

Année: 2021

Thèse N°: 270

**SURINFECTION A CYTOMEGALOVIRUS  
DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES  
CHRONIQUE DE L'INTESTIN :  
PREVALENCE ET IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES**

**THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Monsieur Aissam MOUAA**

*Né le 19 Septembre 1995*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

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

**Mots Clés** : Cytomégalovirus; MICI; Colite aigue grave

**Membres du Jury** :

**Monsieur Aziz AOURARH**

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

**Madame Nawal KABBAJ**

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

**Monsieur Hicham EL ANNAZ**

Professeur de Virologie

**Monsieur Hassan SEDDIK**

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

**Monsieur Mohamed OUKABLI**

Professeur d'Anatomie Pathologique

**Président & Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



**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 :**

**Doyen :**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**

Mr. Mohamed KARRA

\*Enseignant militaire

## 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. OUZZANI 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. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)  
Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

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

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)  
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

\*Enseignant militaire

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

**Décembre 1996**

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

**Novembre 1997**

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

**Novembre 1998**

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

**Janvier 2000**

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

**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

**Décembre 2001**

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

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

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

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

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

\*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham\*  
 Pr. BENABDELJLIL Maria  
 Pr. BENAMAR Loubna  
 Pr. BENAMOR Jouda  
 Pr. BENELBARHDADI Imane  
 Pr. BENNANI Rajae  
 Pr. BENOACHANE Thami  
 Pr. BEZZA Ahmed\*  
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 Pr. CHAT Latifa  
 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. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

#### **Décembre 2002**

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

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik

Anesthésie-Réanimation  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**  
 Chirurgie Générale **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**  
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (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

Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

\*Enseignant militaire

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. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
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 Najia

#### **AVRIL 2006**

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

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  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Avachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

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

\*Enseignant militaire

Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi\*

Pr. AOUFI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed\*

Pr. BALOUCH Lhousaine\*

Pr. BENZIANE Hamid\*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Pr. CHERKAOUI Naoual\*

Pr. EL BEKKALI Youssef\*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Nouredine

Pr. HADADI Khalid\*

Pr. ICHOU Mohamed\*

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain\*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. OUZZIF Ez zohra\*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yessine\*

Pr. SIFAT Hassan\*

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*

Pr. TANANE Mansour\*

Pr. TLIGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*

Pr. AGADR Aomar\*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*

Pr. AKHADDAR Ali\*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen\*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae\*

Pr. BOUI Mohammed\*

Pr. BOUNAIM Ahmed\*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*

Pr. CHTATA Hassan Toufik\*

Pr. DOGHMI Kamal\*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha\*

Pr. ENNIBI Khalid\*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna\*

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophthalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Biochimie-chimie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Ophthalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

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

\*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE 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  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

#### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

#### **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

#### **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. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*

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  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

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

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

\*Enseignant militaire

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL 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 <b>Vice-Doyen à la Pharmacie</b>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
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
<b><u>AVRIL 2013</u></b>	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
<b><u>MARS 2014</u></b>	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie

\*Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. 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\*

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

**PROFESSEURS AGREGES :**

**JANVIER 2016**

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

**JUIN 2017**

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

**MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

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

Dermatologie  
Rhumatologie

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

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie

\*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

**NOVEMBRE 2018**

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

**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\*  
Pr. CHAFRY BOUCHAIB\*  
Pr. CHAHDI HAFSA\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI AMAL\*  
Pr. DOGHMI NAWFAL\*  
Pr. EL LALAOUI SIDI-YASSIR  
Pr. EL ANNAZ HICHAM\*  
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI\*  
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EL KAOUI HAKIM\*  
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EN-NAFAA ISSAM\*  
Pr. HAMAMA JALAL\*  
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB\*  
Pr. HJIRA NAOUFAL\*  
Pr. JIRA MOHAMED\*  
Pr. JNIENE ASMAA  
Pr. LARAQUI HICHAM\*  
Pr. MAHFOUD TARIK\*  
Pr. MEZIANE MOHAMMED\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES\*  
Pr. MOUZARI YASSINE\*  
Pr. NAOUI HAFIDA\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

\*Enseignant militaire

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021  
KHALED Abdellah  
Chef du Service des  
Ressources Humaines  
FMPR

\*Enseignant militaire

# *Dédicaces*



*À  
FEU SA MAJESTÉ LE ROI HASSAN II*



*Que Dieu ait Son âme en Sa Sainte Miséricorde.*

*À*  
*SA MAJESTÉ*  
*LE ROI MOHAMED VI*  
*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées*  
*Royales*  
*Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale*



*Qu'Allah Le glorifie et préserve Son Royaume.*

*À*  
*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIER*  
*MOULAY EL HASSAN*



*Que Dieu Le garde.*

*À*  
*SON ALTESSE ROYALE*  
*LE PRINCE MOULAY RACHID*



*Que Dieu Le protège.*

*À*  
*TOUË LA FAMILLE ROYALE*



*A*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*Mohammed ABBAR*

*Inspecteur du Service de Santé militaire*

*En témoignage de notre profond respect et de notre profonde considération.*



*A*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*EL Mehdi ZBIR*

*Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instructions Mohamed V –*

*Rabat*

*En témoignage de notre profond respect et de notre profonde considération.*



*A*

*Monsieur le Médecin Colonel*

*Karim FILALI*

*Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire*

*En témoignage de notre profond respect et de notre profonde considération.*



*A*

*Monsieur le Général de Corps d'Armée*

*Abdelfattah LOUARAK*

*Inspecteur Général des Forces Armées Royales*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération et sincère admiration*



*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Elbaaj Mohammed*

*Directeur de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknes*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



*A*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*BOULAHYA Abdellatif*

*Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne – Marrakech*

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde*

*considération*



*A*

*Monsieur le Colonel Major ABDERRAZAK SABIR*

*Médecin Chef du 3ème Hôpital de Laayoune*

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde  
considération*

*Toutes les lettres*

*ne sauraient trouver les mots qu'il faut ... Tous les mots ne  
sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la  
reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que...*

*Je dédie cette thèse à ...*

*A la mémoire de mon grand-père paternel*

*Monsieur MOUAA Mohammed*

*5 ans n'était plus suffisante pour moi pour vous voir, j'aurais bien aimé que vous restiez beaucoup plus longtemps mais c'est la norme de vie Al Hamdolillah. Le destin m'a privé de votre gentillesse de votre générosité, de votre courage, de VOUS.*

*Je vous dédie en premier mon travail, j'espère qu'il vous retrouve bien reposé au paradis et que vous seriez fière de moi.*

*A mes très chers grands parents*

*Maternels : MOUAA Touda HSI Hammou*

*Paternel : HSI Hadda*

*Vous occupez la plus grande place dans mon cœur ; Vos prières m'accompagnaient dans tout mon parcours. J'espère que je puisse toujours vous rendre heureux et fiers de moi.*

*Que Dieu, le tout puissant, vous garde en très bon état de santé ; Que Dieu, tout miséricordieux, vous protège et vous guérisse, une guérison qui ne laisse aucun mal.*

## *A mes très chers parents*

*Je vous rends en propre main, le fruit de toutes ces longues années d'études avec des hauts et bas, auprès et loin de vous. Chaque lettre de cette thèse exprime mon amour envers vous.*

## *Ma Mère HSI mahjouba*

*Je ne trouve pas les mots pour exprimer la grande gratitude et le profond amour que je porte pour toi.*

*Tu es, et tu seras toujours ma source d'inspiration, c'est grâce à toi que je sais actuellement le vrai sens l'amour et le sacrifice. Ton sourire perpétuel sera toujours une motivation pour moi.*

## *Mon père MOUAA Moulay*

*A l'homme qui a sacrifié tout son temps et sa santé pour nous voir progresser et évoluer dans la vie.*

*Tu m'as rendu l'homme que je suis aujourd'hui ; c'est grâce à toi que j'ai appris à faire face et surmonter les différentes difficultés de la vie.*

*JE VOUS AIME TRÈS FORT*

*A Ma sœur aînée AMAL MOUAA  
et à mon petit frère Houssam MOUAA*

*A mes partenaires de bêtises, à mes confidents et mes sources de soutien. Je vous aime inconditionnellement et j'espère que vous seriez toujours fiers de votre "middle" frère*

*Je vous dédie ce travail et j'espère que vos rêves soient réalisés toute en gardant un bon état d'esprit et de santé.*

*A Mon Oncle très particulier HSI Outalha et Sa femme ma très chère Tante HABIBA OUKHOUYA et leur petite famille*

*Depuis mon enfance à LAAYOUNE vous étiez la famille avec laquelle j'ai grandi, je n'oublierai jamais les bons moments qu'on a passé ensemble.*

*Vous étiez l'abri chaleureux qui m'a accueilli à plusieurs reprises, vous avez veillé sur mon bien-être.*

*Je vous exprime aujourd'hui et pour toujours ma reconnaissance pour vos efforts.*

## *A toute ma grande famille MOUAA et HSI*

*Je ne peux en aucun cas rater cette occasion sans vous exprimer ma gratitude pour tout ce que vous avez fait pour moi, je vous remercie toutes et tous pour le soutien que vous m'avez octroyé en espérant qu'on se retrouve à chaque fois dans les meilleures conditions*

## *A la SQUAD*

*Mohammad AKHOUAYRI ; Haytam YOUSFI ; TARIK Islam ; Sara HDIYE ; Fatima Ezzahra EL JABRI*

*A la mémoire de tous les moments qu'on a passé ensemble et à nos longues discussions qui ne menaient la plupart de temps à rien ;) Vous étiez toujours une bonne compagnie à laquelle je m'attacherai toujours, je vous remercie pour votre support.*

*Je vous aime mes chers amis.*

*A mes amis :*

*JENDARA Yassine*

*A mon ami d'enfance ; je te remercie pour les expériences qu'on a vécu ensemble. Malgré les incomptables kilomètres qui nous séparent tu resteras toujours calqué dans mes pensées.*

*Je te souhaite un bon parcours dans ta vie et que tu arrives à réaliser tous tes rêves.*

*JAROU'D Marouan*

*Les mots m'échappent en me rappelant de nos longues heures d'apprentissage et d'exercices en salle d'études ; les moments inoubliables qu'on a passé côte à côte le long du trajet Meknès-Laayoune*

*Ton impact sur ma vie sera toujours présent, On avait l'habitude de dire "La gloire aux collégien" aujourd'hui je te dis la gloire à toi mon cher ami.*

*Je te souhaite bon courage et qu'Allah t'accompagne dans tous tes pas.*

*A tous mes amis les EOMs de l'ERSSM*

*Je vous remercie pour les beaux souvenirs que j'ai pu garder avec chacun d'entre vous, je suis très reconnaissant à ceux qui m'ont soutenu qu'on j'avais besoin d'aide.*

*Je vous souhaite tout le bonheur et la réussite et une vie pleine de joie et de prospérité*

*A Ma belle famille*

*Plutôt à ma famille, ABID Houria, BENOUJHI Es-Sayed et BENOUJHI Mehdi ;*

*Merci à Dieu d'avoir mis cette famille formidable sur mon chemin, Je vous exprime mon extrême respect et ma gratitude ; vous êtes le mur qui soutient mon dos, la canne qui redresse mon chemin ; Je vous remercie beaucoup pour votre support infini.*

*J'espère qu'Allah protège votre santé et vous dirige vers la meilleure voie de prospérité et de bonheur.*

*JE VOUS AIME*

*A El haj et El hajja ABID LAARBI ET HAMZAOUI  
ACHOURA*

*J'espère qu'Allah vous préserve parmi ses pieux serviteurs et que vous soyez  
fiers de nous moi et Sara.*

*A Mon AME SŒUR BENOVAHI Sara*

*Je ne cesse de remercier dieu qui t'as mis sur mon chemin, tu es le soleil qui  
éclate mes jours, le vent qui me redonne la vie, la canne qui me tient debout,  
l'arc en ciel qui me fait voir la vie colorée, la concrétisation de la  
perfection ... tu es la femme merveilleuse qui rend mon quotidien plus doux.*

*Je te remercie d'être ma femme, d'avoir embelli ma vie, Grace toi j'ai appris  
à aimer à sourire et à vivre.*

*Je ne pourrais jamais réaliser ce travail sans toi ; ton encouragement, ta  
motivation, tes aller-retours étaient la roue qui fait avancer mon travail.*

*" SEUL, ON VA PLUS VITE MAIS A DEUX ON VA PLUS LOIN "*

*Je t'aime infiniment mon cœur*



# *Remerciements*



*A mon Maître Président et Rapporteur de thèse*  
*Monsieur le Professeur Aziz AOURARH*  
*Professeur de Gastro-Entérologie et chef de service*  
*d'hépto-gastro-entérologie 1 de l'HMIMV de Rabat*

*Je tiens à vous remercier pour le très précieux temps que vous avez  
sacrifié pour encadrer ma thèse malgré les autres responsabilités que vous  
portiez sur le dos, pour l'effort que vous avez fourni pour orienter et  
rapporter mon humble travail,*

*J'insiste à vous dire qu'un sourire se dessinera toujours sur mon visage à  
chaque fois que j'entends votre nom ; Votre nom me dit grand-chose.*

*Veillez accepter, Mon Professeur, l'expression de mon honneur de  
travailler sous votre aile et de mes sincères salutations.*

*A mon Professeur et Co-rapporteur de thèse*  
*Madame Le Professeur Mouna TAMZAOURTE*  
*Professeur Assistant au service de Gastro-entérologie*  
*à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de*  
*Rabat*

*Je vous exprime, cher professeur, ma très grande reconnaissance pour votre encadrement exceptionnel ; vous étiez toujours présente, toujours à l'écoute et toujours disponible, au prix de votre propre temps, pour redresser et calibrer mon travail. Cette thèse ne pourrait en aucun cas voir la lumière sans vous.*

*Je m'arrête pour mettre le point sur votre caractère et attitude extraordinaire. Vous alliez la responsabilité et la gentillesse ; le charisme et la modestie ; vous serez toujours un exemple à suivre.*

*J'espère qu'on se retrouve ultérieurement à des beaux moments.*

*A mon Maître et Juge de thèse*

*Madame Le Professeur Nawal KEBBAJ*

*Professeur en Gastro-Entérologie et Chef de service*

*Exploration Fonctionnelle Digestive Hépto-*

*Gastroentérologie*

*au Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat*

*Je suis infiniment honoré que vous acceptiez de juger ma thèse ; Je tiens à vous remercier de m'avoir ouvert votre porte. Votre jugement donnera incontestablement une grande valeur ajoutée à mon humble travail.*

*A mon Maître et Juge de thèse*

*Monsieur Le Professeur Hassan SEDDIK*

*Professeur de Gastro-Entérologie à l'Hôpital Militaire*

*d'Instruction Mohamed V de rabat*

*Cher Professeur, Je ne rate pas cette occasion pour vous remercier d'avoir consacré du temps pour juger mon travail aux dépens de vos occupations.*

*Je vous assure que votre jugement apportera un plus à mon modeste travail tout en espérant que vous allez en être satisfait.*

*A mon Maître et Juge de thèse*

*Monsieur Le Professeur OUKABLI Mohamed*

*Professeur en anatomo-pathologie et Chef de l'anatomo-  
pathologie à L'Hôpital militaire d'instruction Mohammed*

*V*

*Cher professeur, je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude et à vous  
remercier d'avoir accepté de juger ma thèse. Je vous annonce avec fierté  
que votre présence a mis en valeur mon travail.*

*C'est avec un grand honneur que j'apprécie votre jugement.*

*A Maître et Juge de thèse*

*Monsieur le Professeur Hicham EL ANNAZ*

*Professeur en VIROLOGIE à l'Hôpital Militaire*

*d'Instruction Mohammed V de Rabat*

*Je vous exprime, cher Professeur, mes chaleureux remerciements de bien vouloir juger mon travail tout en espérant qu'il soit bien à la hauteur de vos attentes. J'en profite pour témoigner mon profond respect et ma grande reconnaissance.*

*Au personnel du service de gastro-entérologie I HMIMV*

*Je vous remercie de m'avoir facilité la recherche et*

*l'exploitation des dossiers, en particulier :*

*Dr LAAROUSSI Rachid, médecin résident*

*au service de gastro-entérologie HMIMV*

*Je tiens à vous remercier pour vos conseils précieux, c'est grâce à vous que  
j'ai pu établir ma fiche d'exploitation.*

*J'espère qu'Allah vous préserve pour votre petite famille*

*Dr OUAHID Salma, médecin résidente au service de  
gastro-entérologie HMIMV*

*Je tiens à vous remercier, je n'oublierai jamais votre aide Docteur pour  
réaliser l'étude statistique de mon travail.*

*Que dieu vous garde en bonne santé ainsi que votre famille*



# *Liste des Abréviations*



<b>ACV</b>	: Aciclovir
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AEG</b>	: Altération de l'état général
<b>ASA</b>	: Acide Aminosalicylique
<b>ASP</b>	: Abdomen sans préparation
<b>CAG</b>	: Colite aigue grave
<b>CDV</b>	: Cidofovir
<b>CMV</b>	: Cytomégalovirus
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive
<b>CTC</b>	: Corticoïde
<b>EBV</b>	: Epstein Barr virus
<b>ECBU</b>	: Examen cyto bactériologique des urines
<b>EPS</b>	: Examen parasitologique des selles
<b>FC</b>	: Fréquence cardiaque
<b>FIG</b>	: Fosse iliaque gauche
<b>FOS</b>	: Foscarnet
<b>GB</b>	: Globules blancs
<b>GCS</b>	: Score de conscience de Glasgow
<b>GCV</b>	: Ganciclovir
<b>GR <math>\alpha</math></b>	: Récepteurs glucocorticoïdes alpha
<b>GR <math>\beta</math></b>	: Récepteurs glucocorticoïdes beta

<b>H et E</b>	: Hématoxyline et eosine
<b>Hb</b>	: Hémoglobine
<b>HHV</b>	: Humain Herpes Virus
<b>HMIMV</b>	: Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V
<b>HSV</b>	: Herpes Simplex Virus
<b>IC</b>	: Intervalle de confiance
<b>IgG</b>	: Immunoglobuline type G
<b>IgM</b>	: Immunoglobuline type M
<b>IHC</b>	: Immunohistochimie
<b>IL</b>	: Inter-Leukine
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle
<b>IV</b>	: Intraveineux (se)
<b>LAP</b>	: Ligne ano-pectinée
<b>MA</b>	: Marge anale
<b>MC</b>	: Maladie de Crhon
<b>MICI</b>	: Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
<b>MII</b>	: Maladie inflammatoire de l'intestin
<b>NFS</b>	: Numération de la formule sanguine
<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>OR</b>	: Odds Ratio
<b>PCR</b>	: Polymérase réactive chaîne

<b>PLQ</b>	: Plaquettes
<b>PNN</b>	: Polynucléaires neutrophiles
<b>RCH</b>	: Rectocolite hémorragique
<b>RT-PCR</b>	: Reverse transcriptase PCR
<b>SASP</b>	: Sulfasalazine
<b>SCMV</b>	: Surinfection à CMV
<b>TA</b>	: Tension artérielle
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TNF</b>	: Tumor necrosis factor
<b>Ttt</b>	: Traitement / thérapie
<b>UCEIS</b>	: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
<b>VGCV</b>	: Valganciclovir
<b>VHB</b>	: Virus de l'hépatite B
<b>VHC</b>	: Virus de l'hépatite C
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine
<b>VZV</b>	: Varicelle Zona Virus



*Liste des illustrations*



## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Répartition de la surinfection à CMV dans les MICI selon le sexe. ....	8
<b>Figure 2 :</b> Le profil biologique de l'albumine et la CRP chez nos malades .....	10
<b>Figure 3 :</b> La famille des herpes virus .....	19
<b>Figure 4 :</b> Schéma tridimensionnel représentant le structure du cytomégalovirus .....	20
<b>Figure 5 :</b> Structure simplifiée du génome viral du CMV .....	20
<b>Figure 6 :</b> Pénétration du virus dans la cellule hôte .....	23
<b>Figure 7 :</b> Cycle de la réplication du cytomegalovirus.....	25
<b>Figure 8 :</b> Figure montrant l'aspect 'owl eye' ou en 'œil de hibou'. ....	38
<b>Figure 9 :</b> Algorithme de prise en charge devant une poussée de MICI avec infection CMV concomitante. ....	52

## **Liste des tableaux**

<b>Tableau 1</b> : Les moyennes des paramètres clinique .....	9
<b>Tableau 2</b> : Les scores de gravité.....	11
<b>Tableau 3</b> : Les éléments diagnostiques chez nos patients .....	12
<b>Tableau 4</b> : La prévalence de la surinfection à CMV au cours des MICI. ....	13
<b>Tableau 5</b> : Le traitement antiviral reçu par nos malades : .....	14
<b>Tableau 6</b> : L'évolution des paramètres clinico-biologiques à sept jours du traitement anti viral : .	15
<b>Tableau 7</b> : Comparaison des résultats de prévalence selon plusieurs études. ....	28
<b>Tableau 8</b> : Les facteurs de risque d'une surinfection à CMV au cours des MICI.....	35
<b>Tableau 9</b> : les moyens diagnostiques chez nos patients.....	40
<b>Tableau 10</b> : Agents antiviraux agissant contre le CMV.....	41
<b>Tableau 11</b> : L'adaptation posologique du GCV selon la fonction rénale .....	43
<b>Tableau 12</b> : L'adaptation posologique du VGCV selon la fonction rénale. ....	45

# *Sommaire*



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Matériel et Méthodes</b> .....	4
I. Malades.....	5
1. Données épidémiologiques : .....	5
2. Clinique : .....	6
3. Biologie : .....	6
4. diagnostic de la Surinfection à CMV : .....	6
5. Morphologie :.....	6
6. Scores de gravité : .....	6
7. Traitement :.....	6
8. Evolution :.....	6
II. L’analyse statistique : .....	6
<b>Résultats</b> .....	7
I. Résultats épidémiologiques : .....	8
1. L’âge :.....	8
2. Le sexe :.....	8
3. Antécédents personnels de maladies inflammatoire de l’intestin : .....	9
4. Antécédents familiaux de MICI :.....	9
5. Tabac .....	9
II. L’examen clinique : .....	9
1. L’admission :.....	9
III. Les résultats biologiques .....	10
1. L’hémoglobine .....	10
2. La Protéine C réactive : .....	10
3. L’albumine :.....	10
IV. Les scores de gravité des MICI : .....	11
V. Morphologie :.....	11
1. Endoscopie :.....	11

2. Tomodensitométrie TDM abdominale : .....	12
VI. Diagnostic de l'infection à cytomégalovirus : .....	12
VII. Prévalence de la surinfection a CMV : .....	13
VIII. Traitement .....	14
1. Traitement de la poussée de MICI .....	14
2. Traitement antiviral .....	14
IX. Evolution .....	15
<b>Discussion</b> .....	16
I. Définition.....	17
1. Maladie à CMV : .....	17
2. Surinfection à CMV et MICI : .....	17
II. Virologie : .....	19
1. Structure.....	20
1.1. Le génome: .....	20
1.2. La Capside : .....	21
1.3. Le Tégument : .....	21
1.4. L'enveloppe : .....	21
2. Réplication .....	23
2.1. Fixation et pénétration du virus dans la cellule hôte .....	23
2.2. Synthèse des protéines virales et réplication de l'ADN : .....	24
2.3. Excrétion des virions après maturation de l'ADN viral, encapsidation et tégumentation : .....	25
3. Latence et réactivation.....	26
III. Epidémiologie : .....	27
1. Réservoir : .....	27
2. Caractéristiques physiques et chimiques : .....	27
3. L'Incubation : .....	27
4. Transmission .....	28
5. Prévalence : .....	28
5.1. Prévalence de la surinfection à cytomégalovirus au cours des MICI : .....	28

5.2.	Différence de la prévalence des SCMV entre la maladie de Crhon et la rectocolite hémorragique :	29
5.2.1.	Prévalence du CMV dans la Maladie de Crhon MC :	29
5.2.2.	Prévalence du CMV dans la rectocolite hémorragique RCH :	30
5.3.	La surinfection à CMV et cortico-résistance.	30
IV.	Physiopathologie :	31
V.	Facteurs de risque	33
VI.	Diagnostic de la surinfection à CMV :	36
1.	Infection à CMV	36
2.	Colite a CMV	38
VII.	Traitement	41
1.	Agents antiviraux :	41
1.1.	Ganciclovir GCV	41
1.2.	Valganciclovir	44
1.3.	Foscarnet FOS	46
1.4.	Cidofovir CDV	47
2.	Traitement antiviral en cas de MICI	49
3.	Immunosuppresseurs, biothérapie et l'infection à CMV	52
	<b>Conclusion</b>	<b>55</b>
	<b>Résumés</b>	<b>57</b>
	<b>Annexes</b>	<b>61</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>65</b>



# *Introduction*



Le cytomégalo­virus (CMV) est un membre de la famille des virus de l'herpès et constitue une infection courante chez l'homme, qui touche 40 à 100 % des adultes [1]. Une maladie gastro-intestinale à CMV cliniquement significative survient généralement chez les sujets immunodéprimés ; entre autres les patients ayant subi une greffe de moelle osseuse ou d'organe, ceux mis sous corticothérapie, ainsi que les patients cancéreux sous chimiothérapie.

Au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), la fréquence de l'infection par le CMV est rare variant entre 0,53%-3,4% [2]. Cette fréquence s'élève à 11 jusqu'à 36% au cours des poussées sévères [3]. Il s'agit le plus souvent d'une réactivation virale, plutôt qu'une primo-infection [4]. L'inflammation chronique est considérée comme facteur favorisant de l'infection, de même les traitements immunosuppresseurs peuvent majorer ce risque [5]. La distinction entre une surinfection par le CMV et une simple poussée de la maladie peut être difficile.

Une infection à cytomégalo­virus est définie par la détection, chez un sujet asymptomatique, des antigènes, des immunoglobulines (Ig) ou du génome viral du CMV. Par contre, on ne parle d'une maladie gastro intestinale à CMV que devant des manifestations cliniques à type de diarrhées, fièvre, douleurs abdominales associées à la présence du CMV dans la muqueuse colique.

Le diagnostic d'une atteinte par le CMV fait appel à des techniques de biologie cellulaire, moléculaire et d'anatomopathologie, dont celles réalisées sur un échantillon de sang à savoir la recherche des antigènes, des immunoglobuline (Ig) et du génome viral ; et celle réalisées sur la muqueuse colique recueillie par biopsie : l'examen histologique après coloration à l'hématoxyline et éosine H et

E, le recherche de l'ADN viral, les techniques d'immunohistochimie IHC et la culture cellulaire.

Le premier cas rapportant l'association de MICI avec CMV a révélé plusieurs questions : quelle est la prévalence du CMV dans les exacerbations de MICI ? et est-ce que le CMV peut être à l'origine ou un facteur contributif de ces exacerbations ? quelle est l'attitude thérapeutique à suivre ?

Notre travail a pour objectif de :

- Rapporter l'expérience du service de gastro entérologie de l'HMIMV de Rabat,
- Évaluer la prévalence de la surinfection au cytomegalovirus au cours des exacerbations de MICI.
- Discuter les éventualités thérapeutiques à proposer face à une surinfection au CMV au cours des poussées de MICI.

*Matériel*  
*et*  
*Méthodes*



## **I. Malades**

Notre travail constitue une étude rétrospective descriptive faite au sein du service de gastro-entérologie I à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV) -Rabat.

L'étude est réalisée sur l'ensemble de patients hospitalisés au service pour poussée de maladie inflammatoire chronique de l'intestin MICI présentant une surinfection à cytomégalovirus, sur une période de deux ans. Du Janvier 2019 à Janvier 2021, cinq malades infectés par le CMV ont été hospitalisés sur un ensemble de soixante-cinq patients.

Dans notre série, le diagnostic repose sur la mise en évidence au cours d'une exacerbation de MICI de :

- Anticorps IgM anti-CMV à la sérologie, et/ou
- Génome virale par PCR sur échantillon de sang et de biopsie endoscopique et/ou
- Présence d'inclusion virale à la Coloration à hématoxyline et éosine (H et E) d'un fragment du tissu colique.

Les données recueillies sont :

### **1. Données épidémiologiques :**

- Age
- Sexe
- Antécédents personnels
- Tabagisme
- Antécédents familiaux de MICI

## **2. Clinique :**

- Motif d'admission
- Signes généraux
- Signes digestifs
- Signes extra digestifs

## **3. Biologie :**

- Taux d'hémoglobine
- CRP
- L'albuminémie
- Nombre de Leucocyte

## **4. diagnostic de la Surinfection à CMV :**

## **5. Morphologie :**

- Endoscopie
- Imagerie

## **6. Scores de gravité :**

- TRUELOVE et WITTS
- LICHTIGER

## **7. Traitement :**

- Traitement de la poussée de MICI
- Traitement de l'infection à CMV

## **8. Evolution :**

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

L'analyse statistique a été étudiée en utilisant le logiciel SPSS20.

Les valeurs qualitatives ont été exprimés en pourcentages et les valeurs quantitatives ont été exprimés en moyennes et écart type.

# *Résultats*



## I. Résultats épidémiologiques :

### 1. L'âge :

Notre étude est réalisée sur 5 malades d'âges différents allant de 26 ans à 58 ans

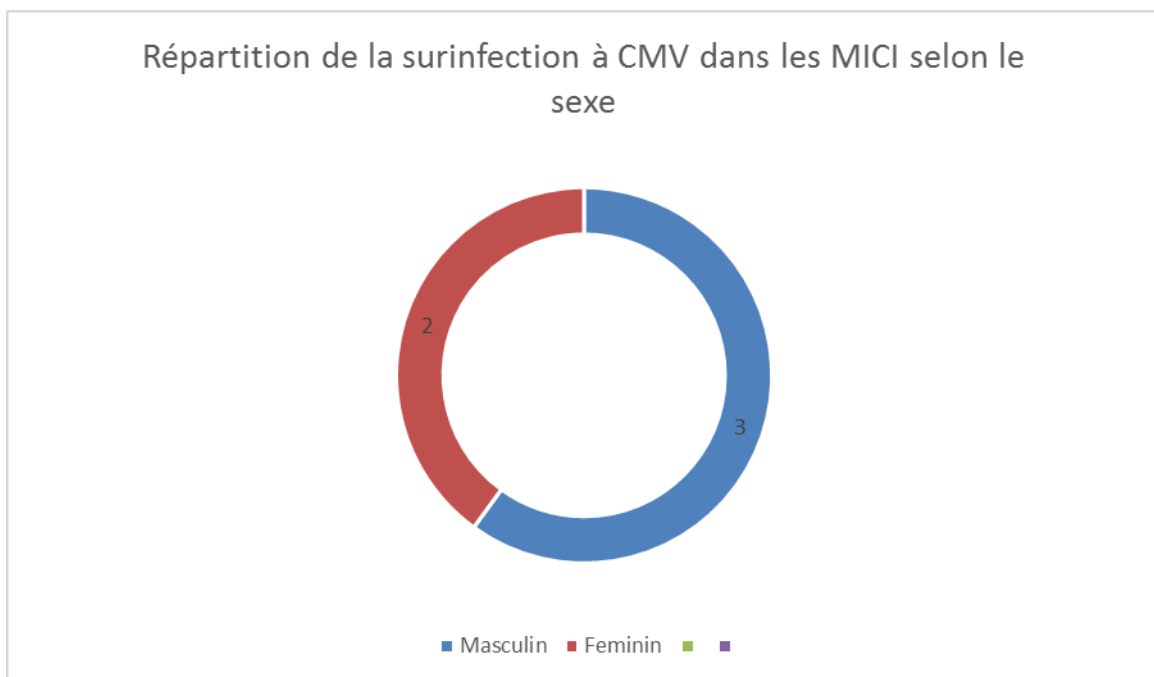
Avec un âge moyen calculé à 33,6 ans et un écart type de 12,05.

### 2. Le sexe :

Les femmes représentent 40 % des patients qui ont fait une surinfection à CMV dans notre série.

Les hommes font 60 % de l'ensemble des cas atteints.

•Sexe ratio F/H : 2/3.



**Figure 1** : Répartition de la surinfection à CMV dans les MICI selon le sexe.

### 3. Antécédents personnels de maladies inflammatoire de l'intestin :

Parmi les malades surinfectés, trois sont connus porteurs de MICI, alors que deux patients présentent une MICI inaugurale.

### 4. Antécédents familiaux de MICI :

Aucun des malades ne présente d'antécédent familial de MICI.

### 5. Tabac

1 seul malade est tabagique.

## II. L'examen clinique :

### 1. L'admission :

**Tableau 1** : Les moyennes des paramètres clinique

<b>Les signes cliniques</b>	<b>MICI avec CMV+</b>
<b>Selles /jours (Ecart type)</b>	13,4 (2,33)
<b>Syndrome rectal</b>	40%
<b>Fréquence cardiaque moyenne (Ecart type)</b>	90 bpm (1,8)
<b>Douleur abdominale</b>	100%
<b>AEG</b>	60%
<b>T°</b>	37,4

### III. Les résultats biologiques

Certains paramètres biologiques permettent d'évaluer la sévérité de la maladie ; a ce propos on a recours au taux d'hémoglobinémie, la concentration plasmatique de la CRP et de l'albumine.

#### 1. L'hémoglobine

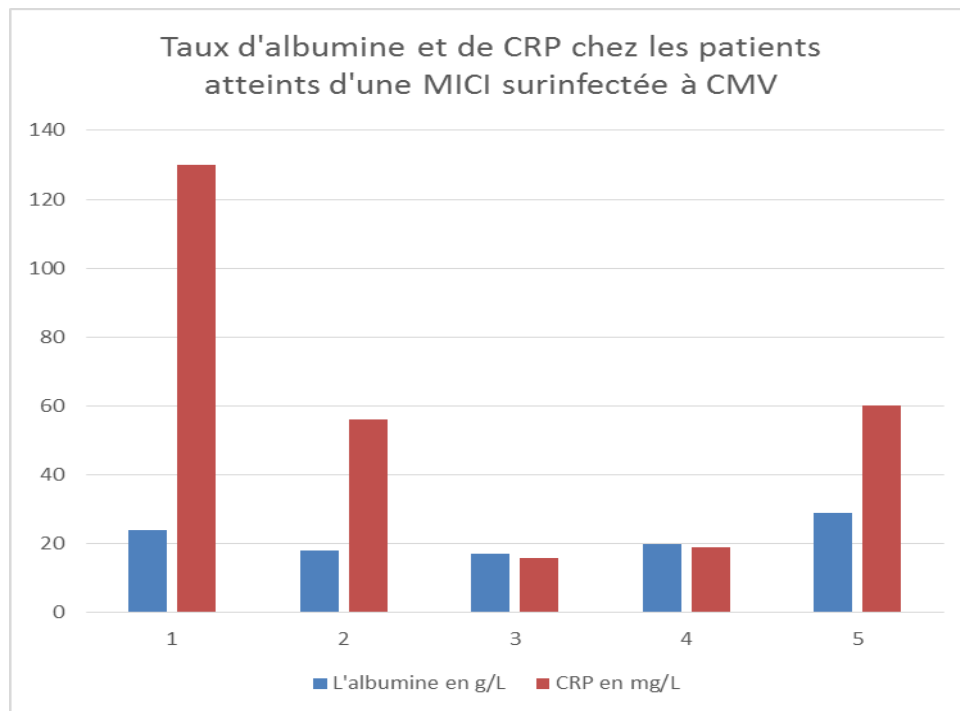
Le taux moyen de l'hémoglobine est de 9,84 g/dl avec un écart type de 1,45

#### 2. La Protéine C réactive :

La valeur moyenne de CRP est de 56,2 mg/L et un écart type 41,13.

#### 3. L'albumine :

L'albuminémie moyenne est de 21,6 g/L et l'écart type est de 4,4.



**Figure 2** : Le profil biologique de l'albumine et la CRP chez nos malades

## IV. Les scores de gravité des MICI :

Tableau 2 : Les scores de gravité.

Le score	La valeur moyenne ou Pourcentage
TRUELOVE et WITTS	80% sévère 20% modérée
LICHTIGER	13,25

## V. Morphologie :

### 1. Endoscopie :

Elle est réalisée en urgences en dehors des contre indications, elle permet d'apprécier la présence ou non des lésions sévères et d'effectuer des biopsies.

#### ➤ Les contre-indications de la coloscopie :

La coloscopie est contre-indiquée en cas perforation ou de syndrome péritonéal, ces complications étant des indications à une colectomie d'emblée. La présence d'une dilatation colique doit inciter à la prudence en insufflant au minimum et en privilégiant le CO<sub>2</sub> (si disponible) lors d'un l'examen le plus souvent limité au rectosigmoïde. La présence d'une colectasie sera une contre-indication à un geste endoscopique.

#### ➤ Les lésions endoscopiques sévères :

Les lésions endoscopiques graves au cours d'un poussée sévère de MICI sont :

- ulcération creusante.
  - ulcération en puits.
  - décollement muqueux.
  - abrasion muqueuse.
- 40% des patients avaient des lésions sévères.

## 2. Tomodensitométrie TDM abdominale :

Réalisée souvent avant l'endoscopie et permet de mettre en évidence les anomalies radiologiques et leur topographie :

Les signes à rechercher sont : un abcès colique, une colectasie et une perforation colique. La présence d'un seul élément justifie l'intervention chirurgicale en urgence.

Aucun malade n'avait de signe de complication d'emblée à la TDM.

- Topographie des lésions :
  - 40% pancolite
  - 40% colite gauche
  - 20% colite occupant le colon gauche et le colon transverse.

## VI. Diagnostic de l'infection à cytomégalovirus :

Le dépistage d'une infection à cytomégalovirus est impératif devant les poussées de MICI, c'est dans ce cadre que nos patients ont été diagnostiqués. Il repose sur la recherche des immunoglobulines de type M et G ainsi que la détection de L'ADN viral sur des cellules sanguines ou coliques par une réaction de polymérisation en chaîne PCR.

Le tableau ci-dessous détaille les moyens diagnostic chez nos patients :

**Tableau 3** : Les éléments diagnostiques chez nos patients

	<b>Patient 1</b>	<b>Patient 2</b>	<b>Patient 3</b>	<b>Patient 4</b>	<b>Patient 5</b>
<b>IgM</b>		+	+		<b>Douteuse</b>
<b>IgG</b>	+			+	
<b>PCR sang</b>		+		+	
<b>PCR sur biopsie</b>	+	+	+	+	+
<b>Coloration H et E</b>	-	-	-	-	-

- Le diagnostic d'une recto colite hémorragique a été retenu chez les cinq malades de notre série.
- Chez tous nos patients on a retenu le diagnostic d'une infection à CMV par la PCR virale positive dans les biopsies coliques.

## VII. Prévalence de la surinfection à CMV :

La prévalence fait l'objectif de notre étude, elle est définie comme l'ensemble des cas atteints d'une maladie dans une période de temps en prenant en considération aussi bien les nouveaux cas que les anciens cas.

Dans notre contexte on cherche à calculer l'ensemble des malades qui ont fait une surinfection au cytomégalo virus au cours d'une poussée de MICI.

Le résultat est comme suit : cinq malades surinfectés à CMV parmi soixante-cinq qui ont fait une exacerbation de MICI sur une durée de deux ans engendrant ainsi une prévalence de 7,7%.

**Tableau 4** : La prévalence de la surinfection à CMV au cours des MICI.

Surinfection à CMV	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage cumulé
NON	60	92,3%	92,3%
OUI	5	7,7%	100%
Total	65	100%	

## VIII. Traitement

### 1. Traitement de la poussée de MICI

La prise en charge des poussées de MICI chez nos patients a été initiée par l'introduction d'une corticothérapie chez quatre malades, à raison de 60mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse par jour. L'évaluation après sept jours de traitement a permis de conclure un échec de la corticothérapie justifiant le recours à la combo thérapie associant l'infliximab (Remicade) et l'azathioprine (Imurel).

Un patient sur cinq présentait une poussée modérée de rectocolite hémorragique nécessitant l'administration de la Mésalazine (Pentasa) par voie orale et lavement intra rectal.

### 2. Traitement antiviral

Tous les malades infectés à CMV ont reçu un analogue nucléosidique, dont trois (60%) ont été traité par le ganciclovir (Cymevane) et deux les plus récemment diagnostiqués ont été traités par le valganciclovir (Rovalcyte) selon le protocole suivant :

**Tableau 5** : Le traitement antiviral reçu par nos malades :

	<b>Patient 1</b>	<b>Patient 2</b>	<b>Patient 3</b>	<b>Patient 4</b>	<b>Patient 5</b>
Le traitement instauré	Valganciclovir (rovalcyte®)	Ganciclovir (cymevan®)	Ganciclovir (cymevan®)	Ganciclovir (cymevan®)	Valganciclovir (rovalcyte®)
La voie	Orale	Intraveineuse	Intraveineuse	Intraveineuse	Orale
La dose	450mg*2/12H	5mg/kg/12H	5mg/kg/12H	5mg/kg/12H	450mg*2/12H
La durée du traitement	21 jours	21 jours	21 jours	21 jours	21jours

## IX. Evolution

-Tous les malades de notre étude ont répondu au traitement antiviral. Ils se sont améliorés sur le plan clinique et biologique.

**Tableau 6 :** L'évolution des paramètres clinico-biologiques à sept jours du traitement anti viral :

	<b>Patient 1</b>	<b>Patient 2</b>	<b>Patient 3</b>	<b>Patient 4</b>	<b>Patient 5</b>
Selles/j	2	1	2	1	Selle un jour/2
Douleur abdominale	Disparue	Disparue	Disparue	Disparue	Disparue
CRP	Inf à 5	Inf à 5	Inf à 5	Inf à 5	Inf à 5

-On n'a pas réalisé de PCR (CMV) de contrôle sur biopsie colique chez nos malades.

# *Discussion*



## **I. Définition**

### **1. Maladie à CMV :**

Les lésions dues au CMV peuvent être causées par une infection primaire (primo infection) ou par la réactivation d'un virus latent, ou encore se développer lorsqu'un patient séropositif est réinfecté par une transplantation ou une transfusion sanguine. La plupart des primo-infections sont asymptomatiques chez les patients immunocompétents. De nombreux sujets sont exposés au CMV par le biais d'infections inapparentes pendant la petite enfance. Après l'infection initiale, le CMV réside de manière latente dans les monocytes, les fibroblastes, les cellules myéloïdes et les cellules endothéliales ; les lésions se développent lors de la réactivation par des cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et la catécholamine. La réactivation du CMV chez les patients dont le statut immunitaire est compromis (tels que les receveurs de greffes d'organes ou les personnes atteintes du syndrome d'immunodéficience acquise [SIDA]) peut entraîner des complications graves, notamment une pneumonie, une rétinite et une colite. Les lésions du CMV peuvent toucher tout le tractus gastro-intestinal, de la cavité buccale au rectum. Cependant, l'atteinte du côlon est la plus fréquemment rapportée [6].

### **2. Surinfection à CMV et MICI :**

Chez les patients atteints de MICI, la muqueuse est souvent inflammée, des corticoïdes et des immunomodulateurs sont couramment administrés pour traiter ces poussées. Un tel traitement peut induire une infection à CMV. Cependant, le rôle du CMV dans l'exacerbation des maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) n'est toujours pas clair.

L'association entre le CMV et les MICI a été décrite il y a longtemps. Le premier cas rapporté date de 1961, lorsque Powell et al. ont décrit un patient atteint de RCH et de maladie des inclusions cytomégaliennes [7]. Depuis lors, plusieurs questions se sont posées sur le rôle du CMV chez ces patients : la réactivation du CMV exacerbe-t-elle la maladie chez les patients atteints de MICI ou la réactivation est-elle une conséquence de l'activité de la MICI et de son traitement, le CMV est-il coupable ou innocent [8-9] ?

Certaines études ont montré une prévalence plus élevée de RCH endoscopiquement sévère chez les patients présentant une antigénémie à CMV par rapport aux patients non infectés [10], d'autres n'ont pas trouvé de relation entre ADN CMV sanguin positif ou IHC tissulaire CMV (réplication CMV colique) et le score endoscopique Mayo [21,22].

L'interprétation des résultats existants est limitée car la plupart des études sont petites et rétrospectives, différentes méthodes de diagnostic de la détection du CMV sont disponibles et même différentes classifications sont utilisées pour la gravité des MICI concomitantes [3].

La surinfection à CMV survient chez les patients "séropositifs" atteints de MICI. Le CMV ne semble pas interférer avec l'évolution clinique de la maladie de Crohn (MC), et son implication dans la RCH est débattue, notamment lors des poussées sévères.

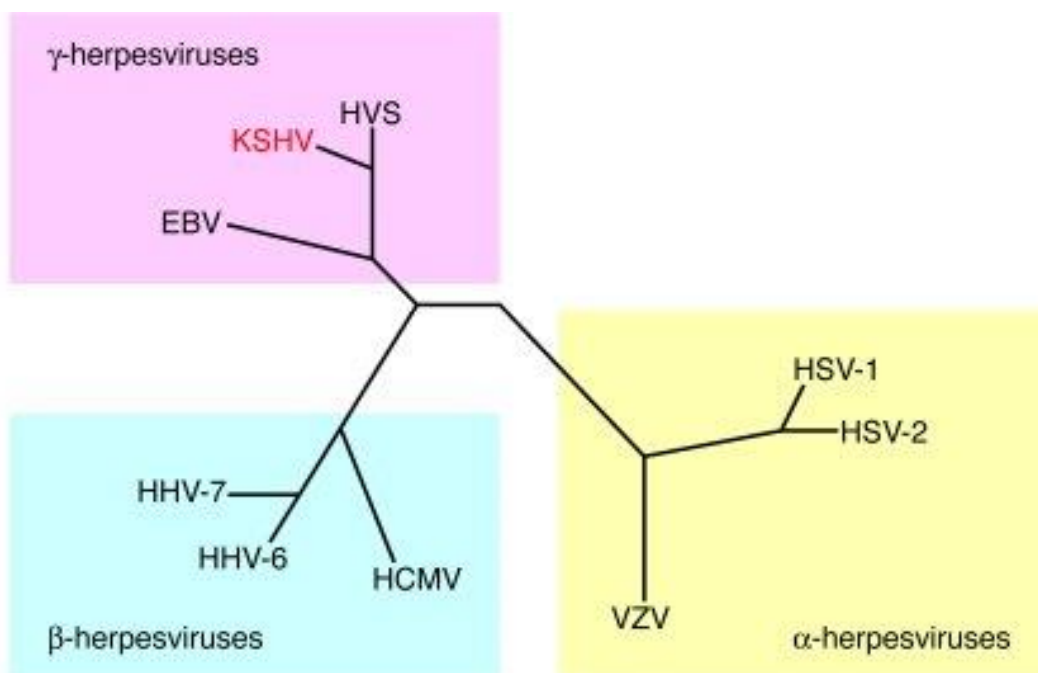
En outre, le traitement des patients présentant à la fois une infection à CMV et une poussée de MICI reste très controversé. Le traitement doit-il viser à éliminer l'infection à CMV ou à traiter la poussée, ou les deux affections doivent-elles être traitées de manière agressive ? Dans cette thèse, nous discutons la prévalence, le diagnostic et le traitement de l'infection à CMV chez les patients atteints de MICI.

## II. Virologie :

Le cytomegalovirus humain est un betaherpesvirus relevant de la famille Herpesviridae , la sous-famille betaherpesvirinae, c'est un virus à double brin d'ADN dont le génome renferme de nombreuses protéines (Figure4).

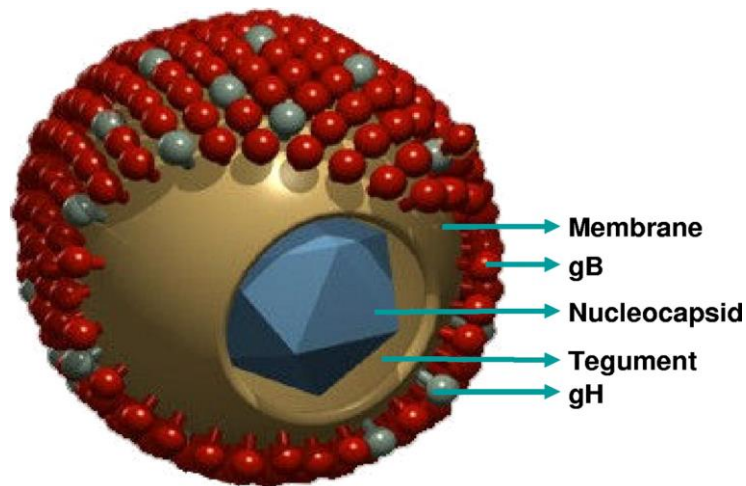
L'homme est l'hôte naturel du CMV et l'atteinte par ce virus est très répandue dans le monde entier, entre 40% à 100% des adultes ont un anticorps contre CMV surtout en Asie, en Amérique du Sud et en Afrique qu'en Europe occidentale ou aux États-Unis [13,14, 15].

Une étude faite aux états unis entre 1988 et 1994 a révélé que la prévalence du CMV des personnes de plus de 6 ans est en moyenne de 58,9%, allant de 36,3% chez les enfants entre 6 et 11ans jusqu'à 90,8% chez les sujets de plus de 80ans [16].



**Figure 3 :** La famille des herpes virus [17].

## 1. Structure



**Figure 4 :** Schéma tridimensionnel représentant la structure du cytomégalovirus [18].

### 1.1. Le génome:

Le CMV comporte le plus long génome de tous les herpes virus, il relie plus de 240000 paires bases azotées formant de 150 à 200 protéines [19,20].

Ce génome contient deux séquences uniques :

- Séquence unique longue (Unit long) UL
- Séquence unique courte (Unit Short) US,

Démarquées à leur croisement par des séquences répétées internes : Internal Repeat Long (IRL) et Internal Repeat Short (IRS) ; et à leurs extrémités par des séquences terminales : Terminal Repeat Long (TRL) et Terminal Repeat Short (TRS).

Une petite séquence (a) se répète à chaque extrémité du génome et sous forme inversée (a') entre les séquences IRL et IRS.



**Figure 5 :** Structure simplifiée du génome viral du CMV (19)

## 1.2. La Capside :

Son diamètre est approximativement de 140 nm, a une structure icosaédrique et est formée par 150 hexons et 12 pentons. Elle est constituée d'au moins sept protéines dont : Major capsid protein, pUL86 (MCP), Minor capsid protein, pUL85 (mCP), Minor capsid protein-binding (mCP-binding), pUL46 et Smallest capsid protein (SCP), pUL48/49 [21].

## 1.3. Le Tégument :

Se trouve entre la capsid et l'enveloppe et assure leur cohésion. Il est constitué de nombreuses protéines, elles sont généralement phosphorylées et fortement immunogènes. Les plus répandues sont des protéines de [22,23] :

- 150 kilodaltons (pp150, ppUL32) : constitue presque 10 pourcents de la masse protéique du virion.
- 65 kilodaltons (pp65, ppUL83) : constitue le composant majeur des protéines du tégument et de la particule virale. Elle participe avec pp150 à la régulation des gènes viraux et au contrôle du métabolisme cellulaire lors de la réplication virale.
- 71 kilodaltons (pp71, ppUL82) : Régule l'expression du promoteur très précoce, major immediate early promoteur (MIEP).
- 28 kilodaltons (pp28, ppUL99) : Nécessaire pour la production de virions infectieux en assurant l'assemblage des particules de l'enveloppe.

## 1.4. L'enveloppe :

L'enveloppe est constituée d'une couche bi-lipidique, dérivée du bourgeonnement des membranes internes cytoplasmiques de la cellule infectée, Les glycoprotéines encartées dans cette enveloppe paraissent sous forme de

spicules à la surface du virion, elles facilitent sa fixation aux récepteurs des cellules hôtes au moment de la réplication virale, elles sont encodées par le génome viral et représentent les antigènes stimulant la repense de l'hôte. Les plus connues sont :

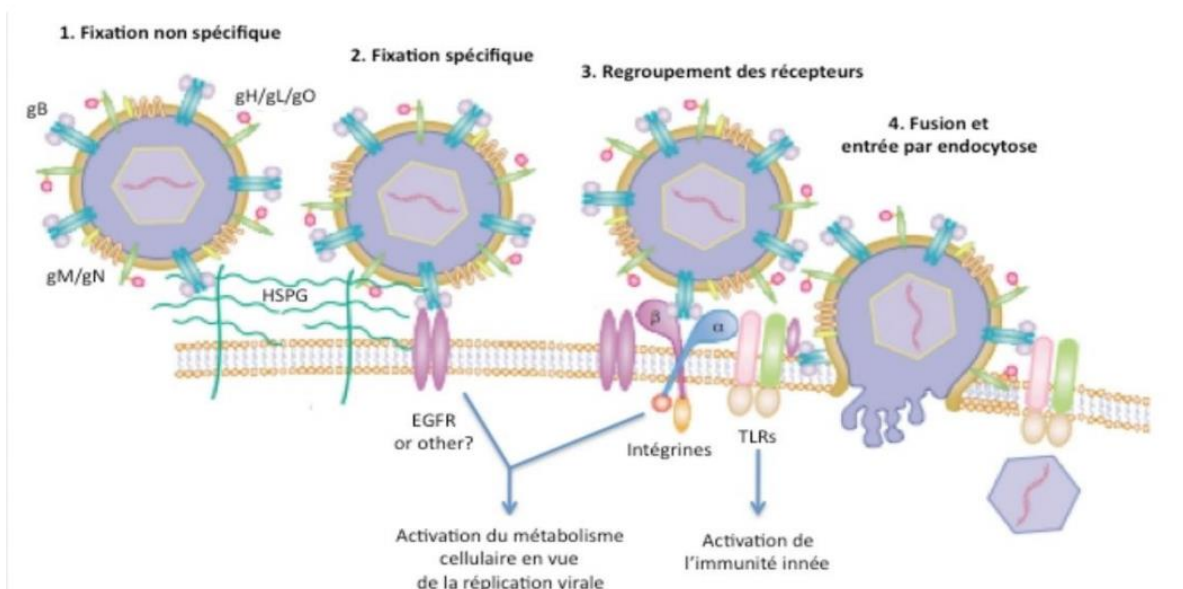
- La glycoprotéine B (gB) (codée par UL 55) : représente l'élément majeur de l'enveloppe, elle se trouve dans toutes les membranes de la cellule infectée et est insérée dans le virion lors du processus d'enveloppement [24,25]. Elle forme le complexe protéique du cytomégalovirus glycoprotein complex I (gCI). Elle est indispensable pour : La réplication virale, l'adhésion et la transmission cellulaire, et la fusion des cellules adjacentes.
- La glycoprotéine M (gM) (codée par UL 100), plus fréquente que la gB (10% des protéines totales virales), et la glycoprotéine N (gN) (codée par UL 73) : Forment le complexe protéique du cytomégalovirus glycoprotein complex II (gCII) [26]. Elles permettent la fixation du virus aux récepteurs des cellules hôtes. L'enveloppe attribue au virion une sensibilité particulière aux solvants lipidiques, aux pH acides et à la chaleur.
- La glycoprotéine H (gH) (codée par UL 75), la glycoprotéine L (gL) (codée par UL 115) et la glycoprotéine O (gO) (codée par UL 74): forment le complexe protéique du cytomégalovirus glycoprotein complex III (gCIII), ces glycoprotéines assurent le transport vers la surface cellulaire, favorisent le tropisme cellulaire et sont capitales pour l'entrée du virus dans la cellule [27].

## 2. Réplication

La durée du cycle de réplication, étudiée dans les fibroblastes, est de 96 à 120 heures (plus que 4jours) et se déroule ainsi :

### 2.1. Fixation et pénétration du virus dans la cellule hôte

C'est un mécanisme très rapide qui nécessite la participation de plusieurs récepteurs cellulaires, il a été prouvé que les glycoprotéines d'enveloppe de type gM/gN et gB interagissent avec les molécules d'Heparane Sulfate, Heparan sulfate proteoglycans (HSPG) [28]. Ces interactions sont suivies d'un attachement spécifique du virus à des récepteurs membranaires tel que Epidermal Growth Factor (EGF-R) aboutissant à la transmission du signal, et par la suite, la fusion de la membrane cytoplasmique et de l'enveloppe virale [29]. Le virus pénètre dans la cellule hôte par endocytose, permettant ainsi la libération de la capside et le relargage des protéines du tégument à l'intérieur du cytoplasme cellulaire.



**Figure 6** : Pénétration du virus dans la cellule hôte

## 2.2. Synthèse des protéines virales et réplication de l'ADN :

La protéine du tégment pp71, permet l'activation de l'expression du promoteur majeur très précoce, Major Immediate Early Promoter (MIEP), conduisant à l'expression d'une cascade des gènes viraux en trois phases successives [30] :

- **La phase précoce immédiate ;immediate early (IE)** : Les deux premières heures de l'infection correspondent à la synthèse des protéines très précoces (IE 86, IE 72 et IE 55) primordiales à la poursuite du cycle de réplication par leurs fonctions de trans-activateurs et leurs déroutements du métabolisme cellulaire au profit de la réplication virale[30].
- **La phase précoce, early(E)** : Après la quatrième heure de l'infection commence la synthèse des protéines précoces. Ces protéines sont principalement des protéines incluses dans la réplication de l'ADN viral [31] à savoir l'ADN polymérase (gène UL 54), ADN binding proteins (DBPs), etc...
- **La phase tardive, late(L)** : Au cours de cette phase s'expriment des gènes tardifs permettant la synthèse des protéines tardives, qui sont généralement des protéines structurales : Les protéines et phosphoprotéines de la capsid ; Les protéines du tégment qui sont formées dans le cytoplasme et Glycoprotéines d'enveloppe qui sont construites au niveau de l'ergastoplasme et/ou l'appareil de Golgi [32].

### 2.3. Excrétion des virions après maturation de l'ADN viral, encapsidation et tégmentation :

La formation des capsides a lieu dans le noyau. Les nucléocapsides migrent vers le cytoplasme, à ce niveau, ils s'entourent d'une substance amorphe constituant le tégment. Ces particules bourgeonnent dans des vésicules dédiées à l'endocytose (les endosomes) localisées dans la région périphérique du noyau, à ce niveau les particules virales et les corps denses acquièrent leur enveloppe. Les particules enveloppées traversent ensuite le réticulum endoplasmique pour être excrétées dans le milieu extérieur ou transmises d'une cellule à une autre [30,32].

La production de virus commence vers le quatrième jour de l'infection cellulaire. La cellule infectée devient alors très vacuolisée et elle meurt après éclatement entre le 5<sup>ième</sup> et le 7<sup>ième</sup> jours de l'infection [30,32].

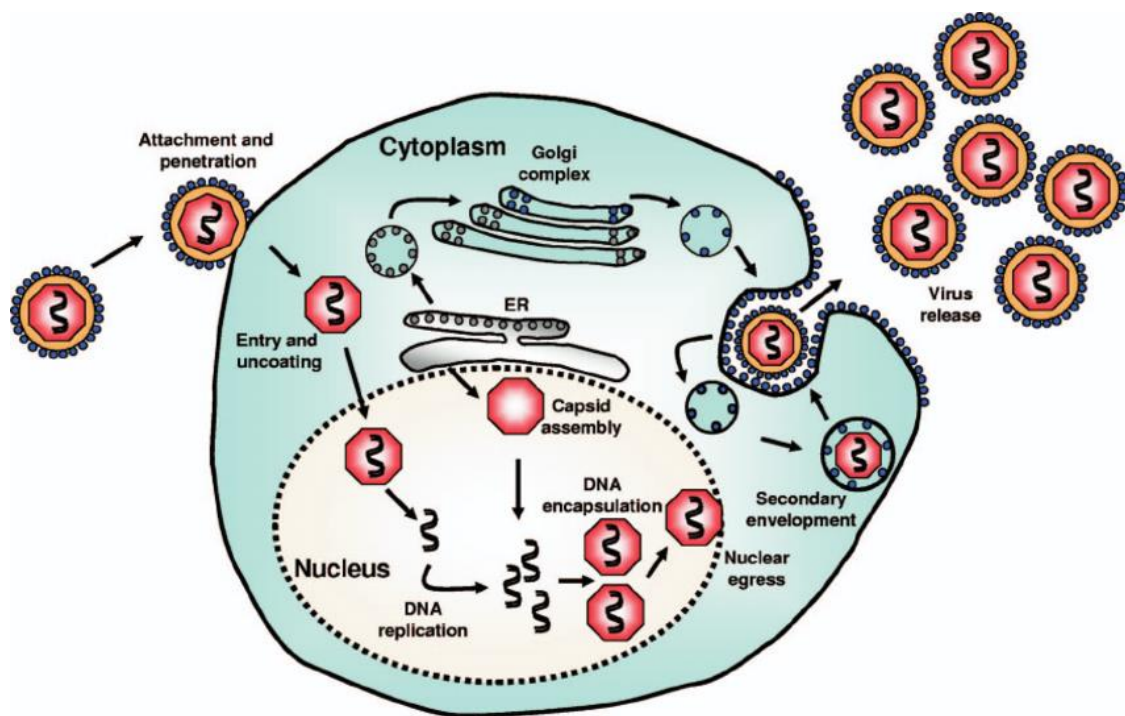


Figure 7 : Cycle de la réplication du cytomegalovirus

### **3. Latence et réactivation**

Le CMV, comme les autres virus herpétiques, persiste dans son hôte soit en maintenant une infection chronique à bas bruit soit en rentrant en phase de latence après la primo-infection. Les mécanismes moléculaires d'établissement et de maintien de la latence, et ceux de la réactivation restent peu connus [33].

### **III. Epidémiologie :**

#### **1. Réservoir :**

L'homme est défini comme le seul réservoir du HCMV. Plusieurs d'autres espèces peuvent contracter le CMV spécifique de leur espèce et peuvent servir parfois de modèle. Jusqu'à ce moment, aucun animal de laboratoire n'a été identifié comme sensible au virus humain mais un travail d'une équipe en Chine a réussi à mettre au point un modèle d'infection par le CMVH chez des rats receveurs de greffons hépatiques [34].

#### **2. Caractéristiques physiques et chimiques :**

Le CMV est très sensible à température ambiante. La durée de sa survie varie de quelques heures à 7 jours avec une moyenne de huit heures il est sensible à : Les désinfectants à base de : Éthanol à 70%, hypochlorite de sodium NaClO à 0,5% de chlore actif (eau de javel reconstituée et diluée à 1/5<sup>ième</sup>), formaldéhyde, glutaraldéhyde, Certains agents physiques : la chaleur (de 50 à 60°C pendant au moins une demi-heure), les faibles pH (acide), les cycles de congélation et décongélation, les rayons ultraviolets (UV) [35]. Il est très résistant à la congélation, il peut résister même à une température arrivant à -80°C !

#### **3. L'Incubation :**

La période d'incubation du cytomégalovirus humain (HCMV) est très variable avec une moyenne de vingt à quarante jours [35]. Voici deux exemples exprimant cette variabilité :

- Elle dure 3 à 8 semaines après transfusion sanguine.
- Elle dure 3 à 12 semaines après l'accouchement.

## 4. Transmission

Du fait de sa fragilité au milieu externe, la transmission du CMV nécessite un contact interhumain étroit, elle se fait par voie sexuelle, salivaire, l'allaitement, aéropharyngée, le transfert placentaire, les transfusions sanguines ou la transplantation. Le taux d'infection est plus fréquent dans les professions de la santé et celles impliquant un contact avec les enfants.

## 5. Prévalence :

### 5.1. Prévalence de la surinfection à cytomégalovirus au cours des MICI :

La prévalence de la surinfection à CMV dans les MICI varie entre 3,4% et 36% selon les différentes études et la base de données sur lesquelles chaque étude est réalisée, ci-dessous ; un tableau descriptif des résultats de prévalence obtenus.

**Tableau 7 :** Comparaison des résultats de prévalence selon plusieurs études.

Auteur	La base de données	Résultats de prévalence de la SCMV
I.Errabih et Al. [36]. MAROC.	180 poussées de MICI	16 => 8,8%
H.Lee et Al. [37]. COREE DU SUD.	149 CAG	50 => 33,6%
V. Criscuoli et Al. [38]. ITALIE.	42 CAG	9 => 21,4%
Dimitroulia E et Al. [39]. GRECE	85 MICI	23=> 27 %
McCurdy JD et Al. [40]. LES ETAS UNIS.	1111 MICI	68=>6%
Lévêque N et Al. [41]. FRANCE	67 Poussée de MICI	7=> 10,4%
Davood Y. et Al. [42]. IRAN.	86 RCH	6 =>7%
Cottone et al. [43]. ITALE.	Patients atteints de CAG résistant à la corticothérapie	36%
Cooper et al. [44]. LES ETATS UNIS.	46 pièces de colectomie chez des patients RCH	6=> 13%
Kaufman et al. [45]. LES ETAS UNIS	RCH Maladie de Crhon	4,6% 0,8%
Vega et al. [46]. L'Espagne.	MICI MICI résistants aux CTC	3,4% 19%
<b>NOTRE ETUDE</b>	<b>65 poussées de MICI</b>	<b>5=&gt; 7,7%</b>

## **5.2. Différence de la prévalence des SCMV entre la maladie de Crhon et la rectocolite hémorragique :**

### **5.2.1. Prévalence du CMV dans la Maladie de Crhon MC :**

La séropositivité chez les patients atteints de la MC est aussi élevée que dans d'autres populations (70 %) , mais la surinfection à CMV est rare dans la MC, ce qui fait du virus un facteur étiologique peu probable dans le développement novo des MICI [47,48,49,50,51]. Dans la plupart des études, l'IHC n'a pas détecté le CMV chez les patients atteints de la MC, et la PCR dans les échantillons de tissus ou de selles a trouvé une très faible fréquence (< 5 % des patients) [45,49,50].

Récemment, certaines théories ont été publiées pour expliquer ces résultats basés sur de petites études, les résultats doivent donc être interprétés avec prudence [52]. Le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) serait significativement associé à l'infection ou à la réactivation du CMV dans les MICI. Cependant, l'interféron- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), qui est produit par les cellules T CD4 +, pourrait supprimer la réactivation du CMV [53].

La MC est considérée comme un processus inflammatoire avec une forte expression de l'IFN $\gamma$ , ce qui ne favorise pas la réactivation du virus et pourrait expliquer la différence de prévalence de la maladie à CMV dans la RCH et la MC [52].

### **5.2.2. Prévalence du CMV dans la rectocolite hémorragique RCH :**

La prévalence de l'infection à CMV est d'environ 70 %, un pourcentage similaire à celui de la population générale [9]. Les patients atteints de RCH inactive ou légère-moderée n'ont pas montré un risque accru de colite à CMV, en utilisant l'HE et l'IHC ou l'IHC chez les patients ayant subi une colectomie pour dysplasie ou cancer [9,43,49,54].

Par contre on retrouve un taux de surinfection plus prononcé chez les patients présentant une poussée sévère de RCH par rapport à la MC [36,45].

### **5.3. La surinfection à CMV et cortico-résistance**

L'infection par le CMV est une cause fréquente de la cortico-résistance ; c'est le résultat conclu par une étude en Italie qui a trouvé que 36% des patients présentant une MICI cortico-résistante ont une infection concomitante à CMV, d'où la nécessité de faire des biopsies rectales chez tous les malades ne répondant pas à l'administration des corticoïdes [43].

Dans le même cadre une étude réalisée en Egypte a révélé huit cas surinfectés par le CMV sur vingt-trois cas réfractaires à la corticothérapie donnant ainsi un pourcentage de 35% [67].

Dans notre série, parmi les quatre malades en poussée sévère de RCH qui ont reçu la corticothérapie, aucun n'a répondu au traitement par corticothérapie.

#### **IV. Physiopathologie :**

Après une primo-infection, le plus souvent infraclinique, le CMV entre dans une phase de latence dans les fibroblastes, les cellules endothéliales, les monocytes ou les cellules souches granulocytaires [6]. Le virus peut rester latent dans la muqueuse colique, sous la surveillance continue du système immunitaire, en particulier des cellules Natural Killer (NK). Les patients atteints de RCH sont plus sensibles à la réactivation du CMV pour de nombreuses raisons.

Premièrement, ils ont une activité NK et une immunité muqueuse altérées [56]. Deuxièmement, l'immunosuppression altère les lymphocytes T, ce qui entraîne une réactivation du virus. Troisièmement, on a constaté que les corticostéroïdes, fréquemment utilisés dans les MICI, induisaient la réplication virale in vitro [57]. Enfin, il a été démontré que l'augmentation de la production de cytokines, en particulier de TNF- $\alpha$ , favorise la réactivation de CMV, car les monocytes infectés se différencient en macrophages après avoir été stimulés par des cytokines inflammatoires.

Au cours du processus de différenciation et de stimulation, le CMV peut être réactivé et peut infecter des cellules épithéliales, endothéliales vasculaires et interstitielles, ce qui entraîne une augmentation des médiateurs inflammatoires tels que l'IL-6 qui peuvent exacerber davantage la gravité de la MICI [1, 59]. Par conséquent, l'utilisation de corticostéroïdes dans le cadre d'une inflammation due à la RCH et d'un traitement immunosuppresseur peut réactiver le virus et provoquer plus d'inflammation avec une migration des monocytes et des macrophages infectés par le CMV dans les tissus inflammés, ce qui favorise la propagation du virus en présence d'une infection, une augmentation de réplication virale en présence de TNF- $\alpha$ , créant ainsi un cercle vicieux avec une aggravation de l'inflammation intestinale [1,6,55].

À l'inverse, dans la maladie de Crohn (MC), les cellules T CD4<sup>+</sup> produisent de l'interféron alpha qui inhibe la réactivation et la propagation du CMV, ce qui peut expliquer la différence de taux d'infection par le CMV entre la RCH et la MC. [40,52].

Une étude récente a tenté de dévoiler la physiopathologie de la résistance aux stéroïdes chez les patients atteints de CMV [61]. En général, les glucocorticoïdes exercent de puissants effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires après s'être liés aux récepteurs glucocorticoïdes  $\alpha$  (GR $\alpha$ ). Cependant, les glucocorticoïdes liés aux récepteurs glucocorticoïdes  $\beta$  (GR $\beta$ ) n'exercent aucun effet. Dans la RCH active, les monocytes et les macrophages infiltrent les lésions intestinales [62].

En utilisant une ligne de cellules mononucléaires humaines, Wang et al. ont démontré une modification des récepteurs aux glucocorticoïdes (GRs) pendant la phase de réactivation du CMV[61]. On a observé une augmentation significative du rapport GR $\beta$ / $\alpha$  dans le groupe infecté par le CMV par rapport à celui du groupe témoin. Ces changements peuvent expliquer la réponse réfractaire au traitement aux stéroïdes. Il a été démontré que l'augmentation du GR $\beta$  et du rapport GR $\beta$ / $\alpha$  est associée à la résistance aux corticoïdes en général et chez les patients atteints de RCH en particulier [63,64]. En outre, le groupe infecté par le CMV avait une augmentation des cytokines pro-inflammatoires IL-6 et TNF- $\alpha$  et une diminution de la cytokine anti-inflammatoire IL-5, ce qui peut expliquer l'exacerbation de l'inflammation dans la RCH.

## V. Facteurs de risque

De multiples études ont été réalisées pour déceler les facteurs qui peuvent augmenter la probabilité de contracter une infection à CMV chez les malades atteints de MICI.

Entre 2006 et 2011 une étude de Yi et Al. a révélé que l'élévation de CMV était principalement associée à la gravité de l'activité de la maladie ( $P = 0,048$ ), l'utilisation d'un traitement ASA/SASP et de corticostéroïdes ( $P = 0,041$  et  $P = 0,035$  respectivement). Tandis que d'autres facteurs, tels que l'âge, le sexe, le tabagisme, la consommation d'alcool, le type de régime alimentaire, la fièvre, l'anémie, le taux d'albumine, la localisation de la maladie, le traitement par des agents immunosuppresseurs n'ont pas montré d'association significative ( $P > 0,05$ )[65].

H.Lee et al. dans leur étude ont trouvé que la surinfection à CMV se produit dans le cadre d'une poussée de MICI le plus souvent chez les patients qui ont été traités par de fortes doses de corticothérapie, et chez ceux ayant des lésions ulcérées à l'endoscopie avec un score de Mayo élevé[37].

Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude de Hirayama et Al. qui a révélé qu'une dose totale de corticostéroïdes  $> 400$  mg pendant 4 semaines, une colite étendue et une ulcération profonde sont associées à un risque accru d'infection à CMV chez les patients atteints de RCH modérée à sévère[66].

Maha M. et al. ont trouvé un taux élevé de surinfection à CMV dans les MICI chez les femmes et chez les patients présentant une fièvre .

Les facteurs qui ont été associés à un risque accru de réactivation du CMV dans les MICI sont les suivants :

Le sexe féminin, la pancolite, l'âge avancé sup à 30, le traitement immunosuppresseur (stéroïdes et l'azathioprine) (OR 6,7), la durée de la maladie inférieure à 60 mois (OR 7,7) et un nombre de leucocytes sanguins inférieur à 11/nL (OR 6,7) [68,69,70]. Bien que l'utilisation chronique de l'infliximab n'ait pas été associée à une augmentation du risque d'infection par le CMV dans deux études, mais une forte association a été observée dans une autre troisième [71,72,73].

**Dans notre série, les facteurs de risque objectivés chez nos patients sont : RCH, la cortico-résistance, la pancolite et les ulcérations endoscopiques.**

Le tableau suivant regroupe les facteurs de risque décelés par des différentes études.

**Tableau 8 :** Les facteurs de risque d'une surinfection à CMV au cours des MICI.

<b>ETUDE</b>	<b>Les facteurs de risque</b>
Papadakis et al.[14]. LES ETATS UNIS.	Sexe féminin Age > 30ans Colite étendue Cortico résistance/immunosuppresseur Leucocytes < 11000/ul
Errabih et al. [36] MAROC.	RCH Forme grave Ulcérations endoscopiques
H.lee et al.[37] COREE DU SUD.	RCH Formes graves Corticothérapie Ulcérations endoscopiques
Yi et al.[65] Chine.	Formes graves Corticothérapie Cortico-résistance / immunosuppresseur
Hirayama et al.[66] JAPON.	RCH Colite étendue Formes graves Corticothérapie Ulcérations endoscopiques
MAHA et al.[67] EGYPTE.	Sexe féminin Fièvre
Notre étude.	RCH La cortico-résistance La pancolite Les ulcérations profondes.

## **VI. Diagnostic de la surinfection à CMV :**

Les méthodes disponibles pour diagnostiquer l'infection intestinale à CMV comprennent l'histologie, la sérologie, l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) de l'ADN du CMV dans le sang ou le tissu intestinal, et l'antigène pp65 du CMV [69]. Le problème auquel sont confrontés les gastro-entérologues est de différencier la poussée aiguë de RCH et la colite à CMV. Les deux présentent des caractéristiques cliniques similaires : fièvre, malaise, diarrhée, douleurs abdominales et perte de poids. Bien que certains résultats endoscopiques soient plus fréquents chez les patients atteints de colite à CMV, tels que les ulcères perforés, il n'existe pas de caractéristiques pathognomoniques fiables sur l'examen endoscopique permettant de distinguer les deux affections.

Il est nécessaire de savoir la différence entre l'infection à CMV et la colite à CMV, L'infection à CMV est décrite comme la découverte fortuite d'une PCR positive ou la détection d'antigènes ou d'anticorps du CMV dans le sérum, alors que la maladie à CMV est un syndrome clinique où l'infection à CMV s'accompagne de symptômes cliniques manifestes [74,75,76,77]. Une réactivation subclinique du CMV, sans symptômes, est observée chez environ 50 % des cas de RCH active sous traitement immunosuppresseur [78].

### **1. Infection à CMV**

L'infection ou l'exposition au CMV peut être détectée par la sérologie CMV, l'antigénémie sérique pp65 du CMV ; ou une PCR dans le sang.

La sérologie est utilisée pour déterminer une exposition virale antérieure et identifier les patients à risque, car seuls les patients séropositifs (anticorps IgG positifs dans le sang) peuvent développer une maladie à CMV [9,55]. Le diagnostic est retenu suite à la mise en évidence des IgM qui se positivent dès la première semaine et persistent jusqu'à 6 mois.

Le test antigénémique détecte la protéine virale pp65 produite dans les leucocytes polymorphonucléaires du sang. C'est une technique simple et rapide, avec une sensibilité de 60 % à 100 % et une spécificité de 83 % à 100 % [79,80]. Cependant, elle ne permet pas de différencier l'infection latente de la maladie active, il n'existe aucune association avec la réactivation du virus dans la muqueuse intestinale [9,78], et des faux négatifs peuvent survenir chez les patients neutropéniques [82].

Le test d'amplification de l'ADN par PCR dans le sang est en train de supplanter l'antigénémie. La sensibilité est comprise entre 65 % et 100 % et la spécificité entre 40 % et 92 % [6,79,83]. Cette méthode diagnostique ne peut pas différencier les états de latence et d'activité, il est donc nécessaire de déterminer un seuil au-dessus duquel une infection active est diagnostiquée chez les patients atteints de MICI identifié à 5000copies/mL [55,82]. Cette méthode peut être utilisée à la fois pour détecter la maladie et pour surveiller la réponse au traitement ; une diminution lente ou absente des niveaux d'ADN après le traitement pourrait être un indicateur précoce de résistance aux médicaments, et un résultat positif après le traitement indique la poursuite du traitement [84,85]. La plupart des études menées chez des patients atteints de MICI ont signalé une corrélation entre l'identification du CMV par PCR dans le sang et la détection du CMV colique par hématoxyline et éosine (H et E) ou immunohistochimie (IHC) [43,78].

## 2. Colite a CMV

La colite à CMV est diagnostiquée par une méthode histologique (coloration à hématoxyline et éosine; immunohistochimie), PCR sur biopsie ou par la culture virale.

La coloration H et E révèle typiquement des cellules cytomégaliques deux à quatre fois plus grandes que les cellules normales, contenant des inclusions intranucléaires basophiles en position excentrée entourées d'un halo clair, ce qui lui donne un aspect en "œil de hibou". Les cellules présentent une membrane nucléaire épaissie et des inclusions intracytoplasmiques granulaires plus petites. Les biopsies coliques doivent être prélevées sur la muqueuse inflammée à proximité ou à l'intérieur de l'ulcère. Cette méthode a une spécificité très élevée (92%-100%), mais son principal problème est une faible sensibilité (10%-87%), ce qui fait que le diagnostic nécessite de nombreux échantillons et un pathologiste formé [86]. De manière anecdotique, des cellules cytomégaliques ont été décrites dans des biopsies du côlon provenant de muqueuses normales chez des individus sains [87].



**Figure 8 :** Figure montrant l'aspect 'owl eye' ou en 'œil de hibou'.

L'immunohistochimie consiste à identifier les antigènes du CMV dans les cellules infectées. Elle a une sensibilité plus élevée que la coloration H et E (78%-93%) [88].

Le test d'amplification de l'ADN par PCR dans la muqueuse du côlon est le plus précis pour la détection du virus et peut être utilisé comme méthode qualitative ou quantitative [59]. Les niveaux d'ADN PCR dans le côlon ne sont pas liés aux niveaux de virémie mesurés dans le sang [9,11]. Certaines études ont détecté des prévalences supérieures à 30 % chez les patients atteints de MICI, bien que la signification d'un résultat positif en l'absence de signes histologiques d'infection à CMV ne soit pas claire[39]. Très peu d'études ont montré une corrélation entre l'histologie (H et E/IHC) et les résultats de la PCR [9]. Cela suggère que la détection de faibles niveaux d'ADN pourrait déterminer une infection latente et nécessite un niveau seuil de virémie pour distinguer l'infection de la maladie [55]. En d'autres termes, un résultat positif dans le colon ne reflète pas nécessairement l'implication du CMV dans les poussées de RCH. Une étude récente réalisée en France suggère un seuil de > 250 copies/mg pour la maladie à CMV avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 66 % [11]. Pour éviter les faux positifs, et dans l'attente d'autres études, cette détermination ne devrait être effectuée que chez les patients présentant une RCH active réfractaire au traitement conventionnel.

La culture virale était auparavant considérée comme gold standard de la détection du CMV. La culture a une sensibilité de 45%-78% et une spécificité très élevée (89%-100%). Le virus est placé dans une culture de tissu de fibroblastes et le diagnostic est posé lorsque le virus provoque des modifications cytopathiques dans les fibroblastes. Le problème est que le résultat prend des jours à des semaines, cette méthode n'est donc pas utilisée en pratique clinique [90].

Le **Tableau 9** : les moyens diagnostiques chez nos patients

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>IgM</b>		+	+		<b>Douteuse</b>
<b>IgG</b>	+			+	
<b>PCR sang</b>		+		+	
<b>PCR sur biopsie</b>	+	+	+	+	+
<b>Coloration H et E</b>	-	-	-	-	-

## VII. Traitement

### 1. Agents antiviraux :

A partir des années 1980 un traitement spécifique contre le CMV a eu lieu grâce au progrès scientifique en termes d'enzymologie, de biologie moléculaire et la génétique virale permettant d'identifier les cibles des molécules antivirales [91]. Le commencement était par aciclovir ACV en 1982 contre HSV\_1 et HSV\_2 et VZV, malgré sa spécificité, l'action ACV était limité contre le CMV. Plus tard en 1989 le ganciclovir(GCV) est devenue le premier agent antiviral approuvé pour traiter le CMV ;Depuis trois autres molécule ont prouvé leurs efficacité ;le Valganciclovir (VGCV) qui représente la forme orale du GCV, foscarnet (FOS) et cidefovir (CDV) (voir tableau).

**Tableau 10 :** Agents antiviraux agissant contre le CMV

DCI	Classe thérapeutique	Approuvé en (Année)
Ganciclovir (Cymevene®)	Analogue nucléosidique	1989
Valganciclovir(Roalcyte®)	Analogue nucléosidique	2001
Foscarnet(Foscavir®)	Analogue pyrophosphate	1991
Cidofovir(Vistide®)	Analogue nucléotidique	1996

#### 1.1. Ganciclovir GCV

Le GCV est un analogue nucléosidique de la 2-désoxyguanosine. Il est structurellement similaire à l'ACV mais en diffère par la présence d'un groupe hydroxyméthyle supplémentaire sur la chaîne latérale acyclique. GCV a été le premier agent antiviral à présenter une activité significative contre le CMV et à être approuvé pour son traitement.

Le GCV sous forme intraveineuse a été approuvé en 1989 pour le traitement de la rétinite à CMV chez les patients atteints du SIDA. Il a ensuite été approuvé pour la prévention de la maladie à CMV.

### **1.1.1. Spectre d'activité :**

Le GCV et son précurseur, le VGCV, sont principalement utilisés pour la prévention ou le traitement des infections à CMV, mais ils inhibent la réplication d'autres herpèsvirus, notamment HSV1, HSV-2, EBV et l'herpèsvirus humain (HHV)-6, à des concentrations cliniquement réalisables [93, 94]. La concentration médiane in vitro de GCV qui inhibe la réplication du CMV se situe de 0,02 µg/mL à 3,48 µg/mL [95]. Ces concentrations inhibitrices sont 10 à 50 fois plus faibles que celles de l'ACV pour les souches de CMV, ce qui fait du GCV un agent beaucoup plus puissant contre le CMV

Le GCV a une activité synergique contre le CMV à la fois in vitro et in vivo en combinaison avec le FOS et le CDV.

### **1.1.2. Posologie :**

Le GCV est disponible sous forme de poudre de 500 mg à dissoudre pour une perfusion IV et sous forme de capsules de 250 mg et 500 mg [92]. Il n'existe pas de suspension commerciale de GCV préparée d'emblée. Le GCV peut également être administré localement sous forme d'injections intravitréennes ou d'implants oculaires (Vitrasert®).

Les doses recommandées de GCV varient selon l'indication. En général, le traitement de la maladie à CMV est initié à des doses d'induction de 5 mg/kg deux fois par jour. La dose de GCV IV pour l'entretien ou la prophylaxie est de 5 mg/kg une fois par jour. Le GCV oral administré à la dose de 1000 mg trois

fois par jour est utilisé pour la prophylaxie de l'infection et de la maladie à CMV chez les transplantés ainsi que pour le traitement d'entretien de la rétinite à CMV chez les patients atteints du SIDA. Des ajustements posologiques du GCV et sont recommandés chez les patients présentant une insuffisance rénale.

### 1.1.3. Pharmacocinétique :

Après administration IV de 5 mg/kg, les concentrations plasmatiques maximales sont en moyenne de 8 à 11 µg/mL [97]. La biodisponibilité orale du GCV est faible, d'environ 5 % en moyenne à jeun et de et augmentant à 6 % à 9 % avec les repas. L'administration en per prandial est donc recommandée. Les pics et creux plasmatiques moyennes sont de 0,9 à 1,2 µg/mL et de 0,2 à 0,5 µg/mL sur un schéma de 1000 mg administrés toutes les 8 heures [95].

**Tableau 11** : L'adaptation posologique du GCV selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine ml/mn	Dose d'attaque en mg/kg	Intervalle (heures)	Dose d'entretien En mg/kg	Intervalle (heures)
Sup à 70	5	12	5	24
50 – 69	2.5	24	2.5	24
25 - 49	2.5	24	1.25	24
10 – 24	1.25	24	0.625	24
Inf à 10	1.25	3x/semaine après l'hémodialyse	0.625	3x/semaine après l'hémodialyse

## 1.2. Valganciclovir

Le VGCV est l'ester L-valylique du GCV et se transforme rapidement en GCV après administration orale. Les propriétés du promédicament VGCV, y compris son activité antivirale contre le CMV sont essentiellement les mêmes que celles du GCV. Le VGCV a été approuvé en 2001 pour le traitement de la rétinite à CMV liée au SIDA. En 2003, le VGCV a également été approuvé pour la prévention de l'infection et de la maladie à CMV.

Grâce à sa biodisponibilité nettement supérieure et à son schéma posologique plus pratique, le VGCV oral a largement détrôné le GCV oral pour la prévention de l'infection et de la maladie à CMV et est couramment utilisé dans la pratique clinique à la place du GCV IV. En 2009, le VGCV a également été approuvé pour la prévention de la maladie à CMV chez les enfants transplantés rénaux et cardiaques [96, 98].

### 1.2.1. Posologie :

Le VGCV est disponible en comprimés de 450 mg et en solution de 50 mg par mL pour administration orale. Il doit être pris avec un repas pour une meilleure biodisponibilité. Pour le traitement de la maladie active à CMV, la dose d'induction recommandée est de 900 mg par voie orale deux fois par jour pendant 3 semaines suivie de 900 mg par voie orale une fois par jour pour l'entretien. Pour une maladie inactive, seul la dose d'entretien avec le VGCV est recommandée.

### 1.2.2. Pharmacocinétique :

Après administration orale, le VGCV est rapidement et largement hydrolysé en sa forme active (GCV) par les estérases intestinales et hépatiques. La biodisponibilité du GCV provenant des comprimés de VGCV est de 60 %, soit environ 10 fois plus élevée que celle obtenue avec le GCV oral [97]. Le pic plasmatique du GCV après l'administration de 900 mg de VGCV est en moyenne de 5,9 à 6,9 µg/mL avec une exposition systémique quotidienne comparable à celle obtenue avec le GCV IV à 5 mg/kg et 1,7 fois supérieure à celle obtenue avec le GCV oral (1000 mg trois fois par jour) [38]. Le VGCV est éliminé de l'organisme sous forme de GCV presque exclusivement par excrétion rénale par filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire. La clairance du VGCV est directement corrélée à la clairance de la créatinine.

Des ajustements posologiques sont nécessaires chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal.

**Tableau 12 :** L'adaptation posologique du VGCV selon la fonction rénale.

<b>Clairance de la créatinine ml/mn</b>	<b>Dose d'attaque</b>	<b>Dose d'entretien</b>
Sup à 60	900mg x2\j	900mg x1\j
40 – 59	450mg x2\j	450mg x1\j
25 – 39	450mg x1\j	450mg 1j/2
10 – 24	450mg 1j/2	450mg 2x/semaine
Inf à 10	Non recommandé	Non recommandé
Hémodialysé	Non recommandé	Non recommandé

### 1.3. Foscarnet FOS

En 1991, le FOS est devenu le deuxième médicament approuvé pour le traitement de la rétinite à CMV chez les patients atteints du SIDA. Le FOS est un analogue du pyrophosphate qui diffère du GCV et du CDV par une action qui ne nécessite pas de phosphorylation par la kinase virale pour exercer son effet antiviral. Le FOS est généralement réservé au traitement de deuxième intention de l'infection et de la maladie à CMV. Il s'agit toutefois du médicament de secours privilégié pour les patients qui échouent au traitement en raison de souches de CMV résistantes au GCV.

#### 1.3.1. Spectre d'activité :

Les FOS exercent une activité inhibitrice in vitro contre tous les virus de l'herpès humain. Il est également actif contre l'hépatite B et contre le VIH, grâce à sa capacité à inhiber la transcriptase inverse, bien qu'il soit rarement utilisé en pratique clinique pour traiter ces virus [100]. Les concentrations inhibitrices varient considérablement entre les isolats cliniques, mais sont en moyenne d'environ 300  $\mu\text{mol/L}$  pour le CMV [100, 101]. L'association de FOS et de GCV inhibe de manière synergique l'infection à CMV in vitro.

#### 1.3.2. Posologie :

Du fait de sa faible biodisponibilité, les FOS sont administrés uniquement que sous forme IV. Sa faible solubilité nécessite une dilution dans grands volumes de liquide. Une perfusion lente, à des taux ne dépassant pas 1 mg/min, est nécessaire pour réduire au minimum le risque de néphrotoxicité et de perturbations métaboliques. Le schéma thérapeutique habituel des FOS est de 180 mg/kg/jour répartis en 2 ou 3 doses pendant 14 à 21 jours, suivi d'une dose d'entretien quotidienne de 90 à 120 mg/kg. Des ajustements posologiques doivent être effectués pour les patients présentant une insuffisance rénale.

### **1.3.3. Pharmacocinétique :**

Après l'administration IV de 60 mg/kg et 90 mg/kg, les concentrations plasmatiques maximales du médicament FOS sont en moyenne de 495 et de 605  $\mu\text{mol/L}$ , respectivement [99]. Les FOS sont éliminés par voie rénale par filtration glomérulaire et excrétion tubulaire, 80 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. La demi-vie plasmatique initiale est en moyenne de 3 à 4 heures chez les patients dont la fonction rénale est normale, mais peut être multipliée par 10 chez les patients souffrant d'un dysfonctionnement rénal.

### **1.4. Cidofovir CDV**

Le CDV est un analogue nucléotidique du phosphonate acyclique de la désoxycytidine monophosphate, ayant un large spectre d'activité contre les virus à ADN double brin, y compris les herpès virus humains. L'utilisation de cet antiviral a été approuvée aux États-Unis en 1996 et est cliniquement indiqué pour le traitement de la rétinite à CMV chez les patients atteints du SIDA. Le CDV est très actif contre le CMV et se caractérise par une longue demi-vie intracellulaire, ce qui permet une administration peu fréquente du médicament. En raison de ses caractéristiques uniques de phosphorylation pour l'activation, le médicament maintient généralement une activité contre les CMV résistants au GCV et au FOS. Cependant, en raison de son haut risque de néphrotoxicité, le CDV reste un agent de deuxième intention pour le traitement des infections à CMV.

#### **1.4.1. Spectre d'activité :**

Le CDV a été conçu principalement comme un agent anti-CMV mais a un large spectre d'activité contre les herpès virus, notamment HSV-1, HSV-2, EBV, HHV-6 et HHV-8. Il a également une activité inhibitrice contre d'autres virus à ADN, notamment papillomavirus humains, les polyomavirus, les poxvirus et les adénovirus. Le CDV présente une activité marquée contre le CMV avec des concentrations inhibitrices in vitro allant de 0,5 à 2,8  $\mu\text{M}$ . In vitro, le CDV présente une inhibition synergique du CMV en combinaison avec le GCV ou le FOS [102].

### 1.4.2. Posologie :

Le CDV n'est disponible que sous forme de perfusion IV de 75 mg par ml. La dose d'induction standard pour les patients ayant une fonction rénale normale est de 5 mg/kg une fois par semaine pendant deux semaines consécutives. La dose d'entretien recommandée est de 5 mg/kg administrée toutes les deux semaines. La clairance de la créatinine doit être calculée avant l'initiation du traitement, et la fonction rénale doit être surveillée en continu. Des ajustements posologiques sont nécessaires chez les patients insuffisants rénaux.

### 1.4.3. Pharmacocinétique :

Une pharmacocinétique indépendante de la dose a été démontrée avec des concentrations plasmatiques maximales de 19,6 µg/mL en moyenne après une dose de 5 mg/kg. La demi-vie plasmatique du CDV après une administration IV est d'environ 2,6 heures, bien que les métabolites intracellulaires actifs du CDV persistent jusqu'à 17 à 48 heures [103]. Une telle activité intracellulaire prolongée permet un schéma d'administration peu fréquent, ce qui est favorable par rapport à l'administration de GCV ou de FOS.

Chez nos patients :

- Trois patients ont reçu le ganciclovir (CYMEVAN®) à une dose de 5mg/kg/12H.
- Deux patients ont reçu la valganciclovir (ROVALCYTE®) à une dose de 450 mg\*2/12H.

## 2. Traitement antiviral en cas de MICI

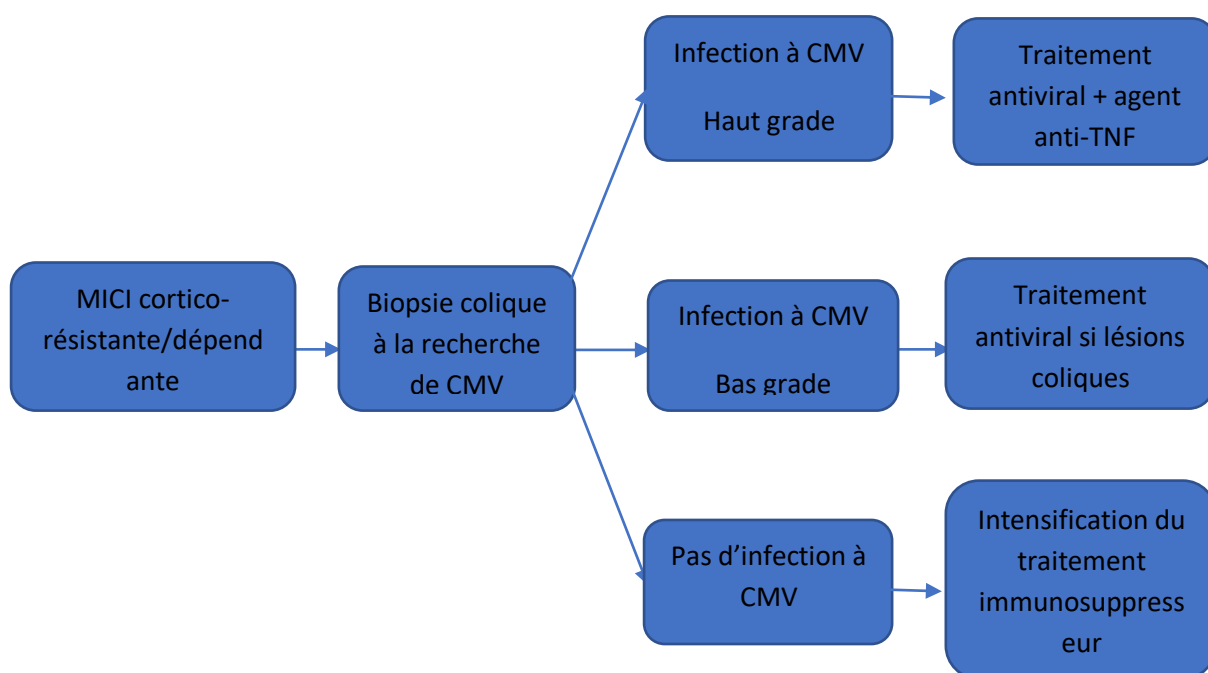
Le traitement antiviral n'est pas nécessairement indiqué pour tous les patients atteints de MICI et d'infections à CMV. Maconi et al. ont constaté que le traitement antiviral n'influencait pas beaucoup les résultats à long terme des patients atteints de MICI et de colite active à CMV [104]. Cependant, chez les patients atteints de RCH qui étaient notamment dépendants ou réfractaires aux stéroïdes, ceux qui ont reçu un traitement antiviral ont connu un taux de rémission clinique significativement plus élevé (77,8 %) à 12 mois par rapport à ceux qui n'ont pas reçu ce traitement (19,4 %,  $p = 0,038$ ) [104]. Une méta-analyse récente a montré que les agents antiviraux ne réduisaient pas le risque de colectomie chez les patients atteints de RCH non sélectionnés et porteurs du CMV (OR, 0,92 ; IC à 95 %, 0,31 à 2,76) [105]. Cependant, le traitement antiviral a réduit de manière significative ce risque chez les patients infectés par le CMV réfractaires aux corticostéroïdes (OD, 0,20 ; IC à 95 %, 0,08 à 0,49). Kim et al. ont étudié 31 patients atteints de RCH et d'infections à CMV, et ont constaté que 17 d'entre eux, dont les symptômes s'étaient améliorés sous corticoïdes, n'avaient pas besoin de traitement antiviral [106]. Cependant, les 14 autres patients (qui n'ont pas répondu à la corticothérapie) ont eu besoin de ganciclovir [106]. Ainsi, la thérapie antivirale n'est nécessaire que pour un petit groupe de patients atteints de MICI.

On ne sait toujours pas si la réactivation du CMV exacerbe l'évolution des MICI. Cependant, il est très probable que le CMV soit un " innocent " chez les patients présentant une faible charge en CMV, mais un agent pathogène actif chez ceux présentant une charge élevée en CMV. Une étude récente a classé les patients atteints de MICI dans un groupe à forte densité de CMV (cinq inclusions virales ou plus mises en évidence par IHC dans chaque spécimen de biopsie), un groupe à faible densité de CMV (moins de cinq inclusions) et un groupe témoin (CMV

négatif). Les taux de colectomie des patients du groupe à faible densité de CMV ne variaient pas beaucoup, qu'un traitement antiviral ait été prescrit ou non (31 % et 29 %, respectivement). Cependant, les taux de colectomie dans le groupe de densité de CMV de haut grade différaient significativement selon le statut de la thérapie antivirale (44% chez ceux sous thérapie et 83% chez ceux qui ne sont pas sous thérapie) [107]. Par conséquent, la maladie à CMV peut être classée en haut et bas grade en fonction du nombre d'inclusions virales, ce qui suggère qu'un traitement antiviral devrait être prescrit aux patients atteints d'une maladie de haut grade, et devrait également être envisagé pour ceux atteints d'une maladie à CMV de bas grade qui sont réfractaires ou dépendants des stéroïdes [105].

Aucune norme permettant de classer la maladie à CMV comme étant de haut ou de bas grade n'a encore été établie, et ces normes pourraient varier en fonction de la technique de détection du CMV utilisée. De même, aucune valeur seuil pour le niveau d'ADN du CMV qui devrait nécessiter un traitement antiviral n'est encore disponible. Une étude récente suggère que le CMV devrait être traité lorsque la charge virale atteint  $> 250$  copies/mg de tissu ; des résultats favorables dans l'obtention et le maintien de la rémission clinique ont été notés [11]. Cependant, la RT-PCR quantitative est souvent indisponible dans les milieux cliniques ; souvent, les cliniciens évaluent la positivité de l'ADN du CMV uniquement de manière qualitative. Omiya et al. ont examiné 20 patients atteints de RCH modérée à sévère, dont la muqueuse colique était dépourvue de corps d'inclusion de CMV, et qui étaient négatifs au test d'antigénémie CMV mais positifs au test PCR sur biopsie [108]. Les patients ont été divisés en deux groupes en fonction de la présence ou de l'absence de grands ulcères visibles par endoscopie ( $> 5$  mm). Une combinaison de traitement antiviral et de traitement conventionnel de la RCH a été prescrite à ceux qui présentaient de tels ulcères ; les autres patients ont reçu uniquement un traitement conventionnel de la

RCH. Les 10 patients sans grands ulcères ont répondu au traitement conventionnel. Cependant, les patients présentant de grands ulcères ont mal réagi, même lorsqu'ils ont reçu le traitement combiné ; trois ont dû subir une colectomie et quatre des sept autres ont développé des poussées de RCH après la rémission initiale. Il a été suggéré que, chez les patients atteints de RCH active, qui sont positifs à l'ADN du CMV lors du test PCR sur la muqueuse, mais qui n'ont pas de grands ulcères évidents à l'endoscopie, un diagnostic d'infection latente au CMV est supposé et le traitement antiviral est inutile. Par conséquent, le traitement antiviral peut être indiqué pour les cas de RCH dépendante ou réfractaire aux stéroïdes avec une infection à CMV de haut grade, comme indiqué par plusieurs inclusions de CMV évidentes à l'IHC, et pour ceux avec > 250 copies d'ADN de CMV/mg de tissu ou une infection à CMV de bas grade (mise en évidence par quelques inclusions ou 10 à 250 copies d'ADN/mg de tissu) avec de grands ulcères endoscopiques (Fig. 9) [109]. Cependant, une étude à grande échelle est nécessaire pour étayer cette suggestion.



**Figure 9 :** Algorithme de prise en charge devant une poussée de MICI avec infection CMV concomitante.

Chez les patients de notre étude : 2 ont été traités par le Valganciclovir dont 1 sous Infliximab 5mg/kg et 1 sous Mesalazine ; et 3 ont reçu le Ganciclovir dont 2 sous Remicade et Imurel et 1 sous Remicade seul. L'évolution chez tous les malades était favorable.

### 3. Immunosuppresseurs, biothérapie et l'infection à CMV

Il est maintenant bien établi que les corticoïdes et les immunomodulateurs sont associés à un risque accru de réactivation du CMV [39,68,69,71,110,111]. Dans une étude prospective portant sur 61 patients atteints de RCH le traitement par l'azathioprine en plus des stéroïdes s'est avéré être un facteur de risque significatif de l'infection à le CMV, définie par la présence d'anticorps IgM positifs ou la détection de l'ADN du CMV par PCR sur une biopsie colique ou des résultats histologique positifs d'une biopsie colique colorée au H et E [69].

Une méta-analyse récente de Shukla et al.[71] a montré que l'exposition aux corticostéroïdes (12 études, 1 180 patients ; OR 2,05 ; IC à 95 % : 1,40-2,99) et aux thiopurines (14 études, 1273 patients, 24,1 % exposés ; OR 1,56 ; IC à 95 % : 1,01-2,39) était associée à un risque accru de réactivation du CMV. Cependant, ce risque n'a pas pu être démontré lors de l'utilisation de la PCR CMV tissulaire pour le diagnostic.

L'effet des agents anti-TNF alpha sur des patients atteints de colite à CMV a également été étudié par rapport aux patients non exposés aux anti TNF alpha, l'exposition à ce médicament n'était pas associée à un risque accru de réactivation du CMV (7 études, 818 patients ; OR 1,44 ; IC À 95% : 0,93-2,24) [71].

De même, le traitement par un anti-TNF alpha n'a pas eu d'effet négatif sur les patients présentant une réactivation du CMV [112,113]. Bien qu'aucune étude n'a spécifiquement examiné l'effet des anti TNF alpha sur la réplication virale chez les patients atteints de RCH et de CMV, ces agents pourraient théoriquement entraîner une réduction de la différenciation des macrophages et de la réactivation du CMV [114].

La ciclosporine provoque une immunosuppression par l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T, et peut donc entraîner un risque accru de réactivation du CMV [114]. Quelques petites études non comparatives ont rapporté le développement d'une infection à CMV chez environ 80 % des patients atteints de RCH sévère (18 sur 23 et 5 sur 6) traités par la ciclosporine [9,115]. La réactivation du CMV s'est produite 7 à 10 jours après le début du traitement par la ciclosporine IV et a entraîné une exacerbation de la colite. Par conséquent, il a été recommandé de ne pas commencer la ciclosporine chez les patients souffrant de colite sévère et d'infection à CMV. Cependant, une étude

récente rétrospective multicentrique portant sur 110 patients atteints de RCH aiguë sévère et d'infection à CMV n'a montré aucune différence dans le taux de colectomie à 1, 3 et 12 mois entre les patients qui ont reçu du ganciclovir seul ou ganciclovir+influximab ou ganciclovir+cyclosporine [116]. Par conséquent, il semble que l'influximab ou la cyclosporine peuvent être administrés aux patients atteints d'une infection à CMV, à condition que le traitement antiviral soit administré.

# *Conclusion*



La surinfection à CMV est de plus en plus retrouvée au cours des poussées de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; La RCH, l'extension de la maladie et la résistance à la corticothérapie constituent les facteurs de risque les plus fréquemment identifiés. La place du CMV dans les exacerbations reste toujours un sujet de débat.

Le dépistage du CMV est nécessaire pour l'ensemble de patients atteints de MICI en poussée modérée à sévère. Le CMV peut être diagnostiqué par une coloration histologique IHC et une PCR tissulaire ; des tests sanguins tels que le dosage d'Ig de l'antigénémie et la PCR du CMV peuvent aider au diagnostic précoce et prédire l'évolution clinique. La prescription d'un traitement antiviral peut être basée sur l'état clinique et la charge virale au niveau du côlon.

De nombreuses analyses, méta-analyses et algorithmes ont été proposés pour la gestion de la surinfection à CMV chez les patients atteints de MICI. Malgré cela, il reste de multiples questions sans réponse liées au diagnostic optimal de la SCMV, aux critères à utiliser, à la conduite à tenir concernant les corticostéroïdes, immunomodulateurs, agents anti-TNF.

La conduite actuelle considère le traitement anti-TNF en tant que traitement d'appoint qui peut être envisagé pour traiter les poussées associées à la SCMV chez les patients atteints de MICI, en association avec un traitement antiviral. Cependant, une étude à grande échelle est nécessaire pour explorer l'utilité des immunomodulateurs comme traitement du CMV compliquant la MICI.



# *Résumés*



## Résumé

**Titre :** La surinfection à cytomegalovirus dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : Prévalence et implications thérapeutique

**Auteur :** MOUAA Aissam

**Mots clé :** cytomegalovirus-colite aigue grave-MICI

### **Introduction :**

Le dépistage d'une surinfection à CMV au cours des poussées de MICI est indispensable pour étayer le diagnostic et bien mener la prise en charge thérapeutique.

L'objectif de notre travail est de déterminer la prévalence de la surinfection à CMV au cours des MICI et d'optimiser l'attitude thérapeutique

### **Matériels et méthodes :**

Notre travail est une étude rétrospective rapportant 5 malades présentant une exacerbation de MICI avec infection concomitante à CMV du service de gastroentérologie de l'HMIMV de Rabat sur une période de 2 ans.

Le diagnostic d'une surinfection à CMV repose sur la détection au cours des poussées de MICI des Immunoglobuline anti CMV, de l'ADN viral par PCR sur un échantillon de sang ou de muqueuse colique et par des techniques d'histologie et d'immunohistochimie.

### **Résultats :**

L'âge moyen des malades est de 33,6. Le sexe ratio est 2F/3H.

Les manifestations cliniques sont prédominées par des douleurs abdominales, des selles glairo-sanglantes et un syndrome rectal.

Les moyennes de taux d'hémoglobine, de CRP et d'albumine sont respectivement 9,8g/dl ; 56,2mg/l et 21,2 g/l. Deux patients parmi les cinq présentaient des lésions sévères à l'endoscopie.

La prévalence de la surinfection à CMV au cours des MICI est calculée à 7,7%.

Le Ganciclovir a été administré chez 3 malades et deux ont reçu le valganciclovir

Quatre malades ont été traité par combothérapie ( Infiximab+Azathioprine), et un patient a reçu la Mésalazine.

### **Conclusion :**

La surinfection à CMV au cours de MICI n'est pas rare, et nécessite un traitement antiviral spécifique associé au traitement de la poussée de la maladie inflammatoire.

## **Abstract**

**Title:** Cytomegalovirus infection in chronic inflammatory bowel disease: Prevalence and therapeutic implications

**Author :** MOUAA Aissam

**Key words:** cytomegalovirus-severe acute colitis-IBD

### **Introduction:**

The screening of CMV infection during IBD flare-ups is necessary to support the diagnosis and to carry out the therapeutic management.

The objective of our work is to define the prevalence of CMV infection during IBD and to optimize the therapeutic attitude

### **Materials and methods:**

Our work is a retrospective study carried out on the whole of 5 patients of the service of gastroenterology of the HMIMV-Rabat.

The diagnosis is based on the detection of anti CMV immunoglobulin, CMV pp65 antigen, viral DNA by PCR on a sample of blood or colonic mucosa and by histology and immunohistochemistry techniques during IBD exacerbations.

### **Results:**

The mean age of the patients was 33,6. The sex ratio is 2F/3H.

The clinical manifestations were predominantly abdominal pain, bloody stool and a rectal syndrome.

The mean hemoglobin, CRP and albumin levels were 9.8g/dl; 56.2mg/l and 21.2 g/l respectively. Two of the five patients had severe lesions on endoscopy.

The prevalence of CMV superinfection during IBD is calculated to be 7.7%.

Ganciclovir was administered in 3 patients and two received valganciclovir

Four patients were treated with combination therapy (Infliximab+Azathioprine), and one patient received Mesalazine.

### **Conclusion:**

CMV superinfection during IBD is not rare, and requires specific antiviral treatment associated with the treatment of the inflammatory disease flare-up.

## ملخص

**العنوان :** عدوى فيروس مضخم الخلايا في امراض الأمعاء الالتهابية المزمنة: معدل الانتشار و الاثار العلاجية

**المؤلف:** موعى عصام

**مفاتيح الكلمات :** فيروس مضخم الخلايا- امراض الأمعاء الالتهابية المزمنة-التهاب القولون الحاد  
**المقدمة :**

يعد فحص العدوى بالفيروس المضخم للخلايا أثناء تفشي مرض التهاب الأمعاء أمرًا ضروريًا لدعم التشخيص وإدارة العلاج بشكل صحيح. الهدف من عملنا هو تحديد مدى انتشار عدوى الفيروس المضخم للخلايا أثناء مرض التهاب الأمعاء وتحسين الموقف العلاجي

### **المواد و الأساليب :**

عملنا عبارة عن دراسة بأثر رجعي تم إجراؤها على جميع المرضى الخمسة من قسم أمراض الجهاز الهضمي في المستشفى العسكري التكويني محمد الخامس بالرباط يعتمد التشخيص على الكشف أثناء تفاقم مرض التهاب الأمعاء عن الغلوبولين المناعي المضاد للفيروس المضخم للخلايا ، والحمض النووي الفيروسي بواسطة تفاعل البوليميراز المتسلسل على عينة من الدم أو الغشاء المخاطي للقولون ومن خلال تقنيات الأنسجة والكيمياء المناعية

### **النتائج :**

متوسط عمر المرضى 33.6 مع انحراف معياري 12.05. نسبة الجنس هي 2 اناث/3ذكور. المظاهر السريرية هي في الغالب آلام في البطن ، براز دموي مخاطي ومتلازمة المستقيم. متوسط مستويات الهيموغلوبين، بروتين المتفاعل C والألبومين 9.8 جم / ديسيلتر ، على التوالي ؛ 56.2 ملجم / لتر و 21.2 جم / لتر. اثنان من خمسة مرضى يعانون من إصابات شديدة بالمنظار. معدل انتشار عدوى الفيروس المضخم للخلايا أثناء مرض الالتهابي يحسب بنسبة 7.7%. تم إعطاء غانسيكلوفير إلى 3 مرضى وتلقى اثنان منهم فالغانسيكلوفير

### **استنتاج :**

عدوى الفيروس المضخم للخلايا أثناء مرض الالتهابي ليست نادرة ، وتتطلب علاجًا محددًا مضادًا للفيروسات مرتبطًا بعلاج اشتعال المرض الالتهابي.

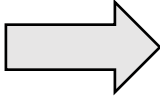
# *Annexes*



## Fiche d'exploitation

Nom Prénom	
Numéro de dossier :	
Age	<input type="checkbox"/> Inf a 20 ans <input type="checkbox"/> Entre 20 et 30 ans <input type="checkbox"/> Entre 30 et 40 ans <input type="checkbox"/> Entre 40 et 55 ans <input type="checkbox"/> Sup a 55 ans
Sexe	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Antécédants	Personnels : Tabac: Médicaux:  Chirurgicaux: Familiaux : MICI : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Malade suivi pour MICI	<input type="checkbox"/> Connu : <input type="checkbox"/> Crhon <input type="checkbox"/> RCH <input type="checkbox"/> Inaugural
Motif d'hospitalisation	
Clinique	<input type="checkbox"/> Nombres d'évacuations en 24h >5 <input type="checkbox"/> Diarrhees nocturne <input type="checkbox"/> Rectorragie <input type="checkbox"/> Incontinence fecale <input type="checkbox"/> Douleurs abdominales <input type="checkbox"/> Température $\geq 37,5$ °C <input type="checkbox"/> Pouls $\geq 90$ bpm Etat general : <input type="checkbox"/> Parfait <input type="checkbox"/> Tres bien <input type="checkbox"/> Bon <input type="checkbox"/> moyen <input type="checkbox"/> mauvais <input type="checkbox"/> Tres mauvais

	<input type="checkbox"/> Signes extra-digestifs : Abdomen : <input type="checkbox"/> souple <input type="checkbox"/> sensible <input type="checkbox"/> défendu <input type="checkbox"/> contracté <input type="checkbox"/> distendu
Biologie	<input type="checkbox"/> Taux d'hémoglobine $\leq 10\text{g/dL}$ <input type="checkbox"/> Vitesse de sédimentation (VS) $\geq 30$ 1 <sup>ère</sup> heure <input type="checkbox"/> Albumine $\leq 35$ g/L CRP : Globules blancs a prédominance : <input type="checkbox"/> Neutrophile <input type="checkbox"/> Lymphocyte
Scores	Truelove et Witts : Lichtiger :
Surinfection a CMV	<input type="checkbox"/> Oui: <input type="checkbox"/> Biopsie <input type="checkbox"/> Histologie/IHC <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Sang <input type="checkbox"/> Sérologie CMV : <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Non
Morphologie	<input type="checkbox"/> Endoscopie <input type="checkbox"/> Forme minime <input type="checkbox"/> Forme modérée <input type="checkbox"/> Forme grave <input type="checkbox"/> Imagerie <input type="checkbox"/> Entero-Scanner <input type="checkbox"/> Entero-IRM

<p>Traitement</p>	<p>Pour la CAG:</p> <p><input type="checkbox"/>Corticothérapie</p> <p><input type="checkbox"/>Biothérapie</p> <p><input type="checkbox"/>Chirurgie</p> <p><input type="checkbox"/>Immunosuppresseurs</p> <p>Pour le CMV</p> <p><input type="checkbox"/>Ganciclovir (Cymevene©)</p> <p><input type="checkbox"/>Valganciclovir (Rovalcyte©)</p>
<p>Evolution</p>	<p>Clinique</p> <p><input type="checkbox"/>Bonne</p> <p><input type="checkbox"/>Stagnation</p> <p><input type="checkbox"/>Aggravation</p> <p>Truelove et witts :</p> <p>Lichtiger :</p> <p>CRP:</p> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">  </div> <p><input type="checkbox"/>Favorable</p> <p><input type="checkbox"/>Défavorable</p>



# *Bibliographie*



- [1]. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993;119:924–35
- [2]. Tortorella D, Gewurz BE, Furman MH, Schust DJ, Ploegh HL. Viral subversion of the immune system. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18: 861-926.
- [3]. Olsen S, Gilbert J. Cytomegalovirus infection in Crohn’s colitis. *J R Soc Med* 2004; 97:335–36.
- [4]. Osaki R, Andoh A, Tsujikawa T, et al. Acute Cytomegalovirus Infection Superimposed on Corticosteroid-Naïve Ulcerative Colitis. *Inter Med* 2008;47: 1341-44.
- [5]. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol* 2004; 53: 1155-60
- [6]. Rowshani AT, Bemelman FJ, van Leeuwen EM, van Lier RA, ten Berge IJ. Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2005;79:381–386
- [7]. Powell RD, Warner NE, Levine RS, Kirsner JB. Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis: report of a case in a young adult. *Am J Med* 1961;30:334-40 )
- [8]. Wakefield AJ, Fox JD, Sawyerr AM, Taylor JE, Sweenie CH, Smith M, Emery VC, Hudson M, Tedder RS, Pounder RE. Detection of herpesvirus DNA in the large intestine of patients with ulcerative colitis and Crohn’s disease using the nested polymerase chain reaction. *J Med Virol.* 1992;38:183–190

- [9]. Domènech E, Vega R, Ojanguren I, Hernández A, Garcia-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Boix J, Cabré E, Gassull MA. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1373–1379
- [10]. Wada Y, Matsui T, Matake H, et al. Intractable ulcerative colitis caused by cytomegalovirus infection: a prospective study on prevalence, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum* 2003;46:S59-65.
- [11]. 11-89. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, et al. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2001-8.
- [12]. Zagorowicz E, Bugajski M, Wieszczy P, et al. Cytomegalovirus Infection in Ulcerative Colitis is Related to Severe Inflammation and a High Count of Cytomegalovirus-positive Cells in Biopsy Is a Risk Factor for Colectomy. *J Crohns Colitis* 2016;10:1205-11
- [13]. Takahashi Y, Tange T. Prevalence of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients. *Dis Dis Colon Rectum* 2004; 47: 722-726.
- [14]. Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2137-2142
- [15]. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010;20:202–21

- [16]. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection. Ahmed A. 2011
- [17]. D. Ganem, "KSHV and the pathogenesis of Kaposi sarcoma: Listening to human biology and medicine," *J. Clin. Invest.*, vol. 120, no. 4, pp. 939–949, 2010.
- [18]. Crough T, Khanna R (2009) Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev* 22: 76– 98, Table of Contents. doi: 10.1128/CMR.00034-08 PMID: 19136435
- [19]. Davison, A. J., Dolan, A., Akter, P., Addison, C., Dargan, D. J., Alcendor, D. J., McGeoch, D. J., and Hayward, G. S. (2003). The human cytomegalovirus genome revisited: comparison with the chimpanzee cytomegalovirus genome. *J Gen Virol* 84(Pt 1), 17- 28. 119
- [20]. Dolan, A., Cunningham, C., Hector, R. D., Hassan-Walker, A. F., Lee, L., Addison, C., Dargan, D. J., McGeoch, D. J., Gatherer, D., Emery, V. C., Griffiths, P. D., Sinzger, C., McSharry, B. P., Wilkinson, G. W., and Davison, A. J. (2004). Genetic content of wild-type human cytomegalovirus. *J Gen Virol* 85(Pt 5), 1301-12
- [21]. Mocarski, E. S., and Courcelle, C. T. (2001). "Cytomegaloviruses and their replication in Fields Virology. Knipe DM and Howley PM, editors-in-chief." Philadelphia, PA, USA:Lippincott Williams & Wilkins ed.
- [22]. Roby, C., and Gibson, W. (1986). Characterization of phosphoproteins and protein kinase activity of virions, noninfectious enveloped particles, and dense bodies of human cytomegalovirus. *J Virol* 59(3), 714-27. 120
- [23]. Kalejta, R. F. (2008). Tegument proteins of human cytomegalovirus. *Microbiol Mol Biol Rev* 72(2), 249-65, table of contents.

- [24]. Britt, W. J., and Mach, M. (1996). Human cytomegalovirus glycoproteins. *Intervirology* 39(5- 6), 401-12.
- [25]. Sanchez, V., Greis, K. D., Sztul, E., and Britt, W. J. (2000). Accumulation of virion tegument and envelope proteins in a stable cytoplasmic compartment during human cytomegalovirus replication: characterization of a potential site of virus assembly. *J Virol* 74(2), 975-86.
- [26]. Varnum, S. M., D. N. Streblow, et al. (2004). "Identification of proteins in human cytomegalovirus (HCMV) particles: the HCMV proteome." *J Virol* 78(20): 10960-6
- [27]. Wang, X., Kenyon, W. J., Li, Q., Mullberg, J., and Hutt-Fletcher, L. M. (1998). Epstein-Barr virus uses different complexes of glycoproteins gH and gL to infect B lymphocytes and epithelial cells. *J Virol* 72(7), 5552-8.
- [28]. Compton, T. (2004). Receptors and immune sensors: the complex entry path of human cytomegalovirus. *Trends Cell Biol* 14(1), 5-8.
- [29]. Wang, X., Huang, D. Y., Huong, S. M., and Huang, E. S. (2005). Integrin alphavbeta3 is a coreceptor for human cytomegalovirus. *Nat Med* 11(5), 515-21. 121
- [30]. Pass, R. F. (2004). A key role for adolescents in the epidemiology of cytomegalovirus and genital herpes infections. *Clin Infect Dis* 39(10), 1439-40.
- [31]. Anders D.G. McCue L.A. The human cytomegalovirus genes and proteins required for DNA synthesis. *Intervirology*, 1996, 39, 378-88.
- [32]. Alain, S., and Mazon, M. C. (2001). "Infections à cytomégaloVirus." EMC 8-052-C-10.

- [33]. Soderberg-Naucler C. Nelson J.Y. Human cytomegalovirus latency and reactivation - a delicate balance between the virus and its host's immune system. *Intervirology*, 1999, 42, 314-21
- [34]. Gao L., Qian S., Zeng L., Wang R., Wei G., Fan J., et al. An animal model of human cytomegalovirus infection. *Transplant Proc*, 2007, 39, 3438-43. 122
- [35]. Sobaszek, D., & Gehanno, D. (n.d.). Cytomegalovirus (cmv). (Cmv), 1–7.
- [36]. P273 - Particularités de l'infection à CMV au cours des Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) : à propos de 12 cas et revue de littérature
- [37]. H. S. Lee et al., “Risk factors and clinical outcomes associated with cytomegalovirus colitis in patients with acute severe ulcerative colitis,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 22, no. 4, pp. 912–918, 2016.
- [38]. Dimitroulia E, Spanakis N, Konstantinidou AE, et al. Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:879–884
- [39]. McCurdy JD, Jones A, Enders FT, et al. A model for identifying cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:131–137]
- [40]. Lévêque N, Brix-Benmansour H, Reig T, Renois F, Talmud D, Brodard V, Coste JF, De Champs C, Andréoletti L, Diebold MD: Low frequency of cytomegalovirus infection during exacerbations of inflammatory bowel diseases. *J Med Virol* 2010, 82:1694–1700

- [41]. Criscuoli V, Casa` A, Orlando A, Pecoraro G, Oliva L, Traina M, Rizzo A, Cottone M. 2004. Severe acute colitis associated with CMV: A prevalence study. *Dig Liver Dis* 36:818–820
- [42]. Davood Yadegarynia, Shabnam Tehrani, Manijeh Roohi, Latif Gachkar, Seyed Alireza Nadji, Mohammad Hashemi, Saadat Molanaei. Prevalence of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis
- [43]. Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 773–5)
- [44]. Cooper HS, Raffensperger EC, Jonas L, et al. Cytomegalovirus inclusions in patients with ulcerative colitis and toxic dilation requiring colonic resection. *Gastroenterology* 1977;72:1253–6
- [45]. Kaufman HS, Kahn AC, Iacobuzio-Donahue C, Talamini MA, Lillemoe KD, Hamilton SR. Cytomegaloviral enterocolitis: clinical associations and outcome. *Dis Colon Rectum* 1999;42:24–3
- [46]. Vega R, Bertran X, Menacho M, et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1053–6)
- [47]. Hommes DW, Sterringa G, Boom R. Incidence and outcome of cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122:A1287

- [48]. D'Ovidio V, Vernia P, Gentile G, Capobianchi A, Marcheggiano A, Viscido A, Martino P, Caprilli R. Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients undergoing anti-TNFalpha therapy. *J Clin Virol.* 2008;**43**:180–183
- [49]. Kim CH, Bahng S, Kang KJ, Ku BH, Jo YC, Kim JY, Chang DK, Son HJ, Rhee PL, Kim JJ, et al. Cytomegalovirus colitis in patients without inflammatory bowel disease: a single center study. *Scand J Gastroenterol.* 2010;**45**:1295–1301
- [50]. Orvar K, Murray J, Carmen G, Conklin J. Cytomegalovirus infection associated with onset of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1993;**38**:2307–2310.
- [51]. Knösel T, Schewe C, Petersen N, Dietel M, Petersen I. Prevalence of infectious pathogens in Crohn's disease. *Pathol Res Pract.* 2009;**205**:223–230.
- [52]. 60. Nakase H, Yoshino T, Honzawa Y, Chiba T. Low prevalence of CMV infection in patients with Crohn's disease in comparison with ulcerative colitis: effect of different immune response on prevalence of CMV infection. *Dig Dis Sci.* 2010;**55**:1498–1499.
- [53]. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA, Fiocchi C, Strober W. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol.* 1996;**157**:1261–1270.

- [54]. Kojima T, Watanabe T, Hata K, Shinozaki M, Yokoyama T, Nagawa H. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2006;**41**:706–711.
- [55]. Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1620-7
- [56]. Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev* 2005;206:296-305.
- [57]. Forbes BA, Bonville CA, Dock NL. The effects of a promoter of cell differentiation and selected hormones on human cytomegalovirus infection using an in vitro cell system. *J Infect Dis* 1990;162:39-45.
- [59]. Rahbar A, Bostrom L, Lagerstedt U, et al. Evidence of active cytomegalovirus infection and increased production of IL-6 in tissue specimens obtained from patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:154-61.
- [61]. Wang S, Dou Y, Yang H, et al. Alteration of glucocorticoid receptors and exacerbation of inflammation during lytic cytomegalovirus infection in THP-1 cells. *FEBS Open Bio* 2017;7:1924-31.
- [62]. Gren ST, Grip O. Role of Monocytes and Intestinal Macrophages in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1992-8.
- [63]. Fujishima S, Takeda H, Kawata S, Yamakawa M. The relationship between the expression of the glucocorticoid receptor in biopsied colonic mucosa and the glucocorticoid responsiveness of ulcerative colitis patients. *Clin Immunol* 2009;133:208- 17

- [64]. Lewis-Tuffin LJ, Cidlowski JA. The physiology of human glucocorticoid receptor beta (hGRbeta) and glucocorticoid resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:1-9
- [65]. Yi et al.: The prevalence and risk factors of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease in Wuhan, Central China. *Virology Journal* 2013 10:43.)
- [66]. (Hirayama Y, Ando T, Hirooka Y, Watanabe O, Miyahara R, Nakamura M, Yamamura T, Goto H. Characteristic endoscopic findings and risk factors for cytomegalovirus-associated colitis in patients with active ulcerative colitis. *World J Gastrointest Endosc* 2016 ; 8(6) : 301-30
- [67]. Maha M. Maher Æ Mahmoud I. Nassar Acute Cytomegalovirus Infection Is a Risk Factor in Refractory and Complicated Inflammatory Bowel Disease (2009) 54:2456–2462
- [68]. Gauss A, Rosenstiel S, Schnitzler P, et al. Intestinal cytomegalovirus infection in patients hospitalized for exacerbation of inflammatory bowel disease: a 10-year tertiary referral center experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:712-20.
- [69]. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol* 2004;53:1155-60.
- [70]. Okahara K, Nagata N, Shimada T, et al. Colonic cytomegalovirus detection by mucosal PCR and antiviral therapy in ulcerative colitis. *PLoS One* 2017;12:e0183951.

- [71]. Shukla T, Singh S, Tandon P, McCurdy JD. Corticosteroids and Thiopurines, But Not Tumor Necrosis Factor Antagonists, are Associated With Cytomegalovirus Reactivation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:394-401.
- [72]. Campos ST, Portela FA, Tome L. Cytomegalovirus, inflammatory bowel disease, and anti-TNFalpha. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:645-50.
- [73]. Nowacki TM, Bettenworth D, Meister T, et al. Novel score predicts risk for cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *J Clin Virol* 2018;105:103-8
- [74]. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. Ljungman P, Griffiths P, Paya C *Clin Infect Dis*. 2002 Apr 15; 34(8):1094-7.
- [75]. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. Kandiel A, Lashner B *Am J Gastroenterol*. 2006 Dec; 101(12):2857-65.
- [76]. The role of CMV in steroid-resistant ulcerative colitis: A systematic review. Ayre K, Warren BF, Jeffery K, Travis SPJ *Crohns Colitis*. 2009 Sep; 3(3):141-8.
- [77]. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Ehehalt R, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in IBD. *J Crohns Colitis*. 2014;8:443–468.

- [78]. 81. Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, Sakuraba A, Yajima T, Hisamatsu T, Okamoto S, Morohoshi Y, Izumiya M, Ichikawa H, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:331–337.
- [79]. Boivin G, Handfield J, Toma E, Murray G, Lalonde R, Tevere VJ, Sun R, Bergeron MG. Evaluation of the AMPLICOR cytomegalovirus test with specimens from human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Clin Microbiol*. 1998;36:2509
- [80]. Lazzarotto T, Dal Monte P, Landini MP. Recent advances in the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Ann Biol Clin (Paris)* 1996;54:259–265
- [82]. Nakase H, Matsumura K, Yoshino T, Chiba T. Systematic review: cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2008;43:735–740
- [83]. Michaelides A, Liolios L, Glare EM, Spelman DW, Bailey MJ, Walters EH, Williams TJ, Snell GI, Kotsimbos TC. Increased human cytomegalovirus (HCMV) DNA load in peripheral blood leukocytes after lung transplantation correlates with HCMV pneumonitis. *Transplantation*
- [84]. Roberts TC, Brennan DC, Buller RS, Gaudreault-Keener M, Schnitzler MA, Sternhell KE, Garlock KA, Singer GG, Storch GA. Quantitative polymerase chain reaction to predict occurrence of symptomatic cytomegalovirus infection and assess response to ganciclovir therapy in renal transplant recipients. *J Infect Dis*

- [85]. Einsele H, Ehninger G, Steidle M, Vallbracht A, Müller M, Schmidt H, Saal JG, Waller HD, Müller CA. Polymerase chain reaction to evaluate antiviral therapy for cytomegalovirus disease. *Lancet*
- [86]. Cotte L, Drouet E, Bissuel F, Denoyel GA, Trepo C. Diagnostic value of amplification of human cytomegalovirus DNA from gastrointestinal biopsies from human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Microbiol.* 1993;**31**:2066–2069
- [87]. Franzin G, Muolo A, Griminelli T. Cytomegalovirus inclusions in the gastroduodenal mucosa of patients after renal transplantation. *Gut.* 1981;**22**:698–701
- [88]. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;**101**:2857–2865
- [90]. de la Hoz RE, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches of CMV infections in adult patients. *J Clin Virol.* 2002;**25 Suppl 2**:S1–12
- [91]. Elion, G.B.; Furman, P.A.; Fyfe, J.A.; de Miranda, P.; Beauchamp, L.; Schaeffer, H.J. Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9- (2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 1977, 74 (12), 5716-5720
- [92]. Package insert. Cytovene® -IV (ganciclovir sodium for injection). <http://www.gene.com/gene/products/information/cytovene/pdf/pi.pdf> df [Accessed 24th September, 2010]
- [93]. Crumpaker, C.S. Ganciclovir. *N. Engl. J. Med.,* 1996, 335 (10), 721-729.

- [94]. Faulds, D.; Heel, R.C. Ganciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cytomegalovirus infections. *Drugs*, 1990, 39 (4), 597-638.
- [95]. McGavin, J.K.; Goa, K.L. Ganciclovir: an update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Drugs*, 2001, 61 (8), 1153-1183
- [96]. Package insert. Valcyte® (valganciclovir hydrochloride) tablets, Valcyte® (valganciclovir hydrochloride) for oral solution.
- [97]. Marschall, M.; Stamminger, T. Molecular targets for antiviral therapy of cytomegalovirus infections. *Future Microbiol.*, 2009, 4 (6), 731-742
- [98]. Roche Pharmaceuticals in the USA. FDA approves Valcyte® (valganciclovir hydrochloride) to prevent cytomegalovirus (CMV) disease in pediatric patients who receive heart or kidney transplants. August 3, 2009 Hoffman- La Roche, Inc. <http://www.rocheusa.com/> [Accessed 10th August, 2010].
- [99]. Package insert, Foscavir (foscarnet sodium).  
<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?id=5725&type=pdf&name=e177c228-33e1-4074-3e98-7d484c370e58> [Accessed 24th September, 2010].
- [100]. Wagstaff, A.J.; Bryson, H.M. Foscarnet. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with viral infections. *Drugs*, 1994, 48 (2), 199-226.
- [101]. Crumpacker, C.S. Mechanism of action of foscarnet against viral polymerases. *Am. J. Med.*, 1992, 92 (2A), 3S-7S

- [102]. Safrin, S.; Cherrington, J.; Jaffe, H.S. Clinical uses of cidofovir. *Rev. Med. Virol.*, 1997, 7 (3), 145-156.
- [103]. Package insert. Vistide® (cidofovir injection). <http://www.gilead.com/pdf/vistide.pdf> [Accessed 24th September, 2010]
- [104]. Maconi G, Lombardini M, Furfaro F, Bezzio C, Zerbi P, Ardizzone S. Long-term outcome of inflammatory bowel diseases with cytomegalovirus colitis: effect of antiviral treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:1146–1151.
- [105]. Shukla T, Singh S, Loftus EV, Jr, Bruining DH, McCurdy JD. Antiviral therapy in steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:2718–2725
- [106]. Kim YS, Kim YH, Kim JS, et al. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:51–56
- [107]. Jones A, McCurdy JD, Loftus EV, Jr, et al. Effects of antiviral therapy for patients with inflammatory bowel disease and a positive intestinal biopsy for cytomegalovirus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:949–955.
- [108]. Omiya M, Matsushita M, Tanaka T, Kawamata S, Okazaki K. The absence of large ulcer predicts latent cytomegalovirus infection in ulcerative colitis with positive mucosal viral assay. *Intern Med.* 2010;49:2277–2282.
- [109]. Pillet S, Pozzetto B, Roblin X. Cytomegalovirus and ulcerative colitis: place of antiviral therapy. *World J Gastroenterol.* 2016;22:2030–2045

- [110]. Al-Zafiri R, Gologan A, Galiatsatos P, Szilagyi A. Cytomegalovirus complicating inflammatory bowel disease: a 10-year experience in a community-based, university-affiliated hospital. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012;8:230-9.
- [111]. Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJ, Tytgat GN, Weel J. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:245-50.
- [112]. Pillet S, Jarlot C, Courault M, et al. Infliximab Does Not Worsen Outcomes During Flare-ups Associated with Cytomegalovirus Infection in Patients with Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1580-6.
- [113]. Tun GSZ, Raza M, Hale MF, Lobo AJ. Polymerase chain reaction for detection of mucosal cytomegalovirus infection in patients with acute ulcerative colitis. *Ann Gastroenterol* 2019;32:81-7.
- [114]. Sager K, Alam S, Bond A, Chinnappan L, Probert CS. Review article: cytomegalovirus and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:725-33.
- [115]. Minami M, Ohta M, Ohkura T, et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol* 2007;13:754-60.
- [116]. Kopylov U, Papamichael K, Katsanos K, et al. Impact of Infliximab and Cyclosporine on the Risk of Colectomy in Hospitalized Patients with Ulcerative Colitis Complicated by Cytomegalovirus-A Multicenter Retrospective Study. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1605- 13

# Serment

*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:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - وأبأن أأمارس مهنتي بأوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
  - وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - وأبأن أقوم بأواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - أبأن بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم:

سنة : 2021

270

# عدوى فيروس مضخم الخلايا في أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة: معدل الانتشار والآثار العلاجية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيد عصام موعى

المزاداد في 19 شتنبر 1995

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : فيروس مضخم الخلايا؛ أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة؛  
التهاب القولون الحاد

أعضاء لجنة التحكيم:

السيد عزيز اوراغ

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة نوال فباج

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيد هشام العناز

أستاذ في علم الفيروسات

السيد حسن الصديق

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

السيد محمد أوقبلي

أستاذ في علم التشريح الدقيق

رئيس و مشرف

عضو

عضو

عضو

عضو