important chez les patients atteints des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique). Mais les facteurs prédictifs de cette cicatrisation muqueuse sous traitement médical sont largement inconnus. Dans cette étude, nous avons cherché à déterminer les taux de cicatrisation muqueuse et à caractériser les facteurs prédictifs de cette cicatrisation chez les patients atteints de MICI traités par Anti-TNF alpha.

### **Méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique menée entre le mois Janvier 2016 et Novembre 2020 au service d'hépto-gastroentérologie I, à l'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V. Colligeant les patients suivis pour MICI sous anti-TNF alpha, possédant une coloscopie avant d'instaurer le traitement et une autre de contrôle à 1 an.

Les données démographiques, cliniques et biologiques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients. La cicatrisation muqueuse a été définie dans l'étude par l'absence des ulcérations lors de la coloscopie de contrôle.

### **Résultats :**

Sur 60 patients suivis pour MICI et qui sont sous anti-TNF alpha, 43 patients ont été inclus dans l'étude, dont 10 suivis pour RCH et 33 pour maladie de Crohn. Globalement, 22 patients ont obtenu une cicatrisation muqueuse (51,20%), dont 48.5% des patients du groupe maladie de Crohn et 60% du groupe RCH. Pour ce qui est des facteurs prédictifs chez l'ensemble des patients, la régression logistique binaire a retenu l'élévation du taux de la Calprotectine fécale (OR= 0,98/ IC : [0,957 ; 0,999] ; p= 0,045) comme statistiquement associée à une moindre chance de cicatrisation muqueuse. Cependant, aucun facteur n'a été retenu en analysant séparément les deux groupes des patients.

### **Conclusion :**

Le taux global de cicatrisation muqueuse endoscopique dans notre série est de 51,01%. Nous avons identifié un taux de Calprotectine fécale lors de la coloscopie de contrôle comme associé à la cicatrisation muqueuse endoscopique, mais aucun facteur n'a été significatif statistiquement en analysant les sous-groupes des patients séparément.

## Abstract

**Title :** Endoscopic mucosal healing in chronic inflammatory bowel disease under biothérapie :  
Rates and associated factors

**Author :** EL OUFIR Meryem

**Keywords :** Mucosal healing; Inflammatory bowel disease; Biotherapy

### **Objective:**

Mucosal healing is an important treatment goal in patients diagnosed with chronic inflammatory bowel diseases (Crohn's disease and Ulcerative Colitis). However, the predictive factors of mucosal scarring under medical treatment are largely unknown. In this study, we sought to determine the rates of mucosal scarring and to characterize its predictive factors in patients with Inflammatory bowel diseases and treated with Anti-TNF alpha.

### **Methods:**

We conducted a retrospective descriptive and analytical study between January 2016 and November 2020 at the hepato-gastroenterology I department, within the Military teaching Hospital, Mohamed V. We collected demographic, clinical, and biological data from patients being treated for Inflammatory bowel diseases and are Under anti TNF alpha treatment, and who have undergone a colonoscopy before initiating treatment and 1 year following treatment.

In this study, Mucosal healing was defined as the absence of ulcers during the follow-up colonoscopy.

### **Results:**

Among 60 patients under anti TNF-Alfa for inflammatory bowel diseases; 43 were enrolled in the study 10 patients had Ulcerative Colitis and 33 had Crohn's Disease. Overall, 22 patients had Mucosal Healing (51.20%): 60% in the UC Group and 48,50% in the CD Group. Regarding associated factors, in all patients, fecal Calprotectin was retained as a significant predictive factor of M.H. However, none of the studied factors was statistically significant when the two groups were analyzed separately.

### **Conclusion:**

The overall rate of endoscopic Mucosal Healing in our study was 51,20%. Fecal Calprotectin at follow-up coloscopy was identified as a predictive factor of Mucosal Healing. But none of the studied factors was retained when the two groups were analyzed separately.

## ملخص

**العنوان:** تندب الغشاء المخاطي بالمنظار في مرض إتهاب الأمعاء المزمن تحت العلاج الحيوي: المعدلات والعوامل المرتبطة بها

**المؤلف:** العوفير مريم

**الكلمات الأساسية:** تندب الغشاء المخاطي؛ مرض إتهاب الأمعاء المزمن؛ العلاج الحيوي

### الهدف:

يعد التنام الغشاء المخاطي هدفًا علاجيًا مهمًا للمرضى الذين يعانون من مرض التهاب الأمعاء المزمن (مرض كرون والتهاب القولون التقرحي). لكن تنبئ هذا الندب المخاطي تحت العلاج الطبي غير معروف إلى حد كبير. في هذه الدراسة، سعينا إلى تحديد معدلات تندب الغشاء المخاطي وتوصيف العوامل التنبؤية لهذا الندب في المرضى الذين يعانون من مرض التهاب الأمعاء المزمن المعالجين بمضاد TNF ألفا.

### اساليب:

هذه دراسة وصفية وتحليلية بأثر رجعي أجريت بين يناير 2016 ونوفمبر 2020 في قسم أمراض الكبد والجهاز الهضمي 1، في مستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط. جمع المرضى المتابعين للأمراض الالتهابية المزمنة من الأمعاء تحت تأثير مضاد TNF ألفا، مع إجراء تنظيف للقولون قبل بدء العلاج وآخر للمراقبة بعد عام واحد.

تم جمع البيانات الديموغرافية والسريية والمخبرية من السجلات الطبية للمرضى. تم تعريف التنام الغشاء المخاطي في الدراسة على أنه عدم وجود تقرحات في متابعة تنظيف القولون.

### نتائج:

من بين 60 مريضًا تمت متابعتهم لمرض التهاب الأمعاء المزمن والذين كانوا يتناولون الأدوية المضادة Tnf، تم تضمين 43 مريضًا في الدراسة، بما في ذلك 10 لمرض UC و33 لمرض كرون. بشكل عام، حقق 22 مريضًا التنام الغشاء المخاطي (51.20%)، بما في ذلك 48.5% من المرضى في مجموعة مرض كرون و60% في مجموعة UC... فيما يتعلق بالعوامل التنبؤية في جميع المرضى، احتفظ الانحدار اللوجستي الثنائي بالزيادة في مستوى كالبروتكتين البرازي (OR = 0.98 / CI: [0.999؛ 0.957]؛ p = 0.045) من الناحية الإحصائية يرتبط بانخفاض فرصة التنام الغشاء المخاطي. ومع ذلك، لم يتم الاحتفاظ بأي عامل عند تحليل مجموعتي المرضى بشكل منفصل.

### الختام:

المعدل الإجمالي لشفاء الغشاء المخاطي بالمنظار في سلسلتنا هو 51.01%. حددنا مستوى كالبروتكتين البرازي أثناء تنظيف القولون بعد سنة واحدة، المرتبط بشفاء الغشاء المخاطي بالتنظير الداخلي، ولكن لم يكن هناك عامل مهم إحصائيًا عند تحليل المجموعات الفرعية للمريض بشكل منفصل.



---

# ***BIBLIOGRAPHIQUES***

---



- [1] Fournet PJ. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (118). :6.
- [2] Maggiori L, Bretagnol F, Ferron M, Bouhnik Y, Panis Y. Chirurgie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. EMC - Gastro-Entérologie. avr 2012;7(2):1-13.
- [3] Bernardini D, Laharie D. Cicatrisation muqueuse endoscopique. Acta Endosc. mars 2013;43(3):123-8.
- [4] Treton X, Attar A, Bouhnik Y. La cicatrisation muqueuse endoscopique est-elle un nouvel objectif thérapeutique dans les MICI? In: Greff M, Barthet M, Beaugerie L, Bouhnik Y, Bronowicki J-P, Buecher B, et al., éditeurs. Post'U FMC-HGE [Internet]. Paris: Springer Paris; 2010 [cité 1 nov 2020]. p. 173-80. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0097-4\\_26](http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0097-4_26)
- [5] Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel J, et al. Adalimumab Induces and Maintains Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease: Data From the EXTEND Trial. Gastroenterology. 1 mai 2012;142(5):1102-1111.e2.
- [6] Flamant M. Cicatrisation muqueuse dans les MICI. :4.
- [7] D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 1 févr 2007;132(2):763-86.
- [8] Henderson P, van Limbergen JE, Schwarze J, Wilson DC. Function of the intestinal epithelium and its dysregulation in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 1 janv 2011;17(1):382-95.

- [9] Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med.* juin 2002;8(6):567-73.
- [10] Neurath MF, Travis SPL. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. :18.
- [11] Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells | *Journal of Cell Biology* | Rockefeller University Press [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://rupress.org/jcb/article/171/6/939/52103/Tricellulin-constitutes-a-novel-barrier-at>
- [12] Chen P, Kartha S, Bissonnette M, Hart J, Toback GF. AMP-18 Facilitates Assembly and Stabilization of Tight Junctions to Protect the Colonic Mucosal Barrier. *Inflamm Bowel Dis.* 1 sept 2012;18(9):1749-59.
- [13] Shifrin DA, McConnell RE, Nambiar R, Higginbotham JN, Coffey RJ, Tyska MJ. Enterocyte Microvillus-Derived Vesicles Detoxify Bacterial Products and Regulate Epithelial-Microbial Interactions. *Curr Biol.* avr 2012;22(7):627-31.
- [14] Grossmann J, Walther K, Artinger M, Rümmele P, Woenckhaus M, Schölmerich J. Induction of apoptosis before shedding of human intestinal epithelial cells. *Am J Gastroenterol.* 1 juin 2002;97(6):1421-8.
- [15] Pickert G, Neufert C, Leppkes M, Zheng Y, Wittkopf N, Warntjen M, et al. STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing. *J Exp Med.* 6 juill 2009;206(7):1465-72.

- [16] Sturm A, Dignass AU. Epithelial restitution and wound healing in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG*. 21 janv 2008;14(3):348-53.
- [17] Göke M, Kanai M, Lynch–Devaney K, Podolsky DK. Rapid mitogen-activated protein kinase activation by transforming growth factor  $\alpha$  in wounded rat intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 1 avr 1998;114(4):697-705.
- [18] Gilbert S, Zhang R, Denson L, Moriggl R, Steinbrecher K, Shroyer N, et al. Enterocyte STAT5 promotes mucosal wound healing via suppression of myosin light chain kinase-mediated loss of barrier function and inflammation. *EMBO Mol Med*. 1 févr 2012;4(2):109-24.
- [19] Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of Commensal Microflora by Toll-Like Receptors Is Required for Intestinal Homeostasis. *Cell*. 23 juill 2004;118(2):229-41.
- [20] Cario E, Gerken G, Podolsky DK. Toll-Like Receptor 2 Controls Mucosal Inflammation by Regulating Epithelial Barrier Function. *Gastroenterology*. 1 avr 2007;132(4):1359-74.
- [21] Harris G, KuoLee R, Chen W. Role of Toll-like receptors in health and diseases of gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol WJG*. 14 avr 2006;12(14):2149-60.
- [22] Lee J, Mo J-H, Shen C, Rucker AN, Raz E. Toll-like receptor signaling in intestinal epithelial cells contributes to colonic homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol*. janv 2007;23(1):27-31.

- [23] Fratila OC, Craciun C. Ultrastructural Evidence of Mucosal Healing after Infliximab. :7.
- [24] Vos ACW, Wildenberg ME, Arijs I, Duijvestein M, Verhaar AP, de Hertogh G, et al. Regulatory Macrophages Induced by Infliximab Are Involved in Healing In Vivo and In Vitro. *Inflamm Bowel Dis*. 1 mars 2012;18(3):401-8.
- [25] Vos ACW, Wildenberg ME, Duijvestein M, Verhaar AP, van den Brink GR, Hommes DW. Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Antibodies Induce Regulatory Macrophages in an Fc Region-Dependent Manner. *Gastroenterology*. 1 janv 2011;140(1):221-230.e3.
- [26] Atreya R, Zimmer M, Bartsch B, Waldner MJ, Atreya I, Neumann H, et al. Antibodies Against Tumor Necrosis Factor (TNF) Induce T-Cell Apoptosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases via TNF Receptor 2 and Intestinal CD14+ Macrophages. *Gastroenterology*. 1 déc 2011;141(6):2026-38.
- [27] Hébuterne X, Lémann M, Bouhnik Y, Dewit O, Dupas J-L, Mross M, et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. *Gut*. 1 févr 2013;62(2):201-8.
- [28] Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 1 oct 2004;60(4):505-12.

- [29] Corrélations entre l'activité clinique, la gravité endoscopique et les paramètres biologiques dans la maladie de Crohn du côlon ou iléocolonique. Une étude prospective multicentrique de 121 cas. Le Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. | Intestin [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://gut.bmj.com/content/35/2/231.abstract>
- [30] Joishy M, Davies I, Ahmed M, Wassel J, Davies K, Sayers A, et al. Fecal Calprotectin and Lactoferrin as Noninvasive Markers of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janv 2009;48(1):48–54.
- [31] Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease | Gut [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: [https://gut.bmj.com/content/58/8/1113.short?casa\\_token=wsW\\_XCkaED4AAAAA:6BAnNqE1J5ZSRSSFp6EWUbTjNDZrzkv9ykm\\_1Jtar0PP83NCmQhWF7UNyw09Pfx\\_r4eH-Fwx8P3jMA](https://gut.bmj.com/content/58/8/1113.short?casa_token=wsW_XCkaED4AAAAA:6BAnNqE1J5ZSRSSFp6EWUbTjNDZrzkv9ykm_1Jtar0PP83NCmQhWF7UNyw09Pfx_r4eH-Fwx8P3jMA)
- [32] Which magnetic resonance imaging findings accurately evaluate inflammation in small bowel Crohn's disease? A retrospective comparison with surgical pathologic analysis | Inflammatory Bowel Diseases | Oxford Academic [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/17/4/984/4634061>
- [33] Yzet C. Complete Endoscopic Healing Associated With Better Outcomes Than Partial Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. :27.

- [34] Martin A-F, Troillard A. Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI: étude rétrospective évaluant le profil et le type de prise en charge des patients traités par infliximab (efficacité et tolérance) au CHU de Grenoble de 2000 à 2008. :154.
- [35] Dalibon P. Thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : l'ère des biothérapies. Actual Pharm. avr 2015;54(545):28-34.
- [36] Yumpu.com. telecharger-le-livret-parcours-bon-usage-anti-tnf-alpha [Internet]. yumpu.com. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/fr/document/view/16517251/telecharger-le-livret-parcours-bon-usage-anti-tnf-alpha>
- [37] Wendling D, Combe B. Prescrire et surveiller une biothérapie de la polyarthrite rhumatoïde en pratique courante - Biotherapies in RA: prescription and management in clinical practice. M ISE AU POINT. 2004;8.
- [38] Notice\_Remicade.pdf.
- [39] Infliximab : REMICADE®, INFLECTRA®, REMSIMA®, FLIXABI® [Internet]. GETAID. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/linfliximab-remicade-inflectra-remsima-flixabi>
- [40] Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel J-F, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. J Crohns Colitis. déc 2012;6(10):991-1030.

- [41] Colombel JF, Mantzaris GJ, Rachmilewitz D, Diamond RH. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2010;13.
- [42] Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut.* 1 avr 2009;58(4):492-500.
- [43] Caspersen S, Elkjaer M, Riis L, Pedersen N, Mortensen C, Jess T, et al. Infliximab for Inflammatory Bowel Disease in Denmark 1999–2005: Clinical Outcome and Follow-Up Evaluation of Malignancy and Mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* nov 2008;6(11):1212-7.
- [44] Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -Neutralizing Agent. *N Engl J Med.* 11 oct 2001;345(15):1098-104.
- [45] Parita S, Vivek K, Stephan K, William P, Yizhak K. Infliximab Therapy Leading to Pulmonary Tuberculosis in a Patient With Negative Interferon  $\gamma$  Release Assay (IGRA)-Based QuantiFERON Gold Test. *J Investig Med High Impact Case Rep.* juill 2017;5(3):232470961771754.
- [46] Curtis JR, Kramer JM, Martin C, Saag KG, Patkar N, Shatin D, et al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-antagonists. *Rheumatology.* 1 nov 2007;46(11):1688-93.

- [47] Visser LH, Jacobs BC, Schmitz PIM, van Doorn PA. Cytomegalovirus infection and Guillain-Barré syndrome: :7.
- [48] Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination Occurring During Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Inflammatory Arthritides. :8.
- [49] Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE. The Benefit/Risk Profile of TNF-Blocking Agents: Findings of a Consensus Panel. *Semin Arthritis Rheum.* juin 2005;34(6):819-36.
- [50] Martin T. « Anticorps anti-TNF, quelles applications, quels effets secondaires ? ». *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* avr 2006;46(3):261-6.
- [51] Adalimumab : HUMIRA® AMEGVITA®, IMRALDI®, IDACIO®, HYRIMOZ® et HULIO® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/ladalimumab-humira>
- [52] Certolizumab Pegol : CIMZIA® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/certolizumab-pegol-cimzia>
- [53] D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology.* mai 1999;116(5):1029-34.

- [54] Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 1 mars 2006;63(3):433-42.
- [55] Sandborn W, Rutgeerts P, Reinisch W, Kornbluth A, Lichtiger S, D'Haens G, et al. Sonic: a Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Comparing Infliximab and Infliximab Plus Azathioprine to Azathioprine in Patients with Crohn's Disease Naive to Immunomodulators and Biologic Therapy: 1117. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* sept 2008;103:S436.
- [56] Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis | *NEJM* [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa050516>
- [57] Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Assche GV, et al. Mucosal Healing Predicts Long-term Outcome of Maintenance Therapy with Infliximab in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(9):7.
- [58] Implications cliniques de la cicatrisation muqueuse pour la gestion des MICI | *Nature Reviews Gastro-entérologie et hépatologie* [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2009.203>
- [59] Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early Mucosal Healing With Infliximab Is Associated With Improved Long-term Clinical Outcomes in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 1 oct 2011;141(4):1194-201.

- [60] Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut*. 1 déc 2011;60(12):1754-63.
- [61] Shen W, Cao L, Li Y, Cai X, Ge Y, Zhu W. Visceral Fat Is Associated With Mucosal Healing of Infliximab Treatment in Crohn's Disease: Dis Colon Rectum. juin 2018;61(6):706-12.
- [62] Papi C. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: Treatment efficacy and predictive factors. *Dig Liver Dis*. 2013;8.
- [63] Arijs I, Li K, Toedter G, Quintens R, Lommel LV, Steen KV, et al. Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. :8.
- [64] Arijs I, Quintens R, Van Lommel L, Van Steen K, De Hertogh G, Lemaire K, et al. Predictive value of epithelial gene expression profiles for response to infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. déc 2010;16(12):2090-8.
- [65] Park SH, Hong M, Lee H, Ye BD, Hwang SW, Jung S, et al. Association of *TRAP1* with infliximab-induced mucosal healing in Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. déc 2019;34(12):2118-25.
- [66] Viazis N, Giakoumis M, Bamias G, Goukos D, Koukouratos T, Katopodi K, et al. Predictors of tissue healing in ulcerative colitis patients treated with anti-TNF. *Dig Liver Dis*. janv 2017;49(1):29-33.
- [67] Filip B, Maja N, Severine V, Gert VA, Geert DH, An C, et al. Influence of Immunogenicity on the Long-Term Efficacy of Infliximab in Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2003;8.

- [68] Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. févr 2014;146(2):392-400.e3.
- [69] Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, Louis E, Colombel J-F, Satsangi J. Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. déc 2015;149(7):1716-30.
- [70] Vermeire S. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 1 mars 2006;55(3):426-31.
- [71] Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. déc 2005;2(12):580-6.
- [72] Jürgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, Schnitzler F, Fidler H, van Moerkercke W, et al. Levels of C-reactive Protein Are Associated With Response to Infliximab Therapy in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. mai 2011;9(5):421-427.e1.
- [73] Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, et al. Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease: Adalimumab predictors in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. oct 2011;34(8):911-22.

- [74] Beigel F, Deml M, Schnitzler F, Breiteneicher S, Göke B, Ochsenkühn T, et al. Rate and Predictors of Mucosal Healing in Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Anti-TNF-Alpha Antibodies. Singh UP, éditeur. PLoS ONE. 16 juin 2014;9(6):e99293.
- [75] Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology*. août 2002;123(2):450-60.
- [76] Sipponen T, Savilahti E, Kärkkäinen P, Kolho K-L, Nuutinen H, Turunen U, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease: *Inflamm Bowel Dis*. oct 2008;14(10):1392-8.
- [77] Panaccione - 2014 - Combination Therapy With Infliximab and Azathiopri.pdf.

## Serment d'Hippocrate

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

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

## قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 14

سنة : 2021

# تندب الغشاء المخاطي بالمنظار في مرض التهاب الأمعاء المزمن بالعلاج الحيوي: المعدلات والعوامل المرتبطة بها

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة مريم العوفير

المزودة في 29 يناير 1996 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : تندب الغشاء المخاطي؛ مرض التهاب الأمعاء المزمن؛ العلاج الحيوي

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس و مشرف

السيد عزيز أوراغ  
أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

عضو

السيدة إكرام الرابع  
أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

عضو

السيد حسن الصديق  
أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

عضو

السيد محمد أوقبلي  
أستاذ في علم التشريح الدقيق