

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 183

**L'INTÉRÊT DE LA BIOTHÉRAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE
DES MALADIES INFLAMMATOIRES CRYPTOGÉNÉTIQUES
DE L'INTESTIN**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. IBINGA LINDA DANIELLE

Née le 18 Mai 1981 à Rabat

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

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Biothérapie - Anti TNF α - MICI - Maladie de Crohn - Rectocolite hémorragique.

JURY

Mme. I. BENELBARHDADI

Professeur de Gastro-entérologie

PRESIDENT

Mr. A. AOURARH

Professeur de Gastro-entérologie

RAPORTEUR

Mr. T. AMEZYANE

Professeur Agrégé de Médecine Interne

Mr. M. TAHIRI

Professeur agrégé de chirurgie viscérale

JUGES

Mr. M. MAHI

Professeur de Radiologie



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

- | | | |
|-----|------------------------------|----------------------|
| 13. | Pr. BENSOUDA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|-----------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |

- | | | |
|-----|---------------------|--------------------------|
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 48. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|------------------------------------|--------------------------|
| 49. | Pr. ADNABOU Mohamed | Médecine Interne |
| 50. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. | Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 52. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 53. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 54. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 55. | Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH | Pédiatrie |
| 56. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 57. | Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 58. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 59. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 60. | Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 61. | Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 62. | Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | | |
|------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 63. | Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 64. | Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 65. | Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 66. | Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 67. | Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 68. | Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 69. | Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 70. | Pr. BENSOUDA Yahia | Pharmacie galénique |
| 71. | Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 72. | Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 73. | Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 74. | Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 75. | Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 76. | Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 77. | Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 78. | Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 79. | Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 80. | Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 81. | Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique |
| et Hygiène | | |
| 82. | Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 83. | Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
85. Pr. BENOUDA Amina
86. Pr. BENSOUA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
103. Pr. BENJAAFAR Nouredine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUDAD Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed*
123. Pr. OULBACHA Said
124. Pr. RHRAB Brahim
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

126. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

- 127. Pr. ABBAR Mohamed*
- 128. Pr. ABDELHAK M'barek
- 129. Pr. BELAIDI Halima
- 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
- 131. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 134. Pr. CHAMI Ilham
- 135. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
- 136. Pr. EL ABBADI Najia
- 137. Pr. HANINE Ahmed*
- 138. Pr. JALIL Abdelouahed
- 139. Pr. LAKHDAR Amina
- 140. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

- 141. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 142. Pr. AMRAoui Mohamed
- 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 144. Pr. BARGACH Samir
- 145. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
- 146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 147. Pr. CHAARI Jilali*
- 148. Pr. DIMOU M'barek*
- 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 150. Pr. EL MESNAoui Abbes
- 151. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
- 152. Pr. FERHATI Driss
- 153. Pr. HASSOUNI Fadil
- Publique et Hygiène
- 154. Pr. HDA Abdelhamid*
- 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 157. Pr. MANSOURI Aziz
- 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
- 159. Pr. RZIN Abdelkader*
- faciale
- 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
- 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

- 162. Pr. AMIL Touriya*

Radiologie

163. Pr. BELKACEM Rachid
164. Pr. BELMAHI Amin
165. Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
168. Pr. GAOUZI Ahmed
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
172. Pr. MOULINE Soumaya
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
174. Pr. OUZEDDOUN Naima
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
179. Pr. BIROUK Nazha
180. Pr. BOULAICH Mohamed
181. Pr. CHAOUIR Souad*
182. Pr. DERRAZ Said
183. Pr. ERREIMI Naima
184. Pr. FELLAT Nadia
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
186. Pr. HAIMEUR Charki*
187. Pr. KANOUNI NAWAL
188. Pr. KOUTANI Abdellatif
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
191. Pr. NAZI M'barek*
192. Pr. OUAHABI Hamid*
193. Pr. SAFI Lahcen*
194. Pr. TAOUFIQ Jallal
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.R.L.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198. Pr. ALOUANE Mohammed*
199. Pr. BENOMAR ALI
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
201. Pr. ER RIHANI Hassan
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
203. Pr. KABBAJ Najat

Gastro-Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie

204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

206. Pr. KHATOURI ALI*

Cardiologie

207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

209. Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

210. Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophtalmologie

211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

213. Pr. CHAOUI Zineb

Ophtalmologie

214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

216. Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-phtisiologie

217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Neurochirurgie

218. Pr. EL OTMANYAzzedine

Chirurgie Générale

219. Pr. GHANNAM Rachid

Cardiologie

220. Pr. HAMMANI Lahcen

Radiologie

221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Anesthésie-Réanimation

222. Pr. ISMAILI Hassane*

Traumatologie Orthopédie

223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

Gastro-Entérologie

224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Anesthésie-Réanimation

225. Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia

Neurologie

228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

229. Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

230. Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha

Ophtalmologie

232. Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

234. Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie

235. Pr. EL IDGHIRI Hassan

Oto-Rhino-Laryngologie

236. Pr. EL KHADER Khalid

Urologie

237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*

Rhumatologie

238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Endocrinologie et Maladies

Métaboliques

239. Pr. HSSAIDA Rachid*

Anesthésie-Réanimation

240. Pr. LACHKAR Azzouz

Urologie

241. Pr. LAHLOU Abdou

Traumatologie Orthopédie

242. Pr. MAFTAH Mohamed*
243. Pr. MAHASSINI Najat
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
245. Pr. NASSIH Mohamed*
- Maxillo-Faciale
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi
- Décembre 2001
247. Pr. ABABOU Adil
248. Pr. AOUAD Aicha
249. Pr. BALKHI Hicham*
250. Pr. BELMEKKI Mohammed
251. Pr. BENABDELJIL Maria
252. Pr. BENAMAR Loubna
253. Pr. BENAMOR Jouda
254. Pr. BENELBARHDADI Imane
255. Pr. BENNANI Rajae
256. Pr. BENOUACHANE Thami
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
258. Pr. BERRADA Rachid
259. Pr. BEZZA Ahmed*
260. Pr. BOUCHIKHI IDRIS Med Larbi
261. Pr. BOUHOUC Rachida
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
263. Pr. CHAT Latifa
264. Pr. CHELLAOUI Mounia
265. Pr. DAALI Mustapha*
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
268. Pr. EL HIJRI Ahmed
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
270. Pr. EL MADHI Tarik
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
272. Pr. EL OUNANI Mohamed
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
274. Pr. ETTAIR Said
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
276. Pr. GOURINDA Hassan
277. Pr. HRORA Abdelmalek
278. Pr. KABBAJ Saad
279. Pr. KABIRI EL Hassane*
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
281. Pr. LEKEHAL Brahim
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
283. Pr. MEDARHRI Jalil
284. Pr. MIKDAME Mohammed*

Neurochirurgie

Anatomie Pathologique

Pédiatrie

Stomatologie Et Chirurgie

Neurologie

Anesthésie-Réanimation

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Ophtalmologie

Neurologie

Néphrologie

Pneumo-phtisiologie

Gastro-Entérologie

Cardiologie

Pédiatrie

Dermatologie

Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie

Anatomie

Cardiologie

Radiologie

Radiologie

Radiologie

Chirurgie Générale

Radiologie

Gynécologie Obstétrique

Anesthésie-Réanimation

Neuro-Chirurgie

Chirurgie-Pédiatrique

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Radiologie

Pédiatrie

Neuro-Chirurgie

Chirurgie-Pédiatrique

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Thoracique

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Médecine Interne

Chirurgie Générale

Hématologie Clinique

285. Pr. MOHSINE Raouf
286. Pr. NABIL Samira
287. Pr. NOUINI Yassine
288. Pr. OUALIM Zouhir*
289. Pr. SABBAH Farid
290. Pr. SEFIANI Yasser
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie
Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Métaboliques
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies

Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie

- 327. Pr. RAISS Mohamed
- 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
- 329. Pr. RHOU Hakima
- 330. Pr. SIAH Samir *
- 331. Pr. THIMOU Amal
- 332. Pr. ZENTAR Aziz*
- 333. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

- 334. Pr. ABDELLAH El Hassan
- 335. Pr. AMRANI Mariam
- 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
- 337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
- 338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
- 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
- 340. Pr. BOULAADAS Malik
faciale
- 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
- 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
- 343. Pr. CHERRADI Nadia
- 344. Pr. EL FENNI Jamal*
- 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
- 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
- 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
- 348. Pr. HACHI Hafid
- 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
- 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
- 351. Pr. KHABOUZE Samira
- 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
- 353. Pr. LEZREK Mohammed*
- 354. Pr. MOUGHIL Said
- 355. Pr. NAOUMI Asmae*
- 356. Pr. SAADI Nozha
- 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
- 358. Pr. TARIB Abdelilah*
- 359. Pr. TIJAMI Fouad
- 360. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

- 361. Pr. ABBASSI Abdellah
- 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
- 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
- 364. Pr. ALLALI Fadoua
- 365. Pr. AMAR Yamama

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie

366. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo
Faciale	
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne

440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie

481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique

Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique

Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

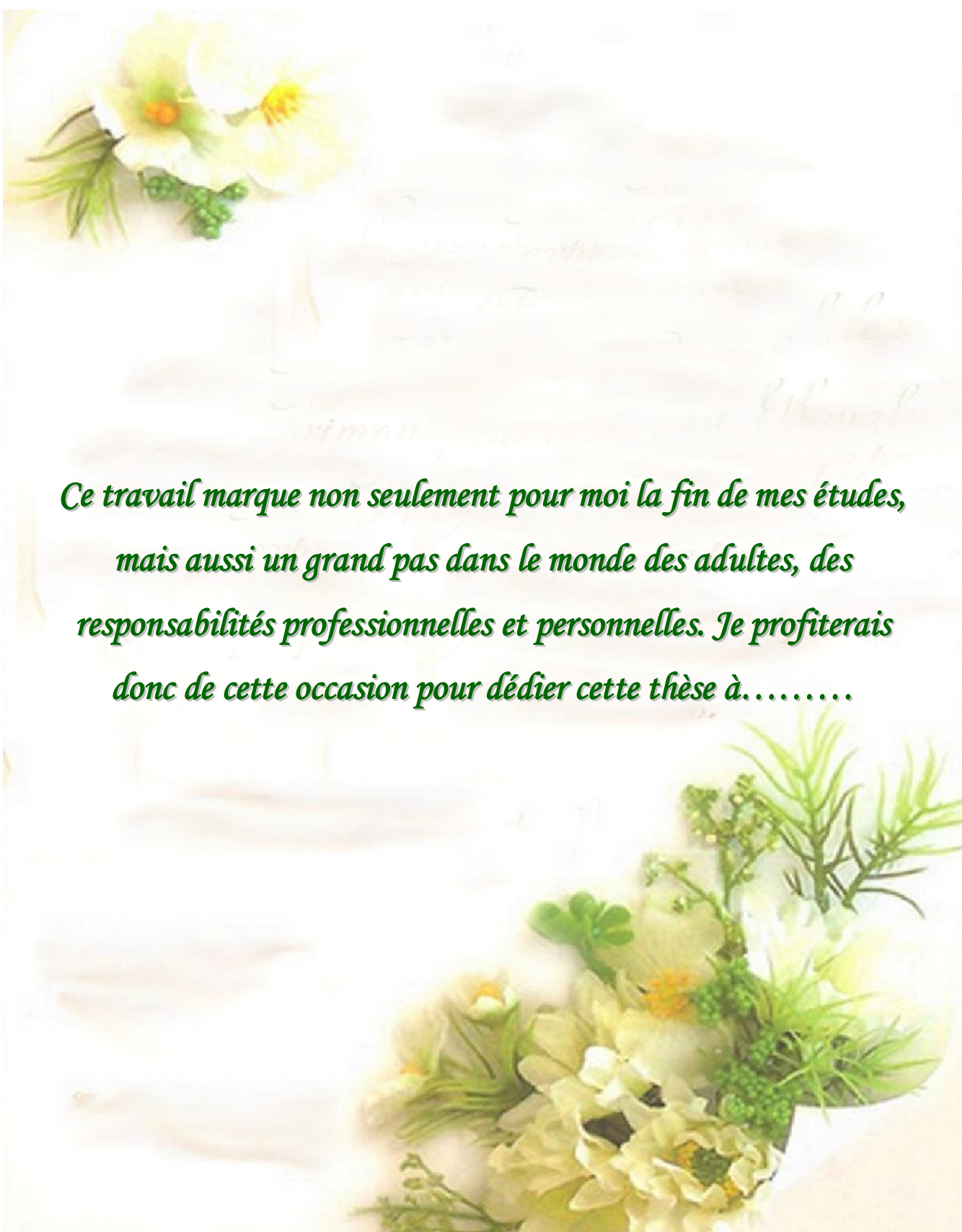
Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

**** Enseignants Militaires***



Dédicaces





*Ce travail marque non seulement pour moi la fin de mes études,
mais aussi un grand pas dans le monde des adultes, des
responsabilités professionnelles et personnelles. Je profiterais
donc de cette occasion pour dédier cette thèse à.....*

A DIEU tout puissant

Seigneur je te remercie d'avoir veillé sur moi et de m'avoir accompagné tout au long de mes études. Je remets entre tes mains ce travail. Je te rends grâce pour tout et te demande de m'aider à devenir un bon médecin pour ma famille, mes amis et mes patients.







A

Feu sa majesté le ROI HASSAN II

Que Dieu l'accueille dans sa sainte miséricorde





A

Sa majesté le ROI MOHAMED VI

Chef d'Etat Major Général

Des Forces Armées Royales

Que Dieu glorifie son règne et le préserve





A

Feu son Excellence Monsieur

El Hadj OMAR BONGO ONDIMBA

Que Dieu l'accueille dans sa sainte miséricorde





A

Son Excellence Monsieur

Ali BONGO ONDIMBA

*Président de la République du Gabon, Chef d'état, Chef suprême des Forces
Armées Gabonaises*





A Monsieur le Médecin Général de Brigade

Ali ABROUQ

Professeur d'oto-Rhino-Laryngologie

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales

En témoignage de notre respect et de notre profonde considération

A Monsieur le Médecin colonel Major

MOHAMED HACHIM

Professeur de Médecine interne-Directeur de l'HMIMV de Rabat

En témoignage de notre respect et de notre considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA ABDELHAMID

Professeur de cardiologie-Directeur de L'ERSSM et de L'ERMIM

En témoignage de notre respect et de notre considération



A

Monsieur Pacôme Rufin ONDZOUNGA

Ministre de la Défense Nationale du Gabon

En témoignage de notre grand respect et de notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Général LEON NZOUBA

Professeur D'Oto-Rhino-Laryngologie

Ancien Directeur du Service de Santé Militaire du Gabon

Actuel ministre de la Santé.

*Les mots ne seront exprimés ma gratitude je vous dis tout simplement Merci
et je vous dédie cette thèse.*

A

Monsieur le Médecin Général JEAN RAYMOND NZENZE

*Professeur de Médecine interne –Directeur du Service de Santé Militaire du
Gabon*

En témoignage de notre grand respect et de notre profonde considération.

A

Monsieur le Médecin Général ROMAIN TCHOUA

*Professeur de Réanimation-Médecin Chef de l'Hôpital Militaire
d'Instruction*

Omar Bongo Ondimba

En témoignage de notre grand respect et de notre profonde considération.



A

Son excellence Monsieur BANGA EBOUMI François

*Ambassadeur Haut Représentant de la République Gabonaise Au Royaume
du Maroc*

Profond Respect

A

Monsieur le Lieutenant Colonel NGUEMA BILONG Jean Bernard

*Attaché de Défense auprès de l'Ambassade de la République du Gabon au
Maroc*

*Je ne saurais quels mots employer pour vous remercier. Vous avez toujours
été disponible pour nous. En plus d'être un chef vous êtes un père pour nous.
Tout simplement merci.*

A

Tout le corps diplomatique de l'Ambassade du Gabon au Maroc

*Plus spécialement à Tonton LEBOUSSI et à Maman Véronique, vous êtes
à mes yeux une famille, tout simplement merci.*



A ma mère MBOUMBA Adeline (paix à son âme).

A celle qui m'a donné la vie, qui a su partager chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi-même. Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection. En ce jour ta fille espère réaliser l'un de tes rêves et son plus grand chagrin est que tu ne sois pas à ses cotés. J'aurais tellement voulu partager ce moment avec toi. Tu me manques tellement. C'est avec les yeux pleins de larmes que je te dédie cette thèse.

A mon père IBINGA Déraïllo Athanase (que Dieu est son âme).

Ton départ a laissé un grand vide dans ma vie et beaucoup de peine mais ça ne m'empêchera jamais de continuer le chemin que tu m'as tracé. Tu es toujours présent dans mon cœur et je ne cesserai de prier dieu pour que tu sois en paix. Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à ton égard. Je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec les mots.



A MPIGA EKAMBOU Ludjer

Aucune dédicace ne saurait exprimer ce que je ressens pour toi. Je suis très heureuse de t'avoir rencontré et je t'avoir à mes côtés au quotidien malgré la distance, de me soutenir en toutes circonstances, de me rassurer, de me choyer et surtout de m'aimer. Ce travail est aussi le fruit de nos efforts combinés car malgré la fatigue, tes occupations et la distance tu m'as toujours aidé à révisé. C'est pourquoi je te dédie cette thèse avec tout mon amour pour tous les moments magnifiques qu'on a passé ensemble. Je t'aime Chéri.

A ma fils chéri EKAMBOU Luc Warren

Ces sept années passées avec toi durant mon cursus ont été une bouffée d'oxygène pour moi Tu m'as aidé à gardé le moral, à toujours avoir le sourire même quand j'étais triste, à être forte pour deux. Tu es une joie pour moi, te voir grandir chaque jour me procure du bonheur je t'aime plus que tout. Ce travail est aussi le tien. Bisous papillon mon bébé.



A mes frères et sœurs

A mes grandes sœurs Gisèle et Cadhot vous êtes des mères pour moi, je sais que je peux compter sur vous dans la joie comme dans la peine, vous avez un cœur tendre plein de bonté. Je remercie Dieu de vous avoir. A mon frère judi toutes ces années loin de toi a toujours été un de mes grands regrets je te porte dans mon cœur. A ma petite sœur Marie-hélène sache que tout est possible est qu'il suffit de vouloir et d'y travailler. Malgré tout je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. à

A NZOUBA Léon

Merci pour la confiance que tu as mis en moi.

A mes mères MOUWENDA Thérèse et Moussavou Germaine

Je tiens à travers cette modeste dédicace exprimer toute mon affection.

A tous mes neveux et nièces

Que ce travail soit pour vous une source d'inspiration.

A la famille MOUGUENGUI

Christian, Jean-Roger, Huguette, Yolande, Henry, Séraphine, Evrard

Aux enfants de Moupiga généviève

Serge-patrick, David, Denis claudé.

A la famille Déthèse et enfants

Avec une pensée pour bignoumba émeline je te remercie pour ton soutien et je te dédie cette thèse

A la famille Kassa et enfants

A la famille Bouka

Avec tout mon estime, respect et affection je vous souhaite beaucoup de bonheur

A tchinpinda ipandi lasdislas et A mossounda iwangou lucien

Merci pour votre soutien et vos encouragements



A Mbou Ekambou Ephrem et Oyieye Anouchka Ephie

En souvenirs des bons moments passés ensemble, trouvez dans ce travail l'expression de mon affection.

A Moussadji Mountsinga Armelle

Bien plus qu'une ancienne vous êtes une sœur pour moi. Vous avez été là quand j'avais besoin de vous. Je vous remercie en vous dédiant cette thèse.

A Oyabigui ulrich Tanguy

J'ai beaucoup de chance de t'avoir connu, j'ai non seulement eu un ami mais aussi un frère. Je te remercie pour le soutien que tu m'as apporté de ta disponibilité quand j'avais besoin de toi. Car tu as toujours été là pour moi. Je te souhaite une vie pleine de réussite, santé et de bonheur.

A Rossemond Nadine

Toi ma jeune du cœur je te dédie cette thèse quelle soit pour toi une motivation et source d'inspiration. Bien au-delà de l'armée tu es quelqu'un d'important pour moi, en toi j'ai trouvé une amie. Je te remercie du fond du cœur pour ta disponibilité.

A Léocadie Abème Obiang, Yétini Nadège, Dianga éliane.

Mes amis d'enfance vous partagez toujours une partie de ma vie et de mon cœur.

A Léatitia Abandazegoué et Badjinga Armelle

Mes filles du cœur.

A Tous mes anciens Gabonais du Maroc

Ondounga Magloire, Koumba Borris, Tombit Dexter, Igoho Christelle, Moutsinga Armelle, Mamboumba Rodrigue, Olagui Giscar, Angoue Eboué Brice, Sipamio Martin, Poaty Annie, Abeke Cynthia, Mpouho Edmery, Ndoumbenéni Marie-jocelyne, Batchy Fanny, MouInga Abayi Alex, Inguelesani Elsa Caroline, Bilong Mickael.

En témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

A tous mes anciens directs

Sipo'o Francis, Mama Bou Kounta, Dao Ibrahim, Forgo Marc Bienvenu, Edde Ould Di, Moolay Hachim Ould, Sudate, Ollande Crepin, Atani Lekogo Teddy, Miyabe Fidèle, Mbagui Rodrigue, Manzeki guy-Blaise, Mbou Ekambou Ephrem, Mpiga Ekambou Ludjer, Lassegue Epogo Régine Kaïda, Moussounda Valéry.

Merci de m'avoir accueilli au Maroc.

A tous mes promotionnaires

Assam Guy-Francis Amour, Ndiaye Mohamadou, Bassinga Jonathan, Bationo Raoul, Oyabigui Ulrich Tanguy, Mbini Junior Jean léonard, Oyieye Anouchka Ephie, Bourobou Géraud Sylva, Amina, Khadra, Elycheikh, Baba Hamed.

Vous êtes pour moi une grande famille dont je suis heureux d'en faire partie.

A tous mes jeunes directs

Namoro Samson, Gouba Victor, Ndoumbe Epanlo Raoul, Kebi Ganga Chardel, Youmou Chilly Dyck Carly, Rossemond NTsonga Rosa Nadine Brigitte, Etotsie MAX, Keby Nzondo Max, Inguenza Marlène.





A tous mes jeunes Gabonais

*Youmou Chili, Nzondo MAX, Rossemond Nadine , Etotsie Max,
Mateba David Hebert, Buckat Buckat Hugues, Abandazegoue Laetitia.*

*Nguia nzame Noella, Ndong Ndoutoume sévère, Ondounga Karen,
Mboumba Ovenga Sergine, Mokanda Magalie, Mavitchi Mavitsi Ange claudé,
Nguema laétitia Dominique,*

Ngoma Souami Marielle Léida, Ndjibi Bettina.

*Nkolo Christ Lionnel, Ngounga Maroga Yann Térance, Litchangou Bouka
Fred Stecy, Andjouma Mindze Price Léhonore.*

Manfoumbi Juslin, Leregue Micth, Ndjembi Polo Franchesca Caresse

*Zogo Joseph, Mouloungui Kombila Stéphan, Assoumou Ekogha Yacinthe,
Rawanbia Lylia, Rahandi Robert.*

*Mbenga Louis Jaures, Nang Glen, Moussavou Moussavou Willy Junior,
Okalas D'okery Loïc, Moussavou Koussou Louras Sandy.*

Mbena Boulondjo Lékéba

Mve Mengome Sarha, loundou HANS, ndoba STEVIE

A tous mes jeunes de l'E.R.S.S.M

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer



Remerciements





A

Notre Maître et Présidente de thèse

Mme BENELBARHDADI Imane

Professeur de Gastro-entérologie de l'hôpital IBN Sina

Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger mon travail

Vous m'avez reçu avec beaucoup d'amabilité ; nous en avons été très touchés.

Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.



A

Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Mr AOURARHA.

Professeur de Gastro-entérologie de l'H.M.I.M.V

Vous m'avez accueilli sans hésitation, tout de suite nous nous sommes mis au travail. Tout semblait laisser croire que ce travail, que vous nous avez confié en toute confiance serait facile. Il n'en fut pas le cas vous êtes resté patient et disponible. Je vous suis très reconnaissant et j'espère que les quelques mois passées à vos côtés seront pour moi une source de motivation supplémentaire.



A

Notre Maître et juge de Thèse

Mr AMEZIANE T.

Professeur Agrégé de Médecine Interne de L'H.M.I.M.V.

C'est pour nous un immense privilège de vous voir accepter de juger ce travail. Veuillez croire cher maître à notre très haute considération et notre profond respect.





A

Notre Maître et juge de thèse

Mr TAHIRI My el HASSAN

Professeur agrégé de chirurgie Viscérale de l'H.M.I.M.V.

Vous nous faites un grand plaisir d'accepter de siéger sans hésitation dans ce jury. Veuillez accepter nos sentiments les plus respectueux et nos vifs remerciements.



A

Notre Maître et juge de thèse

Mr MAHI Mohamed

Professeur de Radiologie de l'H.M.I.M.V

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail

Vous m'avez reçu avec beaucoup d'amabilité ; et j'ai été très touché.

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance et de
nos sincères remerciements.*

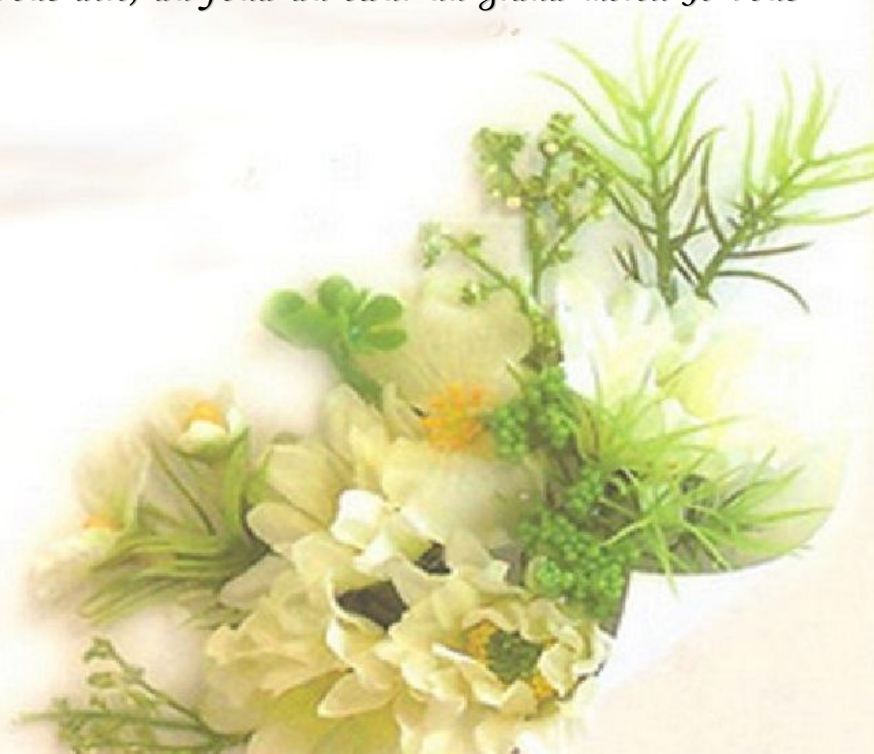


A

Mme ROUIBA Fadoua

Professeur Assistant de Gastro-entérologie de l'H.M.I.M.V

J'ai été très touchée par votre sérieux, votre gentillesse et votre disponibilité. Votre intervention a été d'une grande importance dans l'accélération de ce travail. Aussi pour tous les conseils et l'aide apportée, je voudrais tout simplement vous dire, du fond du cœur un grand merci. Je vous dédie cette thèse.





Sommaire



Introduction	1
MICI	3
I.DEFINITION ET GENERALITES	4
II.EPIDEMIOLOGIE	5
III.PHYSIOPATHOLOGIE	6
IV.DIAGNOSTIC POSITIF	10
V.DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	26
VI.ASPECTS THERAPEUTIQUES	26
A.OBJECTIFS	26
B.TRAITEMENT MEDICAL	27
B.1. MOYENS	27
1.Traitement symptomatique	27
2.Les dérivés salicylés	27
3.Les glucocorticoïdes	28
4.LES IMMUNOSUPPRESSEURS	30
5.LES BIOTHERAPIES	32
B.2. STRATEGIES THERAPEUTIQUES	40
C.TRAITEMENT CHIRURGICAL	43
Matériels et méthodes	48
Résultats	59
I.CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS	60
A.NOMBRE DE PATIENTS	60
B.AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC	60

C.SEXE.....	61
D.ANCIENNETE DE LA PATHOLOGIE.....	61
E.ANTECEDENTS FAMILIAUX DE MICI	61
F.EXPOSITION AU TABAC	62
G.MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	62
H.DONNEES BIOLOGIQUES.....	63
I.BILAN MORPHOLOGIQUE.....	64
J.Evaluation de la sévérité	65
II.TRAITEMENTS ANTERIEURS.....	65
III.TRAITEMENTS PAR BIOTHERAPIES.....	66
1.INDICATIONS.....	66
2.BILAN PRE-THERAPEUTIQUE	67
3.TYPES D'ANTI-TNF α ADMINISTRES	67
4.TRAITEMENT D'INDUCTION.....	68
5.TRAITEMENT D'ENTRETIEN.....	69
6.TOLERANCE ET EFFETS SECONDAIRES	70
7.ECHAPPEMENT AU TRAITEMENT	71
8.RECOURS A LA CHIRURGIE.....	72
Discussion	73
I.POPULATION ETUDIEE	74
II.LES INDICATIONS.....	76
III.L'EFFICACITE DU TRAITEMENT	81
IV.ASSOCIATION AUX IMMUNOSUPPRESSEURS	85
V.TOLERANCE AU TRAITEMENT ET EFFETS INDESIRABLES	86

VI.OPTIMISATION DU TRAITEMENT	87
A.MODIFICATION DU SCHEMA D'ADMINISTRATION CHEZ LES PATIENTS EN ECHAPPEMENT THERAPEUTIQUE	87
B.CHANGEMENT D'ANTI-TNF α CHEZ LES PATIENTS EN ECHEC OU INTOLERANT.....	89
VII.DUREE DU TRAITEMENT	90
Conclusion	91
Résumé	93
Annexes et iconographies	97
Bibliographie	106

ABREVIATIONS

5-ASA	: A cide-5-aminosalicylique
ASA	: Azathioprine
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
CDAI	: Crohn's disease activity index
DAI	: Dernière anse iléale
DC	: Diagnostic
FAB	: Fraction antigen binding
FAV	: Fistule ano vulvaire
FC	: Fraction cristallisable
FID	: Fosse iliaque droite
IDR	: Intradermoréaction
IL	: Interleukine
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
LAP	: lésions anopérinéales
MAP	: Manifestation ano périnéale
MC	: Maladie de Crohn
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
NFKB	: Nuclear factor kappa B
RCH	: Rectocolite hémorragique
TDM	: Tomodensitométrie
TNF	: Tumor necrosis factor
TOGD	: Transit oeso gastro duodénale
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine



Introduction



Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin(MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique(RCH).La MC et la RCH sont des affections inflammatoires chroniques du tube digestif d'étiologie multifactorielle, ayant une composante génétique, l'expression de la maladie est fortement modulée par des facteurs environnementaux et immunitaires[1].Leur incidence est en augmentation dans le monde entier, elles touchent généralement les sujets jeunes, elles peuvent être très graves et particulièrement invalidantes[2].

Actuellement il n'existe pas de traitement curatif. Mais l'avènement des biothérapies a révolutionné leur prise en charge et ouvert une ère nouvelle permettant d'espérer une guérison ou un meilleur contrôle de ces maladies invalidantes. Les biothérapies sont une utilisation de produits d'origine animale, vivants ou humaine à des fins thérapeutique, le plus souvent ils dérivent de molécules biologiques naturelles. Les biothérapies notamment les anti-TNF α occupent une place importante dans l'arsenal thérapeutique des MICI.L'infliximab est utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn depuis la fin des années 1990.Deux autres anti-TNF α ont également une efficacité démontrée dans la maladie de Crohn: l'adalimumab et le certolizumab pegol. L'infliximab a aussi une efficacité démontrée dans le traitement de la rectocolite hémorragique [3].Ces anti-TNF α font l'objet de nombreuses études cliniques de par le monde afin de préciser leur tolérance, leur efficacité et leur place dans la stratégie thérapeutique.

L'objectif de notre travail, consiste à évaluer l'intérêt et l'apport de cette nouvelle thérapeutique, chez nos patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin en échec aux traitements conventionnels, ou présentant une maladie sévère d'emblée. Après une description des caractéristiques démographiques et cliniques des patients, nous nous intéresserons au traitement par infliximab et adalimumab. Ensuite, nous tenterons d'évaluer les résultats de cette thérapeutique dans la prise en charge de nos patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin en termes d'efficacité et de tolérance.



MICI



I. DEFINITION ET GENERALITES

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin(MICI) regroupent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Elles se caractérisent par des lésions inflammatoires chroniques ou récidivantes de la paroi du tube digestif.

L'hypothèse étiologique actuelle est qu'il s'agit de maladies multifactorielles complexes, qui surviennent chez des individus génétiquement prédisposés, au cours desquelles une réponse immunitaire muqueuse anormale vis-à-vis de la microflore intestinale survient, déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux. **[4-5]**

Le diagnostic des MICI est souvent difficile **[6-7]** car il faut tout d'abord les distinguer des autres pathologies digestives qu'elles soient infectieuse ou non. Les MICI évoluent par poussées de durée et fréquence variables, alternant avec des phases de rémission plus ou moins longues en fonction des patients.

La maladie de Crohn peut atteindre l'ensemble du tractus digestif, de la muqueuse buccale à l'anus. Elle touche de manière simultanée ou successive, un ou plusieurs segments du tube digestif. Les lésions sont habituellement segmentaires, asymétriques et séparées par des intervalles de muqueuse saine. Au moment du diagnostic, l'iléon terminal est la région la plus fréquemment touchée, puis le côlon et l'iléon-côlon. A l'inverse, les atteintes de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal ne concernent que très peu de patients (3%). **[8]** L'apparition des lésions et leur progression peuvent conduire au développement des complications sténosantes et/ou fistulisantes. Ces complications peuvent déjà être présentes au diagnostic mais se développent habituellement avec le temps. **[9]**

La rectocolite hémorragique atteint la muqueuse colique, de façon continue, sans intervalle de zones saines à partir du rectum jusqu'à une hauteur variable : de la proctite (seul le rectum est touché) à la pancolite (atteinte de l'ensemble du rectum et du côlon) sans atteinte de l'anus. Les complications principales sont la colite aiguë grave, l'hémorragie massive ou la colectasie, la perforation et la cancérisation colique. **[9-10]**

II. EPIDEMIOLOGIE

Dans le monde la répartition des MICI est inégale, l'incidence et la prévalence des MICI varient considérablement selon la localisation géographique.

Un gradient nord/sud existe pour les MICI avec des régions à forte incidence qui sont l'Europe du nord, Royaume-Uni, et l'Amérique du nord où l'incidence et la prévalence de la MC sont généralement plus faibles que celles de la RCH sauf au Canada, en France et en Belgique. La prévalence des MICI reste beaucoup plus faible dans les pays en voie de développement mais leur incidence augmente très fortement. Cette répartition géographique laisse supposer un lien entre ces pathologies et le mode de vie des patients. **[2-4]**

Les MICI touchent généralement les sujets jeunes. Le pic de fréquence se situe entre 20 et 30 ans pour la MC et 30-40 ans pour la RCH. Cependant ces affections peuvent se manifester à tous les âges. **[2]**

Elles affectent les deux sexes, mais la MC est plus fréquente chez la femme que chez l'homme avec un sexe ratio de 1,3. Alors que la RCH est plus fréquente chez l'homme avec un sexe ratio de 0,8[1]. Mais il faut savoir que la distribution de la MC et de la RCH chez les enfants est opposée à l'adulte, il y a une prédominance de la MC chez les garçons. **[2-11]**

AU Maroc, l'épidémiologie des MICI est mal connue en raison de nombreuses difficultés :

-Un diagnostic difficile basé sur des critères non spécifiques. -L'absence de système de sécurité sociale. -L'absence d'un registre national des MICI. Le Maroc peut être considéré comme un pays de faible incidence bien qu'on ne dispose pas de statistiques globales à l'heure actuelle. **[12]**

III. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie des MICI est encore mal connue malgré le fait que de nombreuses études démontrent l'implication des facteurs immunologiques et de l'inflammation, des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux.

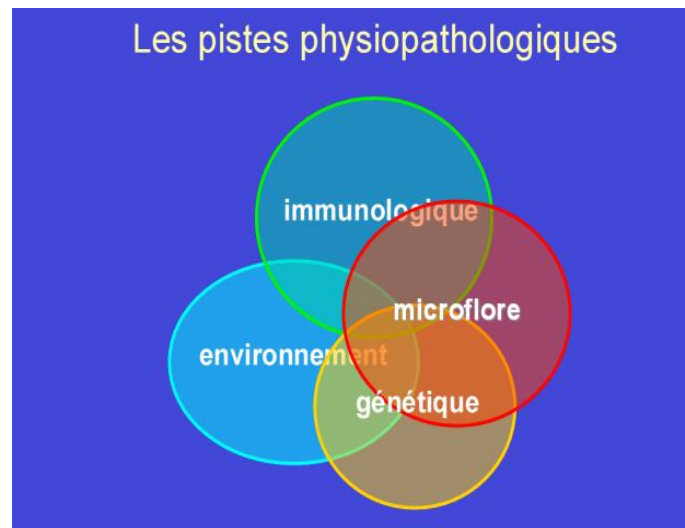


Figure I : Différentes pistes physiopathologiques au cours des MICI [13]

A. Facteurs immunologiques

La physiopathologie des MICI implique une rupture de la tolérance du système immunitaire intestinal probablement vis-à-vis d'antigènes microbiens intraluminaux et /ou d'antigènes alimentaires. La perte de cette tolérance est complexe et fait intervenir un certain nombre d'événements immunologiques non encore élucidés complètement. Mais il semble que l'immunité innée joue un rôle important notamment par l'activation des toll-like receptors (TLR2, 4 ,5..) des cellules du système immunitaire innée (macrophages, cellules dendritiques, cellules présentatrices d'antigènes, Polynucléaire neutrophile...) de l'intestin par les antigènes de leur hôte. Cette stimulation induit une immunité adaptative qui se manifeste par une activation lymphocytaire insuffisamment contrôlée par les lymphocytes T régulateurs via une diminution de l'activité du TGF- β et aboutissant à une prolifération immunitaire de type Th1(T helper1) pour la MC ou Th2 (T helper2) pour la RCH. Le

dysfonctionnement de la régulation de ce système immunitaire entraîne une cascade inflammatoire, médié par des cytokines pro-inflammatoires (IL2, IFN γ , TNF α pour la MC et IL13, IL4, IL5, IL6 pour la RCH). Il semble par ailleurs qu'au cours de l'évolution des MICI, des passerelles entre les deux types de profil lymphocytaire soient possibles expliquant certains échecs thérapeutiques des biothérapies dont les anti-TNF α dans certaines formes de MC ou, a contrario, leur réussite inattendue dans certaines formes de RCH. Cette physiopathologie aboutit à la formation d'infiltrats lymphoplasmocytaires et de granulomes tuberculoïdes touchant, par intervalle, n'importe lequel des segments du tractus gastro-intestinal, et pour la RCH à la formation d'infiltrats constitués de PNN (polynucléaires neutrophiles) générant des cryptites sans intervalle de muqueuse saine, associé à un déficit de mucosécrétion, ces lésions ne siégeant qu'au niveau du cadre colique et du rectum. [14]

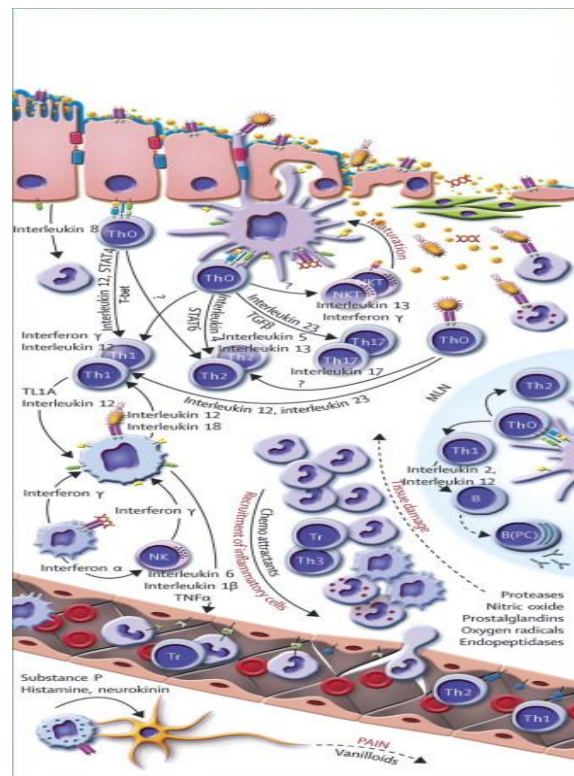


Figure II : modifications immunologiques au niveau de l'intestin au cours des MICI [15]

B. Facteurs génétiques

Les MICI ne sont pas des pathologies héréditaires au sens propre, mais il existe une agrégation familiale. La fréquence des formes familiales des MICI varie de 5 à 20% selon les études. En effet 8 à 10% des sujets atteints de MC ont un ou plusieurs parents, tous liens de parenté confondus, atteints de MC et environ 6% des sujets atteints de RCH ont un ou plusieurs parents atteints de RCH. Ce risque est plus important chez les apparentés du premier degré et décroît pour les apparentés du second degré. [4]

Des études ont montré que le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes était de 20 à 62% pour la MC et 6 à 19% pour la RCH alors qu'il n'était que de 0 à 6% dans la MC et 0 à 3% dans la RCH chez les jumeaux dizygotes, cela montre que la part génétique dans l'étiologie de MICI est importante, mais non prédominante en particulier pour la RCH. [4] Des études génétiques sur des patients atteints de MICI ont permis l'identification du gène CARD15 codant pour la protéine NOD2 situé sur le chromosome 16 qui est un gène de prédisposition pour la MC.[16] NOD2/CARD15, est un récepteur cytoplasmique impliqué dans l'immunité innée en réponse au muramylpeptide (MDP), un composant du peptidoglycane des parois bactériennes. Ce gène est majoritairement exprimé par les cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes et cellules dendritiques) mais aussi par les cellules épithéliales et les cellules de Paneth. [17]

C. Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs ont été étudiés, mais les seuls dont la responsabilité soit établie sont le tabac et l'appendicectomie.

Le tabac a un effet protecteur sur la survenue et le risque de rechute de la rectocolite hémorragique. Le risque de développer une rectocolite hémorragique est 2,5 fois moins élevé chez les fumeurs et la maladie survenant chez les fumeurs semblent moins sévère. L'arrêt du tabac est un facteur aggravant de la maladie. [1-4-18]

A l'inverse il existe un risque plus élevé d'apparition ou de rechute de la maladie de Crohn chez les fumeurs actifs. Le risque de développer une maladie de Crohn est 2 fois plus élevé chez les fumeurs, l'évolution de la maladie est beaucoup plus sévère, en termes de

poussées, de recours aux traitements corticoïdes, immunosuppresseurs, aux complications et au recours à la chirurgie. Le sevrage réduit le risque de rechutes et fait partie du traitement d'entretien. **[1-4-18]**

IL a été démontré que l'appendicectomie réduit de 70% le risque de développer une rectocolite hémorragique. Mais cet effet protecteur n'a été démontré que lorsque l'intervention chirurgicale est réalisée avant l'âge de 20 ans en cas d'appendicite aiguë ou de lymphadénite mésentérique. **[4-19-20]**

Le caractère inflammatoire des MICI a d'abord laissé supposer une origine infectieuse. Plusieurs agents infectieux, en particulier le *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogènes*, le virus de la rougeole ont été incriminés, sans arguments convaincants.

Le rôle de l'alimentation est soutenu par la fréquence plus élevée des MICI dans les pays occidentalisés. Mais aucune certitude n'a pu être établie.

Un niveau d'hygiène élevé durant l'enfance réduit l'exposition aux agents infectieux et entraîne une fragilité immunitaire chez l'adulte, ce qui peut être associé à un risque de survenue de MICI.

Des facteurs psychologiques tels qu'un terrain anxieux, un stress important ou une dépression peuvent favoriser l'exacerbation des symptômes lors des épisodes de poussée. Ces facteurs ne peuvent pas être responsables de l'isolement ou de l'apparition d'une MICI. Cependant, ils modifient l'évolution et la sévérité de la pathologie. **[21-22]**

IV. DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic des MICI repose sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques, radiologiques, histologiques et biologiques.

A. SYMPTÔMES

1. Manifestations digestives

a. Maladie de Crohn

Elle peut toucher tous les segments du tube digestifs de la bouche à l'anus. Les symptômes sont variables et dépendent de la localisation et de l'étendue de l'atteinte. Dans sa forme typique, le début est lent et insidieux. On retrouve des diarrhées épisodiques et des vagues douleurs abdominales qui résument la symptomatologie pendant des mois ou des années.

Lorsque la maladie est bien installée, la diarrhée, d'intensité moyenne, rarement sanglante est le symptôme principal. Les douleurs abdominales sont liées à la topographie des lésions, tantôt à type de colique, tantôt à type de syndrome de Koenig (douleur postprandiale tardive, de siège fixe généralement au niveau de la fosse iliaque droite, mais parfois épigastrique, associée à un météorisme, des gargouillis et une sensation de blocage de gaz, le tout cédant dans une débâcle gazeuse ou fécale. [23] Le Crohn colique peut simuler un tableau de rectocolite hémorragique ou de colite aigue grave.

Les lésions anopérinéales à types de fissures, de fistules, d'ulcérations, d'abcès ou de sténose sont fréquentes, elles sont caractéristiques de la MC, sont de grande valeur diagnostique et peuvent être révélatrices dans 25% des cas. [24]

La MC peut aussi se révéler par des épigastralgies, des nausées, vomissements postprandiaux précoces ou tardifs et une dyspepsie (sensation de plénitude et de pesanteur de l'estomac suite à l'ingestion de faibles quantités d'aliments), en cas d'atteinte gastroduodénale. On peut également retrouver une dysphagie, une odynophagie, ou un pyrosis, en cas d'atteinte œsophagienne. [25]

Ces signes sont souvent associés à des manifestations générales à types de fièvre, d'amaigrissement, d'asthénie, d'anorexie, et on note chez l'enfant un retard staturo-pondéral.

b. Rectocolite hémorragique

Elle débute le plus souvent au niveau de rectum et s'étend de manière continue à l'ensemble du côlon et on retrouve une inflammation de la muqueuse et de la sous-muqueuse.

Le début de la maladie peut être insidieux et se caractérisé par des émissions de selle glairo-sanglante afécale, qui s'accompagne souvent de douleurs abdominales, de faux besoins, de ténésme, d'épreinte et parfois d'une constipation. L'état général est souvent conservé et l'examen clinique est sans particularité en dehors du toucher rectal qui perçoit une muqueuse granité et ramène du sang.

Le début peut être également brutal et sévère avec des émissions glairo-sanglantes très fréquentes, associée à des violentes douleurs abdominales, fièvre, altération de l'état général, tachycardie. A l'examen l'abdomen est diffusément douloureux et au toucher rectal, on peut percevoir une muqueuse ulcérée.

Souvent des nausées, une anorexie, vomissements, amaigrissement sont associés à la fièvre. [26]

Tableau I : symptômes précoces au cours des MICI [27]

SYMPTÔMES	RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE	MALADIE DE CROHN
selles	-Sang -diarrhée	-Normal ou diarrhée -saignement occulte
Douleurs abdominales	rare	fréquente
Lésions anales, fistules	rare	fréquente
Atteinte du rectum	Presque toujours	parfois
Masse abdominal	rare	fréquente
Perte de poids	modérée	marquée
fièvre	rare	fréquente
Signes d'inflammations	Moins marqué	marqué

2. Manifestations extra-digestives

Les manifestations extra-digestives des MICI sont fréquentes, elles peuvent précéder de plusieurs mois l'apparition des manifestations digestives posant alors un problème de diagnostic. Parfois elles peuvent constituer le motif principal de consultation. Elles sont dominées par les atteintes ostéo-articulaires, cutanées, hépatobiliaires et hématologiques, (voire figure III).

Les manifestations articulaires sont retrouvées chez 25 à 30% des patients atteints de MICI. On peut distinguer les rhumatismes périphériques touchant les articulations des membres (genoux, cheville, épaules, coudes et poignets), des rhumatismes axiaux qui concernent la colonne vertébrale et le bassin. Les poussées de rhumatismes périphériques sont associées aux poussées évolutives de la MC. **[16-28-29]**

L'érythème noueux et le Pyoderma gangrenosum sont les deux manifestations cutanées les plus associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dans 3 à 12% des cas. **[28-30]**

Les manifestations oculaires sont également associées aux phases de poussées de la pathologie. Elles sont présentes chez 4 à 10% des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin à type d'uvéïte, d'épisclérite. **[16-28]**

Les manifestations hépatobiliaires sont latentes, il existe la cholangite sclérosante primitive, pour laquelle 2/3 des cas sont associés aux MICI et principalement à la RCH. **[16]**

On peut aussi retrouver des manifestations thromboemboliques notamment les thromboses artérielles et thromboses veineuses profondes. **[28-29]** Les manifestations pulmonaires qui se caractérisent par des pneumopathies interstitielles. **[28-33]**

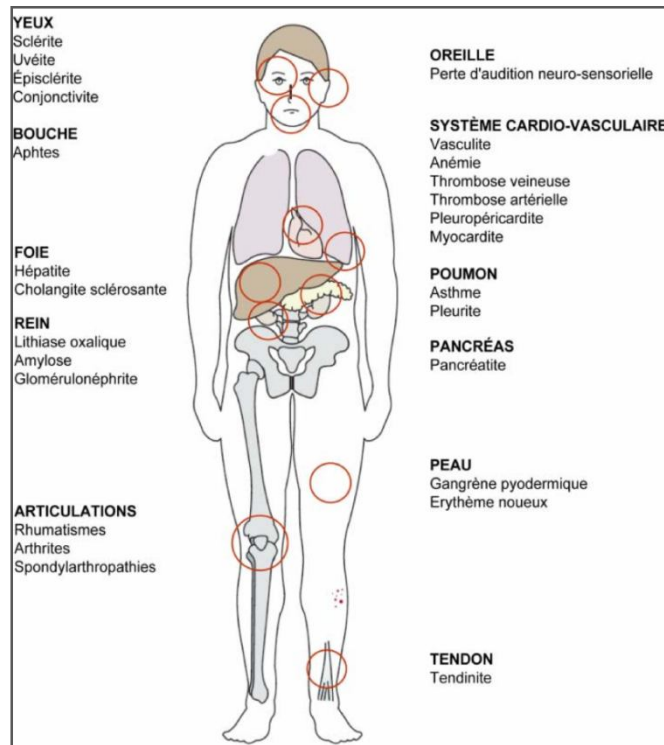


Figure III : Manifestations extra- intestinales des MICI [34]

3. Evolution et Complications [8-26]

Les MICI évoluent par poussées, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. La durée des poussées et rémissions est variable d'un patient à l'autre.

Les complications dans la maladie de Crohn font la gravité de la maladie et peuvent résulter soit de l'épaississement pariétal par l'inflammation et la sclérose (sténose, compression d'organes de voisinage), soit du caractère pénétrant des ulcérations (fistules, abcès, perforation). Ces complications sont habituellement des indications chirurgicales. La maladie de Crohn à localisation colique augmente également le risque de cancer colique.

Les complications dans la rectocolique hémorragique sont caractérisées par la colectasie ou le mégacôlon toxique qui se voit au cours des poussées grave de la maladie, la perforation colique qui se manifeste par un tableau de péritonite avec pneumopéritoine, elle constitue une urgence chirurgicale avec l'hémorragie profuse. Le risque de cancer colorectal est augmenté en cas de pancolite évoluant depuis plus de dix ans.[8-26]

Tableau II : Différentes complications des MICI [26]

Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
-fistules, abcès, fissures anales	-colectasie ou le mégacôlon toxique
-sténoses (occlusion intestinale)	-perforation colique
-hémorragie digestive	-hémorragie digestive
-carcinome colique	-carcinome colorectal

B. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1. Examens endoscopiques [24-26-35]

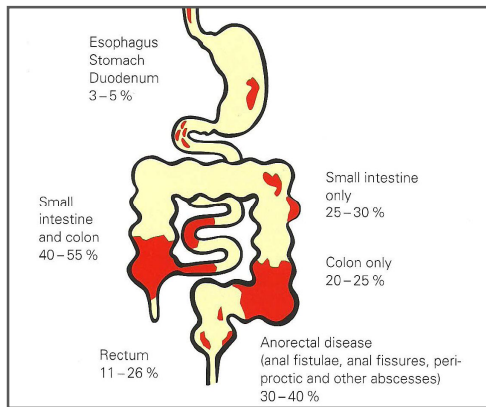
Les examens endoscopiques associés à l'analyse des prélèvements biopsiques par l'anatomo-pathologiste sont les examens clés pour le diagnostic positif, et le bilan d'extension des MICI. L'endoscopie est également utile pour juger de l'efficacité thérapeutique.

La coloscopie avec iléoscopie est l'examen clé, elle permet d'orienter le diagnostic, d'apprécier la sévérité de la poussée, de pratiquer des biopsies étagées et de diagnostiquer une dysplasie. On peut aussi réaliser une coloscopie courte avec biopsies (rectosigmoïdoscopie).

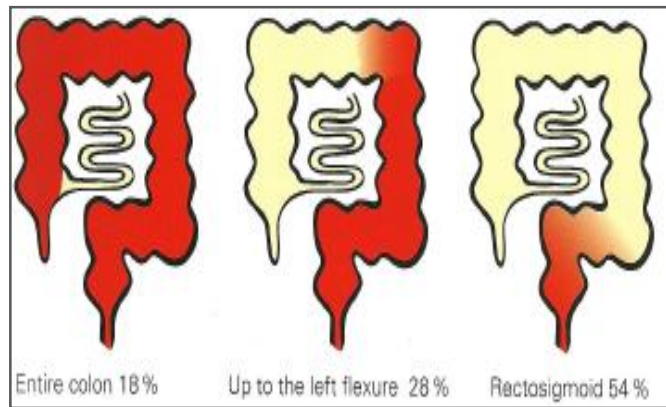
L'endoscopie oeso-gastroduodénale avec biopsies est systématique dans le bilan initial d'une maladie de Crohn, on note une atteinte du tractus digestif supérieur dans plus de 5% des cas. L'endoscopie est aussi thérapeutique car elle permet en cas de sténose courte, une dilatation pneumatique, voire la mise en place d'une endoprothèse. **[24-26-35]**

La vidéo capsule est également d'un apport considérable dans le bilan lésionnel, mais garde pour inconvénients le coût élevé et l'impossibilité de pratiquer des biopsies. **[36]**

a. Topographie des lésions



IV a : Maladie de Crohn



IV b : rectocolite hémorragique

Figure IV : topographie des MICI [37]

b. Aspects macroscopique des lésions [26]

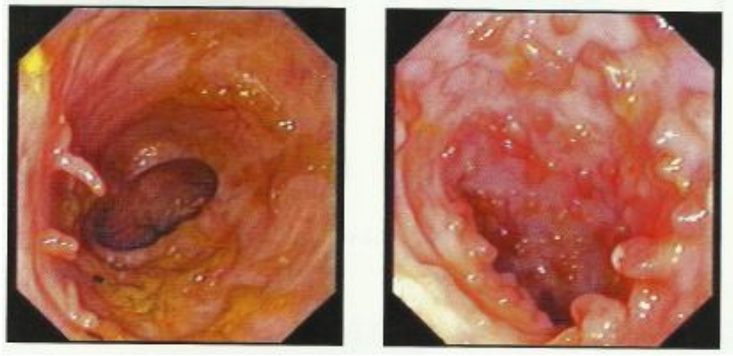
Rectocolite hémorragique : L'aspect macroscopique des lésions telles qu'on peut les voir en endoscopie est celui d'une muqueuse rouge, granitée, fragile, saignant au contact. Des ulcérations peuvent se voir dans les formes plus sévères de la maladie et dans les colites graves elles sont étendues, profondes, décollant des lambeaux muqueux ou ne laissant plus persister que quelques îlots muqueux. Les pseudo polypes constituent des cicatrices exubérantes.

Maladie de Crohn : En endoscopie, on observe en général une combinaison des lésions élémentaires telles que :

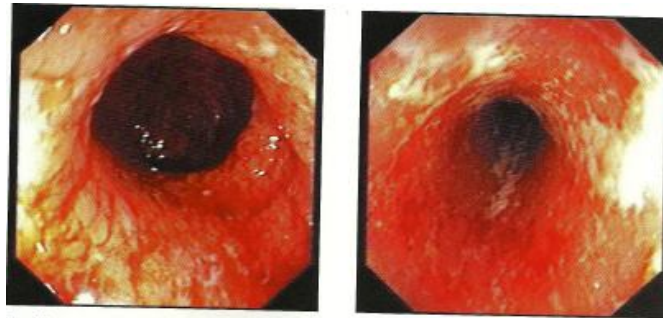
- l'érythème ;
- les ulcérations de taille variable : aphtoïdes au début, puis souvent serpigneuses ou en carte de géographie. Dans les formes sévères, les ulcérations sont profondes ;
- les sténoses, souvent ulcérées ;
- les fistules, se prolongeant dans le méso, la paroi ou un viscère voisin.

L'atteinte est souvent transmurale, avec un fort épaissement pariétal. On observe en tomodensitométrie ou lors de la chirurgie une sclérolipomatose des méso.

Image endoscopique :

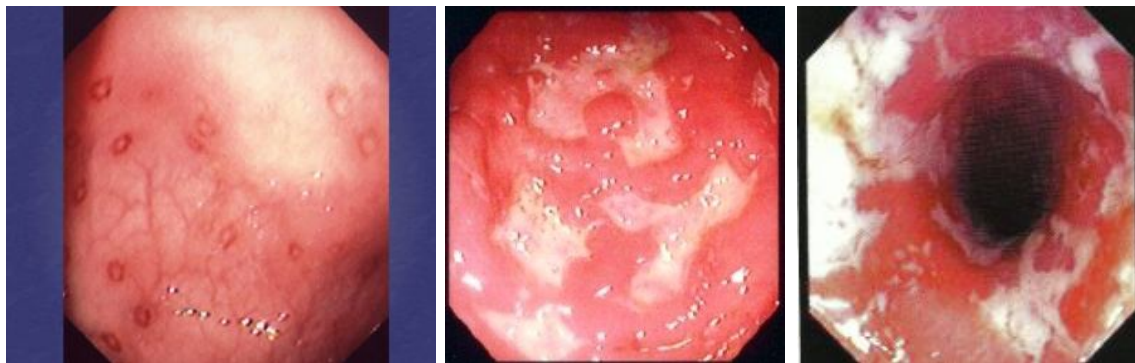


Rectocolite hémorragique avec développement des pseudo polypes



Rectocolite hémorragique avec des ulcérations multiples

Figure V : Aspects endoscopiques de la rectocolite hémorragique [38]



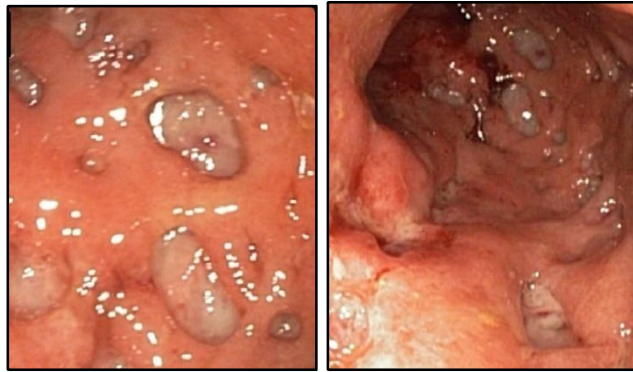
A

B

C

A : ulcération aphtoïdes

B – C : lésions sévères d'ulcération en carte géographique



Maladie de Crohn avec des ulcérations creusantes au niveau du côlon

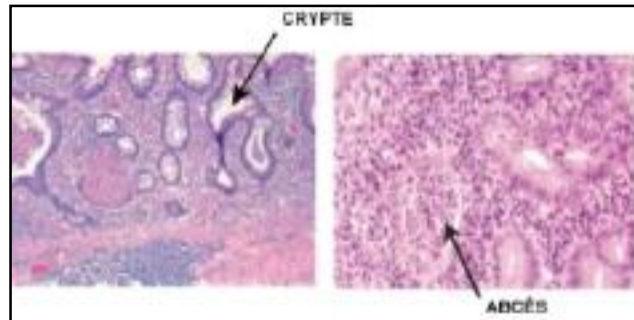
Figure VI : Aspects endoscopiques de la maladie de Crohn [34-39-40]

c. ANATOMIE-PATHOLOGIE (microscopie) [26]

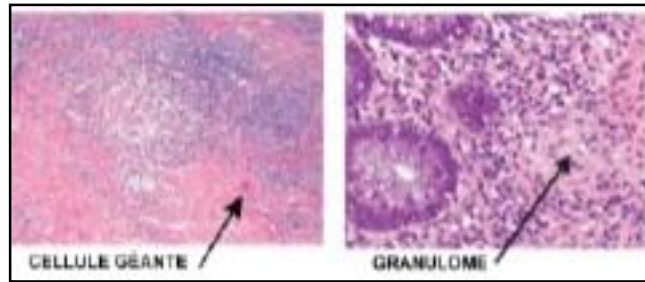
L'anatomie-pathologie est essentielle au diagnostic. L'examen histologique repose le plus souvent sur des prélèvements biopsiques qui n'intéressent que la muqueuse et la partie superficielle de la sous-muqueuse. L'étude de pièces opératoires permet une étude de toutes les couches de la paroi.

Tableau III : signes endoscopiques et histologiques dans la MC et la colite ulcéreuse [41]

Stade	Maladie de Crohn	Colite ulcéreuse
Stade précoce	-Lésions muqueuse aphtoïdes -Taches rouges	-Hémorragies pétéchiales -hyperhémie -fragilité augmenté
Stade de poussée	-ulcérations isolées, relief en pavés -fissures, fistules	-ulcérations confluentes
Stade tardif	-Cicatrices, sténoses	-perte des haustrations -pseudo polypes
extension	-discontinue en direction de l'anus, environ 20% d'atteinte rectale, le plus souvent iléite terminale.	-continue en direction de la bouche, le plus souvent atteinte rectale.
histologie	-atteinte transmurale de la paroi intestinale, granulome épithélioïde, épaissement fibreux de la paroi intestinale	-atteinte de la muqueuse et de la sous-muqueuse, abcès cryptiques, atrophie muqueuse à un stade tardif



A : RCH désorganisation de la muqueuse et présence d'abcès



B : MC présence des granulomes

Figure VII : caractéristiques anatomo-pathologiques des MICI [42]

2. Examens radiologiques [35-36-43]

La radiologie conventionnelle est utile pour le diagnostic, l'évaluation de la longueur des segments atteints, pour le bilan d'extension en amont des lésions sténosantes et en cas d'échec de l'endoscopie.

Le diagnostic des complications abdominales est du domaine de l'échographie, de l'abdomen sans préparation, et surtout du scanner en particulier pour la recherche d'abcès, de phlegmons, d'occlusions intestinales, d'un pneumopéritoine ou d'une colectasie.

Le transit du grêle qui peut mettre en évidence des ulcérations, des sténoses, des fistules, a été pendant longtemps un examen systématique. Il est actuellement remplacé par **l'entéroscanner** qui permet la détection des lésions de la maladie de Crohn au stade précoce ainsi que des fistules entérales ou mieux par **l'entéro-IRM** qui est une technique de choix pour l'exploration de l'intestin grêle au cours de la maladie de Crohn, car elle permet de dresser une cartographie complète et précise des lésions, elle étudie mieux les trajets

fistuleux et les abcès pelviens et a de nombreux avantages : le caractère non irradiant, non invasif, indolore et donc renouvelable. L'entéro-IRM de diffusion a un intérêt dans l'évaluation de l'activité d'une sténose grêlique (inflammatoire ou fibreuse) [35-36-43]

Imagerie radiologique

a. Scanner



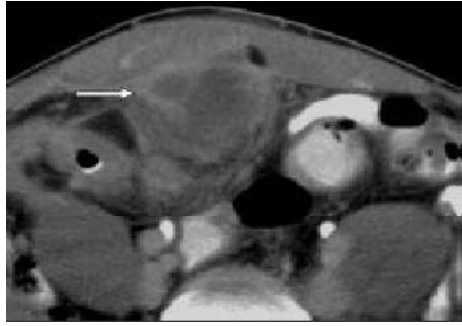
Figure VIII : Maladie de Crohn iléale en poussée. [36]

TDM montrant un épaississement pariétal régulier, circonférenciel de l'iléon distal avec réhaussement en cible.

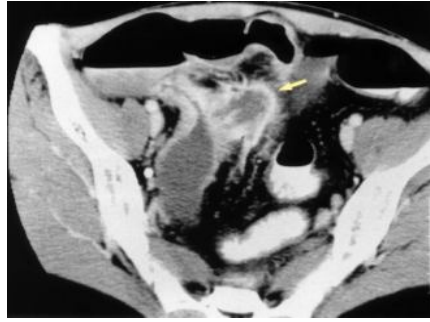


Figure IX : Maladie de Crohn en poussée. [36]

TDM montrant le « signe du peigne » correspondant à une dilatation des vaisseaux droits au sein d'un mésentère élargi par la prolifération fibrograisseuse.

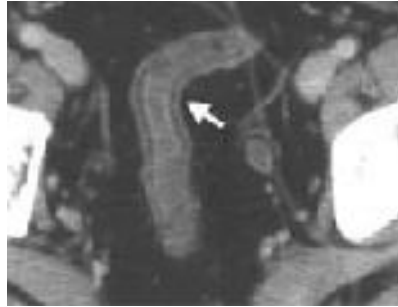


TDM montrant un abcès pelvien.

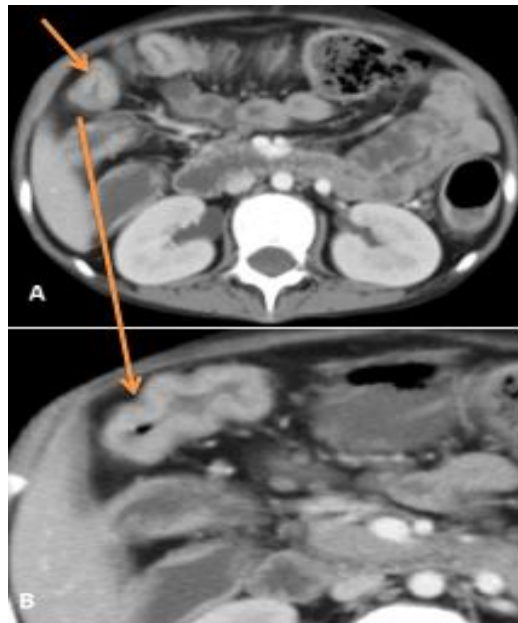


TDM montrant un abcès péri-iléal.

Figure X : Maladie de Crohn compliquée. [39-36]



a)- TDM montrant un épaississement pariétal du colon sigmoïde avec aspect tubulé au cours de la RCH. [36]



b)-A-B : TDM en coupe axiale objectivant un épaississement pariétal de l'ensemble du cadre colique associé à une légère infiltration de la graisse péri-colique au cours de la RCH. [44]

Figure XI : Recto-colite hémorragique [36-44]

b. Entéro-IRM (IRM : Imagerie par résonance magnétique)

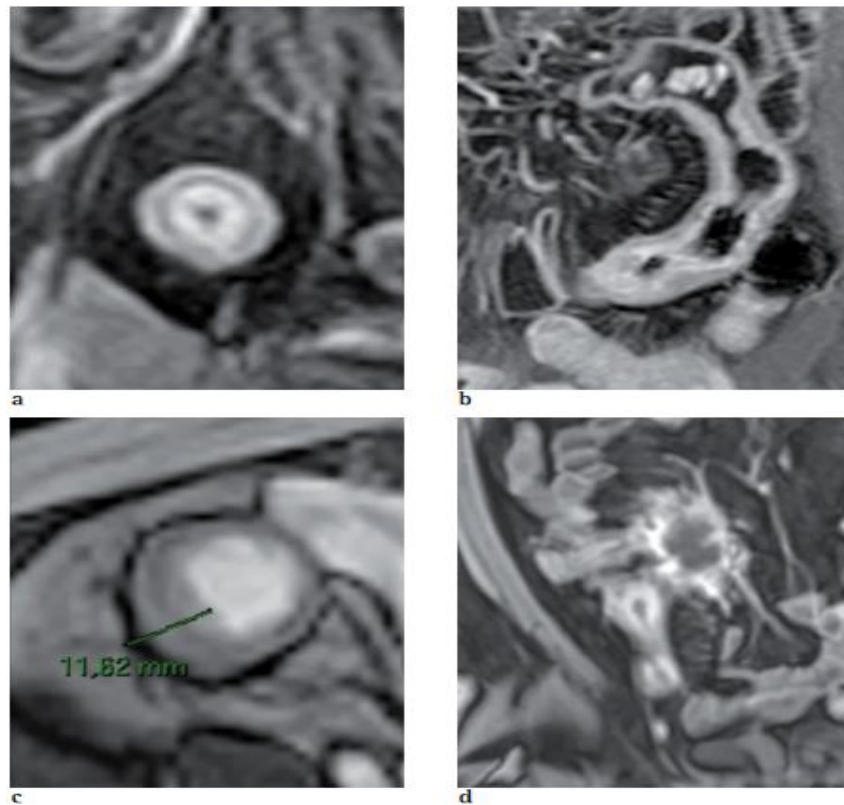


Figure XII : Entéro-IRM montrant des signes radiologiques caractéristiques de la présence d'inflammation au cours de la maladie de Crohn. [45]

- a.** Coupe coronale en pondération T1 après injection de gadolinium : important épaissement pariétal avec prise de contraste en cocarde, sclérolipomatose.
- b.** Coupe coronale en pondération T1 après injection de gadolinium : épaissement pariétal, prise de contraste intense, signe du peigne.
- c.** Coupe axiale en pondération T2 : épaissement pariétal, hypersignal relatif pariétal.
- d.** Coupe coronale en pondération T1 après injection de gadolinium : épaissement pariétal, rehaussement pariétal intense et fistule avec abcès.

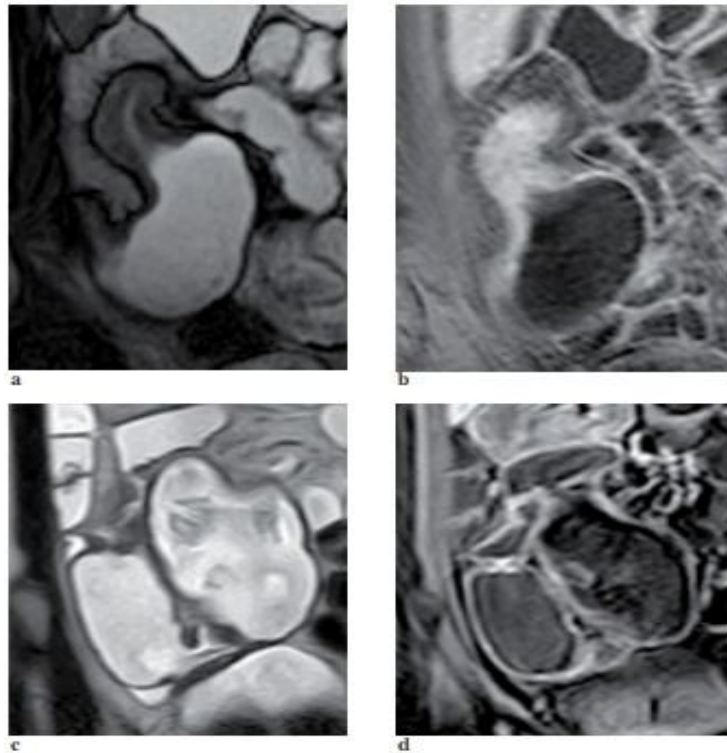
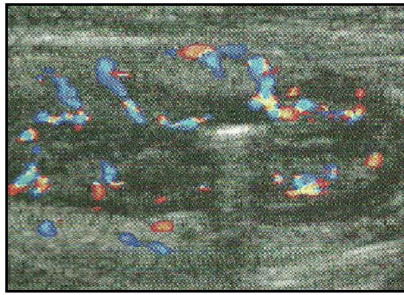


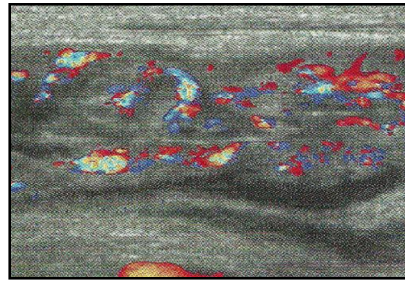
Figure XIII : Entéro-IRM : sténoses à prédominance inflammatoire et fibreuse au cours de la maladie de Crohn. [45]

- a.** Coupe axiale en pondération T2 : dilatation en amont d'une sténose inflammatoire ; important épaissement pariétal.
- b.** Coupe coronale en pondération T1 après injection de gadolinium : dilatation importante en amont d'une sténose inflammatoire ; épaissement pariétal important, prise de contraste marquée, signe du peigne.
- c.** Coupe coronale en pondération T2 : dilatation importante en amont d'une sténose non inflammatoire ; épaissement modéré à 6 mm.
- d.** Coupe coronale en pondération T1 après injection de gadolinium : dilatation importante en amont d'une sténose non inflammatoire ; prise de contraste très modérée, homogène, associée à un épaissement pariétal modéré

c. Echodoppler



A



B

Figure XIV : maladie de Crohn à l'échodoppler. [46]

A : vascularisation anormale au niveau du côlon descend, hyperémie inflammatoire

B : visualisation de la dilatation pré-sténotique au niveau du petit intestin

3. Examens biologiques et sérologiques [7-36]

La biologie est peu spécifique mais peut être d'un apport considérable. Elle permet d'apprécier le retentissement de l'état général. En cas de poussée sévère on retrouve un syndrome inflammatoire avec une augmentation, de la vitesse de sédimentation, de la CRP, une hyperleucocytose, et une augmentation du fibrinogène. A la numération formule sanguine on doit rechercher une anémie. Le dosage des protides sanguins de l'albumine et du cholestérol permet d'apprécier l'état nutritionnel.

L'examen bactériologique et parasitologique des selles est indispensable.

Les anticorps anti-saccharomyces cerevisiae (ASCA) et les auto-anticorps cytoplasmique anti-neutrophiles (ANCA), peuvent apporter une aide au diagnostic différentiel entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. En effet la présence d'ASCA et la négativité des ANCA est très spécifique de la maladie de Crohn. Mais ils ne sont pas demandés en pratique courante dans les pays en voie de développement. [7-36]

C. DIAGNOSTIC DE SEVERITE

L'évaluation de l'activité de la maladie et du degré de sévérité est importante pour apprécier l'évolution et le besoin du traitement ainsi que pour vérifier la réussite du traitement.

1. SCORE CLINICO-BIOLOGIQUES

1.1. Dans la RCH la classification de la sévérité de la poussée varie avec les auteurs, plusieurs scores sont utilisés.

a. Critères de truelove et Witt [41]

Ces critères reposent sur des signes cliniques, généraux et biologiques.

Tableau IV : classification de truelove et Witts.

Paramètre	Poussée légère	Poussée moyenne	Poussée sévère
Diarrhée	<4	4-5	≥6
Sang/mucus	+	++	+++
Température	Normale	<38° c	≥38°c
Fréquence cardiaque	Normale	≤90/min	>90/min
Hémoglobine	Normale	>7.5g/dl	≤7.5g/dl
VS(vitesse de sédimentation)	≤30mm à la première heure	>30mm à la première heure	>30mm à la première heure

b. Score de Lichtiger [47]

Ce score repose uniquement sur des paramètres cliniques.

Tableau V : Score de Lichtiger

Symptôme	Score
Diarrhée	
0-2	1
3-4	2
5-6	2
7-9	3
10	4
Diarrhée nocturne	
Non	0
Oui	1
Sang dans les selles	
0	0
<50	1
>50	2
100	3
Inccontinence fécale	
Non	0
Oui	1
Douleur abdominale	
Aucune	0
Moderée	1
Moyenne	2
Sévère	3
État général	
Parfait	0
Très bon	1
Bon	2
Moyen	3
Mauvais	4
Terrible	5
Douleur à la palpation abdominale	
Aucune	0
Moderée et localisée	1
Moderée à moyenne et diffuse	2
Sévère ou douleur au rebond	3
Antidiarrhéiques	
Non	0
Oui	1

1.2. Dans la maladie de Crohn de nombreux index de sévérité ont été décrits. Cependant le plus utilisé, car plus facile à pratiquer est l'indice de BEST ou CDAI (crohn's disease activity index). Mais cet indice n'est fiable que si les données sont collectées au fur et à mesure. [36]

Tableau VI : indice de BEST ou CDAI

Femme Homme		
1-	Nombre de selles liquides ou très molles : 1234567 Jours :	x 2 =
2-	Douleurs abdominales : 0 - aucune ; 1 = légères ; 2 = moyennes ; 3 = intenses Jours :	x 6 =
3-	Bien-être général : 0 - bon ; 1 = moyen ; 2 = médiocre ; 3 = intense. Jours :	x 6 =
4-	Autres éléments liés à la maladie : Cocher chaque catégorie d'éléments présents 1- arthrite, arthralgie 2- iritis, uvéite 3- érythème noueux, Pyoderma gangreneosum, aphtes buccaux 4- fissures, fistule, abcès anal ou périrectal 5- autre fistule 6- fièvre > 38 °C durant la semaine	x 20 =
5-	Prise d'antidiarrhéique : (0 = non ; 1 = oui) (Diarsed®, Imodium®, Codéine, Elixir parégorique)	x 30 =
6-	Masse abdominale : 0 = absente ; 2 = douteuse ; 5 = présente.	x 10 =
7-	Hématocrite : % H = 47 - hématocrite F = 42 - hématocrite	x 6 =
8-	Poids : actuel = Kg ; normal = Kg	x 1 = $(1 - Pa/Pn) \times 100$
Indice de Best ou CDAI : Pour info, indice de Harvey-Bradshaw :		(sur la semaine)
<i>Notes : ce tableau n'est fiable que si les données sont collectées au fur et à mesure, chaque jour !</i> 1- CDAI < 150 : MC inactive 2- 150 > CDAI > 300 : poussées minimales ou modérées 3- 300 > CDAI > 450 : poussées plus sévères 4- 450 > CDAI : poussées très sévères		

V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Selon les symptômes et lésions inauguraux, le diagnostic différentiel de MICI doit envisager dès la première poussée toutes les autres causes d'inflammation et/ou d'ulcération du tractus digestif et/ou de diarrhée. Les affections en cause sont principalement représentées par les colites ischémiques, survenant le plus souvent chez le sujet âgé, les colites microscopiques (collagène et lymphocytaire) survenant préférentiellement chez le sujet jeune ; les colites infectieuses, les entérocolites médicamenteuses (anti-inflammatoires non stéroïdiens notamment), les atteintes radiques du tractus digestif ; la maladie cœliaque et ses complications.

VI. ASPECTS THERAPEUTIQUES

Les MICI représentent des pathologies chroniques, n'ayant aucun traitement médical en mesure d'obtenir une guérison complète.

A. OBJECTIFS

Le traitement des MICI s'organise autour de trois objectifs principaux :

- La rémission des poussées, à fin d'éviter les complications.
- Le maintien de la rémission, en prévenant les rechutes, afin d'avoir une meilleure qualité de vie.
- obtenir une cicatrisation muqueuse et prévenir la destruction intestinale.

Le choix du traitement des MICI dépend de la sévérité, de la fréquence des poussées, de la localisation et de la pathologie à traiter. [1]

Le traitement médical est privilégié dans la mesure du possible, on a recours à la chirurgie en cas d'échec au traitement médical, ou en cas de complications spécifiques de la pathologie.

B. TRAITEMENT MEDICAL

B.1. MOYENS

1. Traitement symptomatique

On y associe des antispasmodiques et des antalgiques, en dehors des anti-inflammatoires non stéroïdiens qui sont formellement contre indiqués. Les anti-diarrhéiques sont à éviter lors des poussées. L'arrêt du tabac doit être conseillé en cas de MC, un régime pauvre en fibre est préconisé, en cas de dénutrition importante une nutrition parentérale peut être nécessaire.

2. Les dérivés salicylés [48]

Les dérivés salicylés font partie de la famille des anti-inflammatoires. Le principe actif de ce groupe de composé est le 5-aminosalicylate (5-ASA).

2.1. La sulfasalazine (salazopyrine® cp 500mg) [48-49-50]

La sulfasalazine est une association du 5-ASA et de la sulfapyridine.

Elle est utilisée dans le traitement et la prévention des poussées de la RCH, mais aussi dans la MC évolutive. Son efficacité est cependant limitée aux localisations coliques et iléo-coliques. [48-49]

Cependant la sulfasalazine présente un risque majeur de survenue d'effets secondaire entre 15 à 25% des cas, ce qui a motivé le développement des dérivés salicylés, la mésalazine et l'olsalazine, avec lesquels on note une réduction de plus de 50% d'effets secondaires. [50]

2.2. La mésalazine ou 5-ASA [24-48]

La mésalazine est disponible par voie orale et rectale. On distingue le fivasa®(cp de 400 ou 800mg/suppositoires 500mg), le pentasa®(cp de 250 ou 500mg ou sachet 1g/suppositoires 1g), et le rowasa®(cp de 250 ou 500mg/suppositoires 500mg).

-Dans les formes orales le site de libération varie selon la galénique. Le pentasa est libéré au niveau du grêle et du côlon, le rowasa au niveau de l'iléon et du côlon, le fivasa au niveau du côlon.

Elle est utilisée dans le traitement d'attaque des poussées légères à modérées et dans la prévention des rechutes de MICI.

La dose recommandée est de 3 à 4g/j en attaque pendant six à huit semaines, de 2g/j pour la RCH et 3g/j pour la RCH en entretien.

Elle est relativement bien tolérée, mais on peut avoir une toxicité rénale, une surveillance régulière de la créatinine avant le traitement, après trois mois, puis tous les six mois est indispensable. [24-48]

-Un traitement local par suppositoire ou par lavement peut être associé en cas d'atteinte basse.

2.3. L'olsalazine

L'olsalazine (Dipentum® gélules 250mg, comprimés 500mg) est composée de deux molécules de 5-ASA reliées par une liaison diazoïque. Le clivage de la liaison par les bactéries coliques libère le 5-ASA dans le côlon.

Cependant, la mauvaise tolérance sur le plan digestif (diarrhée sécrétoire) limite son utilisation en pratique clinique. [48]

3. Les glucocorticoïdes [24-35-48-49]

Les glucocorticoïdes constituent une arme thérapeutique puissante dans le traitement des poussées modérées à sévères de MICI.

a. Les corticoïdes à action systémique

La prednisolone (solupred®) et la prednisone (cortancyl®) sont les corticoïdes administrés par voie orale les plus utilisés dans le traitement des MICI. La posologie varie entre 0.5 et 1mg/kg/j en une seule prise matinale dans les poussées modérées à sévères. [24-48]

Le danger principal de la corticothérapie systémique au cours des phases actives des MICI est l'installation d'une corticodépendance, observée dans la MC comme dans la RCH dans près d'un tiers de cas. [49]

Il est conseillé de baisser progressivement la dose dès la fin de la première semaine de rémission clinique et d'arrêter le traitement avant trois mois. Le schéma dégressif est de 10mg/semaine jusqu'à mi dose, puis 5mg/semaine jusqu'à l'arrêt. [49]

Dans les poussées graves de colite, la corticothérapie par voie intraveineuse reste le traitement de première intention. Les doses utilisées sont de 40 à 60mg/kg/jour de méthylprédnisolone ou 400mg/jour d'hydrocortisone, quatre fois par jour pour une durée maximale de cinq à sept jours, éventuellement associé à des lavements de prednisolone. [35]

L'utilisation des corticoïdes est limitée par leurs effets indésirables, d'autant plus fréquents que le traitement est maintenu longtemps et à des doses élevées. Les effets précoces sont surtout d'ordre cosmétique (acné, faciès lunaire, œdèmes), on note également une surcharge pondérale, une hypertension artérielle, une élévation de la glycémie. Ils sont inconstants et souvent réversibles à l'arrêt du traitement. Les effets tardifs comportent l'ostéoporose, la nécrose aseptique de la tête fémorale, la cataracte, la myopathie, et une susceptibilité accrue aux infections. En cas de sevrage d'interruption brutale une insuffisance surrénalienne peut apparaître. [24]

Un traitement ostéoprotecteur (calcium et vitamine D) doit être systématiquement prescrit en cas de traitement prolongé de corticoïdes. [24]

La corticothérapie quelle que soit la forme, la dose, le type, n'a aucun effet en traitement d'entretien des MICI. [49]

b. Les corticoïdes à action locale [24-49]

Le budésonide (entocort[®]) est un glucocorticoïde ayant une indication dans le traitement de poussées légères à modérées de la MC iléales ou coliques. Il s'administre à la dose de 9mg/jour pendant six semaines en prise unique le matin. Suivi d'une dégression progressive de 3mg/mois jusqu'à l'arrêt complet.

Le budésonide entraîne moins d'effets systémiques, mais est inefficace en traitement d'entretien.

4. LES IMMUNOSUPPRESSEURS

Dans les formes réfractaires ou en cas de cortico-dépendance, un traitement immunosuppresseurs peut être mis en place en traitement d'entretien aussi bien dans la maladie de Crohn que dans la rectocolite hémorragique.[49] Les principaux immunosuppresseurs utilisés sont l'azathioprine, le 6-mercaptopurine, et le méthotrexate.

a. Les thiopurines [24-36-48]

L'azathioprine (imurel® comprimé à 50mg) et son métabolite actif la 6-mercaptopurine (purinéthol® comprimé à 50mg) sont utilisés en pratique courante, dans le maintien de la rémission, le sevrage en corticoïde chez les patients cortico-dépendants, dans la cortico-résistance, et en cas d'intolérance ou de contre indication aux dérivés salicylés chez les patients présentant la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique. [48]

Le délai d'action des thiopurines est long, n'apparaissant qu'après 3 à 6 mois de traitement. Leur utilisation nécessite un bilan pré-thérapeutique complet afin d'éliminer les différentes affections, notamment infectieuses, pouvant être aggravées ou réveillées par le traitement immunosuppresseurs. [36]

Du fait de sa meilleure biodisponibilité par voie orale l'azathioprine est utilisé préférentiellement au 6-mercaptopurine. La posologie de l'azathioprine est de 2 à 2.5mg/kg/jour et celle du 6-mercaptopurine est de 1 à 1.5mg/kg/jour. [48]

Une intolérance aux thiopurines s'observe dans près de 10% des cas, surtout les premières semaines de traitement. La plus fréquente est une intolérance digestive (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) à l'azathioprine. Elle peut être remplacée avec succès par le 6-mercaptopurine. Le traitement par thiopurines peut également entraîner des complications sévères : une toxicité hématologique, une toxicité hépatique, une atteinte pancréatique, et un risque de lymphome notamment dus au virus Epstein Barr. En raison de la toxicité un contrôle trimestriel, de la NFS et des tests hépatiques est recommandé en cas d'usage prolongé des thiopurines. [24-48]

b. Le méthotrexate [24-51]

Le méthotrexate est un traitement de seconde intention dans la maladie de Crohn, il est indiqué dans les formes cortico-dépendantes, en cas d'échec ou d'intolérance à l'azathioprine et au 6-mercaptopurine. Il est utilisé pour le traitement d'entretien de la maladie de Crohn, en intramusculaire ou en sous cutanée à la dose de 25mg/semaine. Une supplémentation de 5 à 10mg/semaine d'acide folique est préconisée, le lendemain de l'injection, ce qui permet d'améliorer la tolérance et de compenser l'action anti-folique du méthotrexate.

Les effets indésirables les plus fréquents (10-40%) sont l'intolérance digestive et l'ulcères buccaux. Mais il présente également une myélotoxicité qui est rare, et une toxicité hépatique qui impose une surveillance des enzymes hépatiques, de l'hémogramme tous les deux mois. L'apparition d'infection opportuniste, de pneumopathies interstitielles est rare. Le méthotrexate est tératogène, donc une contraception efficace doit être prescrite.

c. La ciclosporine [48-51]

La ciclosporine est un immunosuppresseur qui induit une inhibition sélective des fonctions lymphocytaires T, empêchant l'expansion clonale de ces derniers; elle n'a pas d'action cytotoxique. Elle bloque la production d'interleukine 2 par la cellule T auxiliaire. [48]

La ciclosporine par voie intraveineux a une efficacité dans les formes cortico-résistantes de colite grave ; pour l'induction d'une rémission ou pour éviter à terme la colectomie.

La durée du traitement intraveineux est de 2mg/kg/jour pendant 3 à 14 jours, puis elle est administrée par voie orale pendant 3 à 6 mois à heure fixe, la ciclosporémie doit être mesurée deux heures après la prise orale. La ciclosporine n'est pas utilisée pour prévenir les rechutes, mais uniquement pour contrôler une poussée sévère. Un traitement par azathioprine est introduit pour maintenir le résultat; dès lors que la rémission est obtenue par le traitement par ciclosporine.

Les risques les plus fréquents sont, l'hypertension artérielle, des sensations de fourmillements dans les mains ou les pieds, des tremblements, un hirsutisme. En cas de surdosage des crises d'épilepsies peuvent survenir. Le risque d'insuffisance rénale est important, donc une surveillance régulière de la fonction rénale et une adaptation des doses est préconisée si anomalies. L'augmentation des infections, en particulier les pneumopathies bactériennes, justifie une antibioprophylaxie adaptée par l'utilisation du cotrimoxazole (bactrim forte®). [48-51]

Elle peut être utilisée pendant la grossesse sous surveillance stricte. L'allaitement est contre-indiqué. [48]

5. LES BIOTHERAPIES

Les anti-TNF occupent aujourd'hui une place importante dans l'arsenal thérapeutique des MICI. L'infliximab, anticorps monoclonal chimérique humanisé à 75%, est utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn depuis la fin des années 1990. Deux autres anti-TNF ont également une efficacité démontrée dans la maladie de Crohn : l'adalimumab, anticorps monoclonal totalement humain, et le certolizumab pegol, constitué du fragment Fab d'un anticorps monoclonal humanisé conjugué à une molécule de polyéthylène glycol. L'infliximab a également une efficacité démontrée dans la rectocolite hémorragique. L'avènement de ces traitements représente un progrès réel dans la prise en charge des patients souffrant de MICI. Ces anticorps ont l'avantage d'une efficacité rapide, mais l'inconvénient d'une perte d'efficacité fréquente dans le temps. [3]

a. ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES ET MECANISMES D'ACTION DES ANTI-TNF

Le TNF- α , ou facteur nécrosant des tumeurs, est une cytokine pro-inflammatoire qui possède deux récepteurs à la surface des cellules : les récepteurs du facteur nécrosant des tumeurs (TNFR) de 55 kilodaltons (p55) et de 75 kilodaltons (p75). Ces deux récepteurs existent sous forme membranaire et soluble. Le TNF est retrouvé en excès dans les tissus synoviaux des rhumatismes inflammatoires chroniques. Dans le psoriasis c'est au niveau des lésions qu'il se trouve en excès. [52]

Le TNF- α joue un rôle primordial dans la pathogenèse des lésions inflammatoires intestinales. Les mécanismes à l'origine de l'action anti-inflammatoire du TNF- α restent mal connus et sont multiples, impliquant les phénomènes d'apoptose. L'apoptose est la mort cellulaire programmée. C'est un mécanisme physiologique qui permet d'éliminer rapidement des cellules en cours de destruction et de protéger les tissus environnants, notamment de l'inflammation produite par les enzymes protéolytiques cytoplasmiques. Au cours de la maladie de Crohn, il existe une diminution de l'apoptose de certains lymphocytes T présents dans la lamina propria et responsables de mécanismes inflammatoires. L'effet proapoptotique semble corrélé à l'efficacité et aux risques pour les différents anti-TNF- α . [53]

a.1. L'infliximab (Remicade®)

L'infliximab est un anticorps monoclonal de types IgG1, chimérique humanisé à 75% et d'origine murine à 25%, neutralisant le TNF- α circulant et transmembranaire. Il fixe le complément entraînant une cytotoxicité anticorps-dépendante et induit l'apoptose de lymphocytes activés par la lamina propria. [52-54-55]

a.2. L'adalimumab (Humira®)

L'adalimumab est un anticorps monoclonal 100% humain, il se lie au TNF- α circulant et transmembranaire, et comme l'infliximab, induit une cytotoxicité et une apoptose lymphocytaire. Bien qu'il soit à priori faiblement immunogène, l'apparition d'anticorps anti-adalimumab survient cependant chez 8.4% à 10% des patients. [54-56]

a.3. Le certolizumab (Cimzia®)

Le certolizumab correspond à un fragment Fab d'un anticorps monoclonal anti-TNF α humanisé lié à une molécule de polyéthylène glycol permettant d'augmenter sa biodisponibilité et sa durée de demi-vie. Il exerce son activité sur le TNF- α circulant et sur le TNF transmembranaire, il ne passe pas la barrière placentaire en raison de l'absence de fragment Fc. [54] Il n'induit ni apoptose des monocytes ou des lymphocytes du sang périphérique humain, ni dégranulation des neutrophiles. [52]

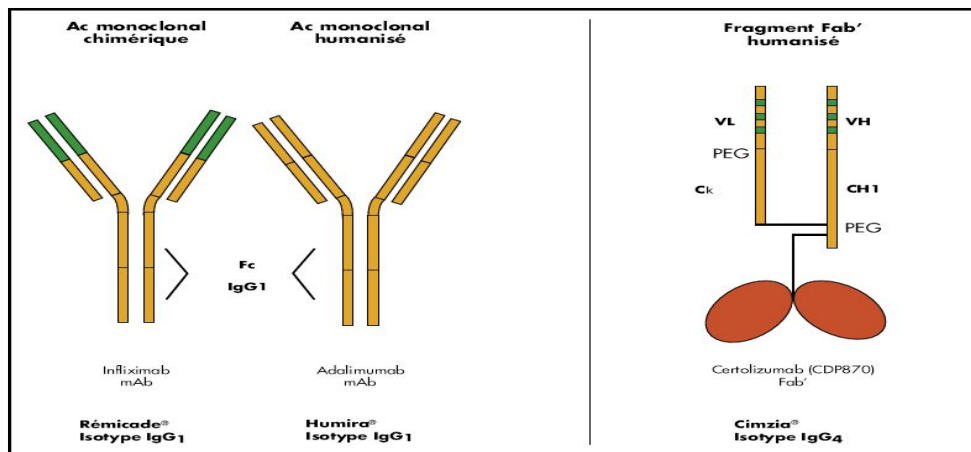


Figure XV: les trois anti-TNF [57]

b. LES INDICATIONS

b.1. L'infliximab [54-58-59]

L'infliximab a été le premier anticorps anti-TNF α ayant été utilisé dans le traitement des MICI. Il a une autorisation de mise sur le marché (AMM):

- Dans la maladie de Crohn luminale active, sévère, chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré (AMM août 1999 en traitement d'attaque et depuis 2003 en traitement d'entretien).
- Dans la MC fistulisée n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel approprié et bien conduit comprenant antibiotiques, drainage, immunosuppresseurs (AMM août 1999 en traitement d'attaque et depuis 2003 en traitement d'entretien).
- Dans la RCH active modérée à sévère chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel comprenant corticoïde et immunosuppresseurs, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué (AMM février 2006)
- Dans la MC pédiatrique.

- Dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin avec manifestations extra-digestifs sévère (articulaires).

b.2. L'ADALIMUMAB [56-58]

L'adalimumab a obtenu en 2007 une autorisation de mise sur le marché uniquement :

- Dans la maladie de Crohn luminale active, sévère chez les patients, ne répondant pas au traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

b.3. LE CERTOLIZUMAB PEGOL [58]

Le certolizumab pegol s'est révélé efficace en traitement d'entretien de la MC luminale réfractaire mais n'a pas encore obtenu d'AMM dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

c. MODALITES D'ADMINISTRATIONS

Le schéma d'administration des anti-TNF α , au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, comprend un traitement d'induction, suivi d'un traitement d'entretien.

c.1. L'infliximab [3-53-55-60-61-62]

Au cours des MICI, le schéma d'administration comprend un traitement d'induction, suivi d'un traitement d'entretien, reprenant les modalités d'administrations des études cliniques.

Le traitement d'induction consiste en une dose initiale de 5mg/kg administrée en perfusion intraveineuse d'une durée de deux heures, avec surveillance (pouls, tension artérielle, température corporelle, et fréquence respiratoire) toutes les 30 minutes pendant la durée de la perfusion (2 heures), puis pendant les deux heures suivant la perfusion. Cette dose initiale est suivie par des perfusions de 5mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion. Puis réalisé toutes les 8 semaines. Les traitements intermittents ne sont pas recommandés car ils favorisent l'immunisation et les réactions générales d'hypersensibilités.

[53-55-60-61]

L'infliximab n'est disponible qu'en milieu hospitalier et la présence d'un équipement d'urgence lors des perfusions est nécessaire permettant de traiter des réactions anaphylactiques : antihistaminiques, adrénaline, corticoïdes et assistance respiratoire. Il faut ralentir la perfusion devant tout signe anormal, l'arrêter en cas d'urticaire, de dyspnée, ou de signes de choc [55] Une prémédication est possible avec antihistaminiques, hydrocortisone et/ou paracétamol, afin de prévenir la survenue d'effets indésirables légers et transitoires. Le patient doit être surveillé pendant la durée de la perfusion et deux heures après. [55-62]

En cas de perte d'efficacité ou d'intolérance il est recommandé soit d'augmenter la posologie à 10mg/kg, soit de raccourcir l'intervalle entre les perfusions toutes les 6 semaines, soit de changer d'anti-TNF. Mais le changement n'est possible que pour la MC luminale. [3-58-60-62]

c.2. L'adalimumab [3-63]

La posologie d'induction recommandée de l'adalimumab pour les patients atteints de maladie de Crohn sévère s'appuie sur les résultats de l'étude Classic 1. Elle est de 80 mg à la semaine zéro, suivi par 40 mg à la deuxième semaine de traitement, puis 40 mg en traitement d'entretien toutes les deux semaines. S'il est nécessaire d'obtenir une efficacité plus rapide au traitement, les patients peuvent être traités par 160 mg d'adalimumab à la semaine zéro, suivi d'une dose de 80 mg à la deuxième de traitement, puis 40 mg en traitement d'entretien toutes les deux semaines. Le taux de rémission à quatre semaines était supérieur avec ce schéma. Cependant, la posologie du schéma d'induction doit évaluer le rapport bénéfice/risque en tenant compte du risque majoré d'effets indésirables lors d'un traitement à doses élevées. En cas de perte de réponse ou d'efficacité insuffisante, on réalise une injection de 40mg toutes les semaines. Elle nécessite une prescription initiale hospitalière annuelle.

L'AMM recommande l'association de l'adalimumab avec des corticoïdes, sauf en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est pas appropriée.

c.3. Le certolizumab [3-57]

Le certolizumab pégol s'administre à raison d'une injection de 400 mg sous-cutanée en ambulatoire aux semaines 0, 2, 4. Le traitement d'entretien est poursuivi avec une injection de 400mg toutes les quatre semaines. En pratique, comme avec les autres anti-TNF alpha, dans la maladie de Crohn, l'efficacité du certolizumab pégol est modeste et greffée de risques préoccupants. Faute de mieux, les anti-TNF alpha à envisager éventuellement en traitement de la maladie de Crohn restent l'infliximab et l'adalimumab, pour lesquels on dispose de plus de recul d'utilisation.

d. CONTRE INDICATIONS [55-56-64]

Les principales contre-indications sont :

- Hypersensibilité à l'infliximab;
- Tuberculose latente non traitée ou tuberculose maladie;
- Infections sévères ou profondes évolutives;
- Insuffisance cardiaque sévère (classe III/IV New York Heart Association);
- Cancers solides évolutifs ou en rémission complète depuis moins de cinq ans en dehors des cancers cutanés basocellulaires et épidermoïdes in situ;
- Hémopathies lymphoïdes et myéloïdes.

e. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE [3-62-64]

La prescription initiale des anti-TNF α est effectuée après réalisation d'un bilan pré-thérapeutique commun à tous les anti-TNF. Ce bilan pré-thérapeutique comprend :

L'interrogatoire, qui vérifie l'absence :

- Antécédents personnels de cancer solide, hémopathie, lymphome,
- Antécédent familial de cancer du sein, de l'ovaire, de polypose colique,
- Antécédent personnel ou familial de tuberculose,
- Antécédent personnel de sclérose en plaques,
- Antécédent personnel d'infection sévère chronique et/ou récidivante (bactérienne ou virale),

- Signes d'insuffisance cardiaque,
- Vaccination récente avec un vaccin vivant,
- Grossesse ou désir de grossesse;

L'examen clinique, qui vérifie l'absence de signes orientant vers une infection aiguë ou chronique, une néoplasie, une insuffisance cardiaque décompensée, une maladie auto-immune, une affection démyélinisante.

Les examens complémentaires de première intention à demander sont :

- UN hémogramme
- Une électrophorèse des protéines sériques
- Des transaminases
- Une sérologie de l'hépatite B, de l'hépatite C et éventuellement VIH
- Des anticorps antinucléaires
- Une radiographie du thorax
 - .recherche de BK dans les crachats
- Une intradermo-réaction à la tuberculine (cinq unités); ou un Quantiferon
- UN bilan infectieux en fonction des Signes cliniques, une panoramique dentaire, une radiographie de sinus, un scanner thoracique, un ECBU, un avis cardiologique.
 - .un électrocardiogramme

Enfin une mise à jour des vaccinations antigrippale et antipneumococcique et éventuellement des autres vaccinations est indispensable.

f. TOLERANCE ET EFFETS SECONDAIRES

Le risque d'effets secondaires est identique quel que soit l'anti-TNF considérée puisqu'il s'agit généralement d'effets liés à la classe du médicament. On distingue :

Le risque infectieux [3-55-56]

Ce sont les effets indésirables parmi les plus fréquents et leur gravité peut conditionner le pronostic vital :

- Tuberculose: assez souvent extra-pulmonaire et insidieuse, de survenue volontiers précoce dans les trois premiers mois du traitement, l'IDR et le Quantiferon® peuvent être initialement négatifs;
- Infections bactériennes notamment cutanées (furunculose, cellulite, érysipèle) et des voies aériennes, plus rarement légionellose. La vaccination anti-pneumococcique est fortement recommandée avant traitement;
- Virales: le traitement par anticorps monoclonaux anti-TNF, majore le risque de zona, parfois disséminé, dans le cadre des rhumatismes inflammatoires; l'impact du traitement sur l'incidence et la sévérité de l'infection grippale n'est pas connu, mais la vaccination systématique est recommandée. La réactivation d'une hépatite B est possible;
- Les infections fongiques et parasitaires sont peu fréquentes: aspergillose, candidose, pneumocystose.

Réactions d'hypersensibilité [55-56]

Les réactions locales au site d'injection sont l'effet indésirable le plus fréquent, noté chez environ 10 % des patients :

Douleur, tuméfaction, érythème, prurit. Le réchauffement préalable à l'injection pourrait diminuer le risque d'intolérance locale. Des réactions anaphylactiques ou Immunoallergiques (maladie sérique, vascularite) graves ont été rarement rapportées. Plus rarement (< 1 %), des réactions cutanées psoriasiformes ou eczématiformes, lichénoïdes, des pelades, de granulomes annulaires et des syndromes lupiques cutanés et/ou articulaires ont été rapportés.

Risques de néoplasies [3-55-56]

La prévalence globale des néoplasies chez les patients ayant une MICI traité par anti-TNF semble comparable à celle des patients n'en ayant pas reçu. Le risque de développer un lymphome chez les patients atteints de MICI et traités par anti-TNF semble faible mais réel.

De rare cas de lymphome T hépatosplénique ont été rapporté chez des patients traités par anti-TNF.

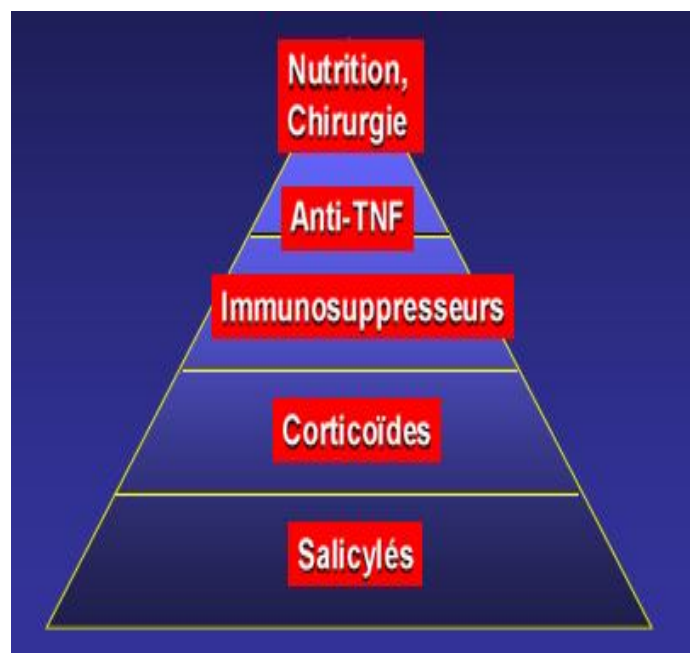
Autres effets [52]

Les anti-TNF peuvent être à l'origine, de troubles sanguins et lymphatiques (anémie, lymphopénie) ; de troubles du système nerveux (céphalées, vertiges) ; de troubles gastro-intestinaux (nausées, douleurs abdominales, dyspepsie, ulcérations buccales) ; et d'une augmentation des enzymes hépatiques augmentation des enzymes hépatiques.

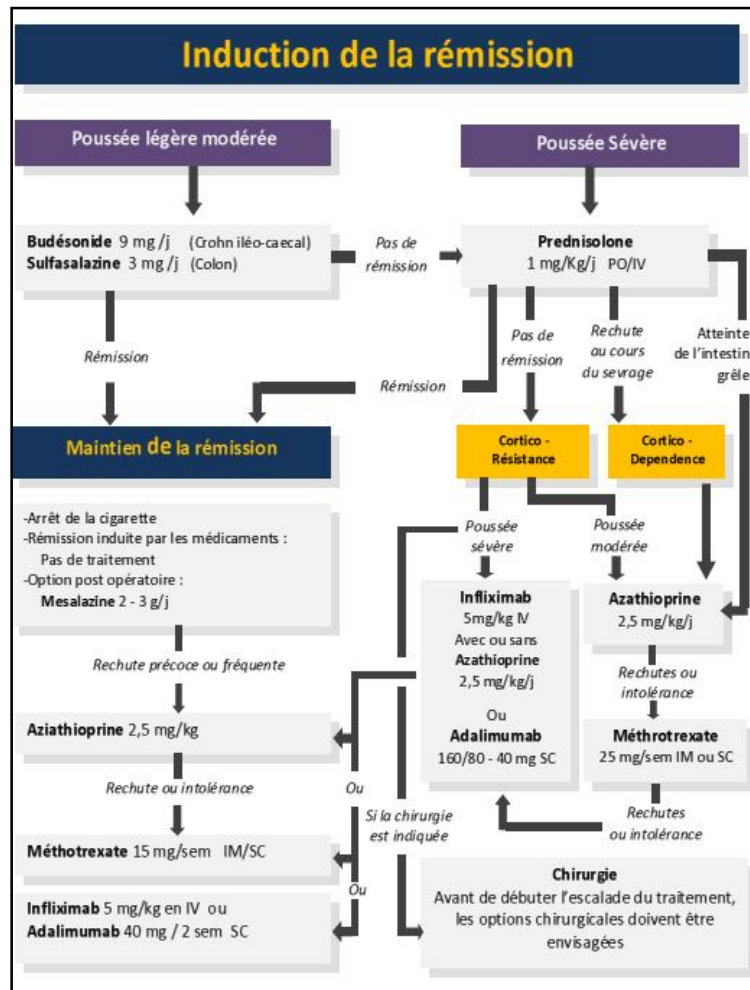
B.2. STRATEGIES THERAPEUTIQUES

Les options thérapeutiques varient en fonction de la nature, la localisation, la sévérité et l'évolution des MICI. Il existe deux stratégies thérapeutiques distinctes :

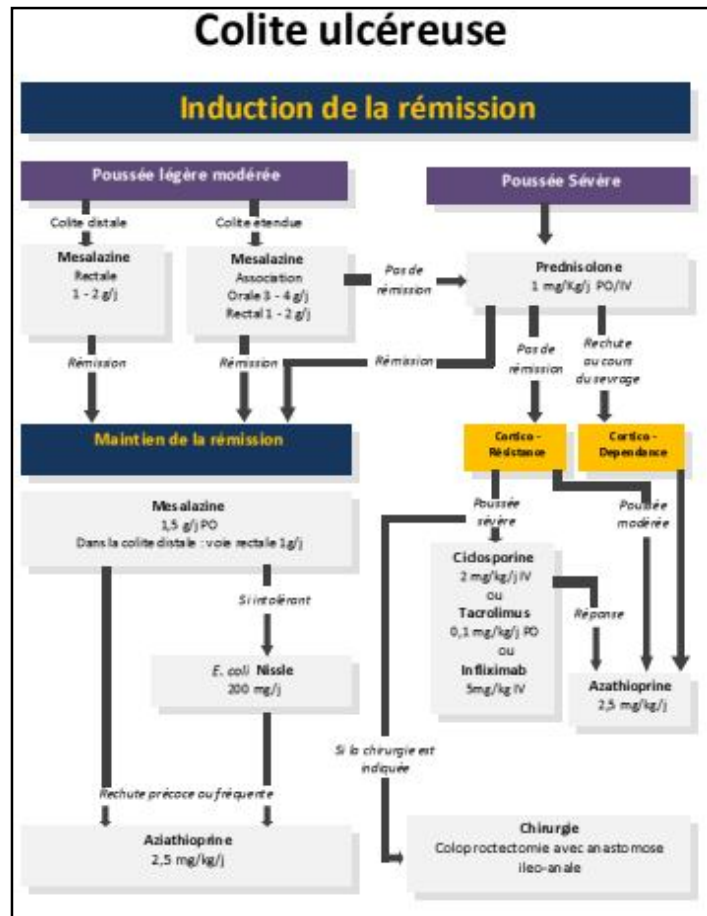
1- Stratégie step up [65]



a. Algorithme du traitement dans la maladie de Crohn. [66]

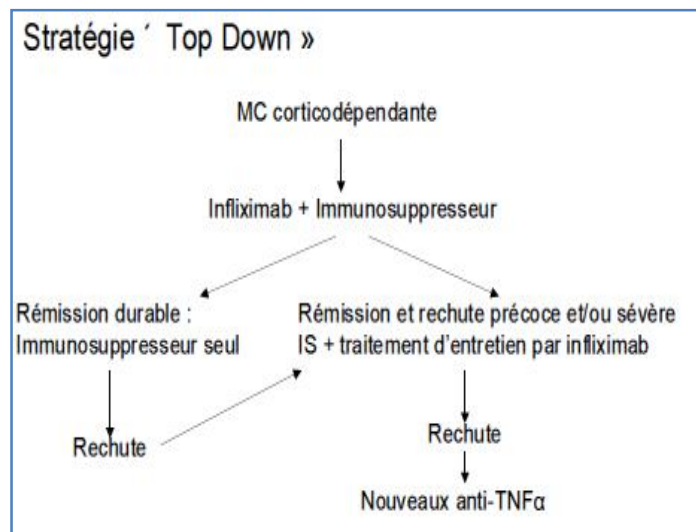


b. Algorithme du traitement dans la rectocolite hémorragique. [66]



2- stratégie top down [65]

Cette stratégie implique de traiter les patients à risque évolutifs importants ou les formes graves d'emblée.



C. TRAITEMENT CHIRURGICAL

1. Maladie de Crohn [67-68]

1.a. Crohn ileo-colique [67]

L'acte chirurgical s'impose en cas de complications telles que sténoses, fistules ou cancers. La chirurgie n'est en aucun cas un traitement de première intention, mais bien au contraire un traitement qui s'impose par l'échec des traitements pharmacologiques. Dans les deux années suivant le diagnostic d'une MC, 45% des patients vont subir une intervention chirurgicale et 90% vont subir une résection chirurgicale au moins une fois au cours de l'évolution de leur maladie. La chirurgie se limite alors aux parties les plus atteintes de l'intestin, mais l'exérèse de ces segments ne protège pas des récives et plus particulièrement sur les lieux mêmes de la résection intestinale.

1.b Crohn anopérinéale [68].

a. Traitements chirurgicaux conservateurs.

Le recours à la chirurgie est fréquent dans le cadre des Lésions anopérinéales de la MC. L'arsenal thérapeutique chirurgical est pour cela varié et va du simple drainage d'une collection abcédée ou d'une fistule aux dérivations du flux fécal par la confection de stomies.

Des traitements plus radicaux comme l'amputation abdomino-périnéale peuvent devenir nécessaires en cas de destruction de l'appareil sphinctérien ou de cancérisation.

Les objectifs de la chirurgie des LAP s'inscrivent dans les grands principes du traitement de la MC :

- traiter la maladie intestinale (iléite, atteinte colo-rectale).

En cas de LAP associée à une poussée intestinale de la MC, le traitement de la poussée est nécessaire ;

- contrôler les sepsis locaux : abcès de la marge anale, abcès intermédiaire sur les trajets fistuleux (IRM ++), abcès pelvi-périnéaux, collections pré sacrées, ostéites sacrées ;
- limiter l'extension des sepsis et préférer le suivi et le traitement des lésions résiduelles « à froid » ;
- traiter les symptômes des LAP : retentissement des fistules sur la qualité de vie (écoulement, douleur, retentissement sur la vie professionnelle et affective) ;
- préserver la fonction sphinctérienne : 30 % des incontinences sont post chirurgicales;
- préférer une chirurgie d'épargne tissulaire : cicatrisation incertaine, récurrences fréquentes.

• **Traitement des abcès**

L'incision-curetage-méchage, en association à une antibiothérapie systémique, permet une cicatrisation transitoire des abcès péri-ano-rectaux dans 30 à 80 % des cas avec un taux élevé de récurrence à deux ans (45 à 60 %).

• **Traitement des fistules anales**

Le drainage séton prolongé est efficace pour contrôler la suppuration des fistules complexes en évitant la rétention, les abcès intermédiaires et l'aggravation rendant les trajets fistuleux plus complexes. Ce traitement est souvent une première étape et doit être considéré comme un « pont » en attendant la prise en charge de la fistule. En effet, la mise en place d'un drain de séton assure chez deux tiers des patients un assèchement et une cicatrisation du périnée.

À distance de l'épisode aigu, l'ablation simple du sétou peut être proposée, mais un risque de récurrence à long terme est noté dans 30 à 50 % des cas. Ceci est lié probablement à la persistance de trajets secondaires passés inaperçus et non drainés.

La stratégie associant le drainage par sétou des divers trajets fistuleux suivi de l'injection d'infliximab, afin de traiter la maladie muqueuse associée – notamment sur le bas rectum –, a été proposée à la posologie de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 avec ablation du sétou à la deuxième injection. Cette stratégie semble améliorer, par rapport au traitement médical seul, le taux de réponse (100 % contre 82 %; $p = 0,014$) et diminuer le risque de récurrence (44% contre 79 % ; $p = 0,001$).

- **Traitement des fistules anales « à froid »**

La fistulotomie doit être réservée à certaines situations privilégiées rares : rectum sain, malade non diarrhéique, fistule basse précédemment drainée et non active. La mise à plat du trajet fistuleux – intersphinctérien et/ou transphinctérien inférieur – permet la cicatrisation dans 70 % à 80 % des cas, avec le risque d'une plaie chirurgicale persistante (cicatrisation imprévisible), d'un taux de rechute de 20 % et de troubles de la continence de 10 %. Cette intervention ne doit pas être réalisée chez la femme avec une fistule antérieure, même basse.

Les lambeaux d'avancement par voie transanale consistent en l'excision de l'orifice primaire de fistules hautes ou vaginales et en l'oblitération du défaut par mobilisation et abaissement d'un volet (lambeau) rectal épais fixé au niveau du canal anal, épargnant ainsi la section du sphincter externe de l'anus.

Pour mémoire, deux techniques chirurgicales sont classiquement décrites pour la prise en charge des fistules recto-vaginales chez la femme jeune : le lambeau de Martius (muscle bulbocaverneux dans la grande lèvre) et la graciloplastie (ou lambeau de muscle gracilis-droit interne)

- **Prise en charge des formes non fistulisantes**

La chirurgie doit être exceptionnelle en cas de fissures anales et d'ulcérations. Dans la situation où la MC luminale est quiescente et où le patient présente une fissure douloureuse

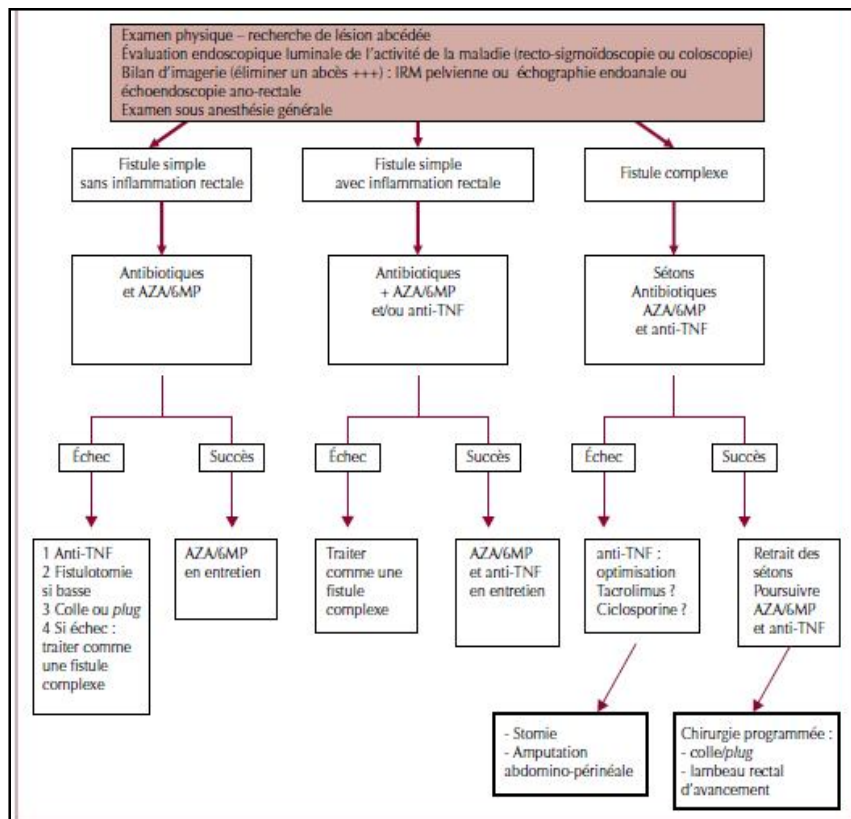
banale, une fissurectomie simple pourra être proposée – sans sphinctérotomie interne, compte tenu des risques d'incontinence.

Les sténoses anales restent longtemps peu ou pas symptomatiques et ces lésions ne nécessitent un traitement qu'en cas de manifestations cliniques associées. Le traitement de première intention repose sur la dilatation (au doigt, au ballonnet pneumatique ou à la bougie) sous sédation de courte durée.

b. Chirurgie majeure

La dérivation fécale est requise si les suppurations anopérinéales sont sévères et résistantes aux traitements conventionnels. Elle a pour but d'améliorer l'état général et local et de permettre la résolution des phénomènes infectieux et inflammatoires ou la réparation à sec – si le rectum est sain, si la maladie intestinale est quiescente.

Il n'y a pas d'indication à la réaliser en première intention dans le traitement d'une fistule anale. Il est reconnu que la diversion du flux fécal joue un rôle important dans la pathogénie de la MC. Par ailleurs, la proctectomie avec iléo- ou colostomie définitive constitue l'ultime recours chirurgical après l'échec des différents traitements médicaux et chirurgicaux.



Organigramme décisionnel dans la prise en charge des LAP fistulisantes [68]

2. RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE [67]

Dans le cas de la RCH, la chirurgie est réalisée dans les formes suraiguës comportant des évolutions chroniques mal contrôlées ou des formes anciennes avec un risque aggravé d'évoluer vers des formes de dégénérescence maligne. La colectomie totale avec anastomose iléoanale (AIA) peut dans certains cas de RCH être totalement curative, mais elle engendre d'importants inconvénients et un risque de complication, en particulier la pochite. [67]



Matériels et méthodes



I. MATERIELS ET METHODES

Nous avons effectué une étude prospective descriptive portant sur une série de vingt patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, et traités par biothérapies, dans le service de gastroentérologie I de l'HMIMV entre janvier 2010 et avril 2012.

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique, dont le diagnostic de certitude a été posé sur des critères cliniques, endoscopiques, morphologiques, histologiques, biologiques et évolutifs. Les patients ont reçu au moins trois perfusions d'infliximab à la dose de 5mg/kg ou de 10mg/kg, aux semaines 0,2,6, puis toutes les huit semaines. Et au moins 4 injections d'adalimumab en sous cutanée à la dose d'attaque de 80mg suivi de 40mg à la deuxième semaine, puis toutes les deux semaines. Les contre-indications ont été strictement respectées. Le bilan pré-thérapeutique a été demandé (voir annexe I). Une prémédication préalable d'antihistaminique, d'hydrocortisone et/ou du paracétamol a été administrée chez ces patients 30 minutes avant les anti-TNF α , afin de prévenir le risque de survenue d'effets indésirables légers et transitoires.

L'étude descriptive des dossiers a été réalisée grâce à une fiche d'exploitation (annexe II) permettant d'étudier :

- les données épidémiologiques.
- les données cliniques et biologiques.
- Les données de l'endoscopie et de l'imagerie.
- la sévérité de la maladie, évaluée par l'indice de Best pour la maladie de Crohn (annexe III), la classification de Truelove et Witt pour la rectocolite hémorragique (annexe IV). Ainsi que les critères de sévérité endoscopique principalement dans le cadre de la colite aiguë grave (ulcération profonde mettant à nu la musculature - ulcération profonde >10% de la surface d'un segment colique – décollement muqueux + /- ulcérations en puits) et l'existence des complications.

- Le traitement conventionnel antérieur (dérivés salicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs).

Les indications dans notre série étaient la maladie de Crohn fistulante, la colite aiguë grave, et la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique réfractaire ou intolérante aux traitements conventionnels ou les MICI avec manifestations articulaires sévères.

L'échec sous traitement imurel est défini par la persistance de la symptomatologie clinique au-delà de six mois de traitement à une dose adaptée (2 à 2.5 mg/kg/jour). Après avoir éliminé, une cause infectieuse par la réalisation systématique d'une coproculture, d'un examen parasitologique des selles et une recherche d'inclusions de cytomégalovirus sur biopsies coliques.

La corticorésistance est définie par l'absence de rémission clinique malgré une corticothérapie à dose adaptée (0.8 à 1 mg/kg/jour).

La corticodépendance est définie par la reprise évolutive de la maladie lors de la décroissance de la corticothérapie à un seuil >20mg/jour ou >0.5 mg/kg/jour.

L'efficacité du traitement par infliximab ou adalimumab a été évaluée, à l'occasion de chaque nouvelle perfusion ou injection par l'indice de Best utilisé dans la MC, et la classification de Truelove et Witt dans la RCH.

L'efficacité a été définie par la rémission de la maladie, avec un score d'activité de la maladie inférieur à 150 point pour le CDAI, une cicatrisation muqueuse, et une régression des lésions morphologiques à l'entéroscanner ou l'entéro-IRM. Pour les patients cortico-dépendants et/ou cortico-résistants l'efficacité a été évaluée par un "sevrage en corticoïdes".

Les effets indésirables survenus au cours des perfusions ou des injections, et à distance ont été recueillis.

Dans notre série, l'échec à l'infliximab a été défini par deux types de non réponse: primaire lorsque le patient ne répond pas au traitement d'induction selon le schéma S0, S2, S6, en général après un délai de deux semaines, et secondaire lorsque le malade, après une réponse primaire obtenue, ne répond plus ou devient intolérant à l'infliximab. Dans les

formes fistulisantes, on parle de non réponse en l'absence de fermeture du trajet fistuleux objectivée cliniquement et à l'imagerie (IRM) par de l'apparition d'un nouveau trajet fistuleux. Pour l'adalimumab, l'échec est défini par la non amélioration clinique, un mois après le traitement d'induction.

L'alternative en cas d'échec ou d'échappement au traitement par l'un ou l'autre des anti-TNF α comprend :

- un doublement de doses administrées pour l'infliximab.
- un rapprochement de l'intervalle des perfusions ou des injections.
- ou un changement d'anti-TNF α .
- un recours à la chirurgie.

Tableau VII : tableau récapitulatif des données des différents patients.

Nom	Age au DC	Sexe	DC	Début De la maladie	Symptomatologie Digestive	Signes extra-digestifs
B.K	28 ans	F	MC	2008	-douleurs abdominales -vomissements -selles glaireuse	non
A.A	38 ans	M	MC	2010	-dysphagie -diarrhée -rectorragie	non
M.N	43 ans	F	MC	2007	-diarrhée -Σd dysentérique -Σd de koening	-arthralgie -ostéoporose -ostéopénie
B.S	20 ans	F	MC	2004	-diarrhée glaireuse -douleurs abdominales -Σd dysentérique	-arthralgie -uvéïte -érythème noueux
G.M	24 ans	F	MC	2003	-douleurs abdominales -rectorragie	-arthralgie -Σd sec oculaire -ostéopénie
O.A	35 ans	F	MC	2007	-diarrhée glairo-sanglante	non
A.A	21 ans	M	MC	2007	-douleurs abdominales -rectorragie -fécalurie -diarrhée	-arthralgie
A.Y	23 ans	F	MC	2003	-diarrhée glairo-sanglante	-arthralgie -ostéopénie
H.H	45 ans	M	RCH	2001	-douleurs abdominales -diarrhée glairo-sanglante	-arthralgie -sacro-illite bilatérale
H.N	57 ans	F	RCH	2009	-douleurs abdominales -diarrhée glairo-sanglante	non
H.S	15 ans	F	CAG	2007	-douleurs abdominales -diarrhée -Σd dysentérique	non
H.F	19 ans	F	MC	2008	-diarrhée -douleurs abdominales -Σd dysentérique	-arthralgie -aphtes vaginaux
S.I	34 ans	F	RCH	2010	-douleurs abdominales -diarrhée glairo-sanglante -Σd dysentérique	-arthralgie
M.H	41 ans	M	MC	2008	-diarrhée -rectorragie -Σd dysentérique	-arthralgie
N.K	32 ans	F	MC	2001	-diarrhée glairo-sanglante -douleurs abdominales -Σd dysentérique	-arthralgie -Σd sec oculaire et buccal
AZS	41 ans	M	CAG	2010	-diarrhée glairo-sanglante	non
O.A	25 ans	F	MC	2011	-douleurs abdominales -diarrhée -rectorragie	-thrombose veineuse
M.R	54 ans	F	MC	2010	-diarrhée glairo-sanglante -douleurs abdominales	-ostéopénie
B.M	42ans	M	MC	2005	-diarrhée -Σd dysentérique	-arthralgie -ostéopénie
CM	22 ans	F	CAG	2010	-douleurs abdominale -diarrhée glairo-sanglante -Σd rectal	non

Nom	Coloscopie+FOGD	Imagerie	Biologie	Topographie	DC de sévérité	complications
B.K	Iléite terminale	-TDM abdominale : Epaississement de la DAI -entéro-IRM : Epaississement pariétal actif de la paroi coecale	-Σd inflammatoire -anémie à 8g/dl - hypoalbuminémie à 34g/dl	iléocoecale	CDAI=350	non
A.A	Sténose de la DAI FOGD : 2 larges plaques ulcéreuses oesophagiennes	IRM pelvienne : Abcès de la FID	-Σd inflammatoire -anémie à 10g/dl - hypoalbuminémie à 22g/l	Iléale et gastrique	CDAI =450	Fistule entéro-cutané
M.N	DAI sténosée, muqueuse colique normale	Entéro-IRM : Iléite terminale IRM pelvienne + fistulographie : Ont objectivé une fistule recto-vaginale+FAV	-Σd de malabsorption -anémie à 9g/dl -Σd inflammatoire important	Iléale+LAp	CDAI=425	Fistule recto-vaginale
B.S	atteinte diffuse et continue de la muqueuse iléale sous forme d'érythème congestif.	TDM AP : épaississement de la DAI	-Σd inflammatoire - hypoalbuminémie à 16g/l -anémie à 9.3g/dl	Crohn Iléocolique + ano-périnéale	CDAI=400	Fistule ano-périnéale
G.M	colite distale +sténose colique. Côlon tubulé et rétréci avec des ulcérations creusantes longitudinales	TDM AP : épaississement du rectum au côlon gauche Entéro-IRM : à objectivé une sténose anale	-Σd inflammatoire - hypoalbuminémie à 20g/l -anémie à 8g/d	Crohn en Colite distale +ano-périnéale	CDAI=525	Sténose colique +fistule anale

Nom	Coloscopie	imagerie	biologie	topographie	DC de sévérité	complications
O.A	Sténose fistulisée de la marge anale	TDM AP : à objectivé une fistule borgne IRM AP : à objectivé une sténose du côlon transverse +trajet fistuleux extra sphinctérien	-Σd inflammatoire -anémie à 7.8g/dl - hypoalbuminémie à 16g/l	Crohn Ano-périnéale	CDAI=550	Sténose+fistule anale
A.A	atteinte diffuse et continue de la muqueuse iléale	-TDM AP : épaissement pariétal de l'iléon -entéro-IRM : épaissement de la DAI jusqu'à la jonction iléocoecale.+fistule entérovésicale	-Σd inflammatoire - hypoalbuminémie à 19g/l	Crohn iléocolique	CDAI=485	Fistule entérovésicale
A.Y	Lésions aphtoïdes et serpigneuses de la muqueuse colique et iléite ulcérée	Entéro-IRM : Aspects inflammatoire de la DAI IRM pelvienne + fistulographie : Ont objectivé une fistule recto-vaginale	-Σd inflammatoire -anémie à 9.9g/dl - hypoalbuminémie à 22g/l	Crohn iléocoecale et anopérinéale	CDAI=430	Fistule rectovaginale
H.H	colite ulcéreuse avec sténose du sigmoïde	Entéro-IRM : à objectivé un aspect inflammatoire de la DAI	-Σd inflammatoire -anémie à 9g/dl - hypoalbuminémie à 18g/l	Pancolite	Poussée sévère	non
H.N	muqueuse anale congestive avec présence d'ulcérations profondes sans intervalle de muqueuse saine	Entéro-IRM : aspect inflammatoire de la DAI	-Σd inflammatoire -anémie à 10g/dl - hypoalbuminémie à 22g/l	pancolite	CAG en Poussée sévère	non

Nom	coloscopie	imagerie	biologie	topographie	DC de sévérité	complications
H.S	colite ulcéreuse avec sténose au niveau de l'iléon	TDM AP : épaissement pariétal de l'iléon	-Σd inflammatoire -Hypoalbuminémie à 24.4g/l -anémie à 8.2g/dl	pancolite	CAG en poussée sévère	Sténose iléo-anale +fissure anale
H.F	aspect de pseudopolypes multiples de taille variables de 1 à 4 cm, pédiculés, ulcérés en surface occupant tout le cadran colique	TDM AP : à objectivé un abcès pelvien avec distension grêlique IRM AP : à objectivé une fistule recto vaginale	-Σd inflammatoire -anémie à 10.2g/dl -hypoalbuminémie à 26.7g/l	pancolite	CDAI=330	Fistule ano-périnéale +fistule recto-vaginale
S.I	présence d'une muqueuse oedématiée ulcérée et hémorragique		-Σd inflammatoire -anémie à 9.8g/dl	RCH en colite distale	Poussée modérée à sévère	non
M.H	colite ulcérate et pétéchiale avec des pseudopolypes polypoïdes	IRM AP : à objectivé une fistule para-anale droite +épaississement du rectosigmoïde	-Σd inflammatoire -anémie à 10g/dl	pancolite	CDAI=350	Fistule ano-périnéale
N.K	fissure anale antérieure avec présence d'hémorroïdes internes et pseudo polypes inflammatoires	Entéro-IRM : épaissement pariétal circonférentiel de la jonction recto sigmoïdienne au rectum	-Σd inflammatoire -anémie à 9.4g/dl -hypoalbuminémie à 20g/l	Colite distale +ano périnéale	CDAI=380	Fistule anale +abcès anale

Nom	Coloscopie	Imagerie	Biologie	Topographie	DC de sévérité	Complications
AZS	présence d'une muqueuse oedématiée et ulcérée et hémorragique	Entéro-IRM : épaississement pariétal de la jonction recto sigmoïdienne au rectum	-Σd inflammatoire -anémie à 10g/dl	pancolite	CAG en poussée sévère	non
O.A	colite anastomotique TOGD :à objectivé une fistule coloduodénale et une fistule iléo cutané	Entéro-IRM :à montré une épaississement modéré des anses grêliques et un épanchement liquidien péritonéale de moyenne abondance	-Σd inflammatoire -anémie à 8.4 g/dl - hypoalbuminémie à 12g/l	Crohn iléale Et fistulisant	CDAI=520	Fistule entéro-cutané et duodéno colique
M.K	pancolite ulcérée	Entéro IRM et IRM pelvienne : normale	-Σd inflammatoire -anémie à 10g/dl	pancolite	CDAI=350	Fistule anale
B.M	Colite étendue	Entéro-IRM : abcès anale	-Σd inflammatoire -anémie à 9g/dl	pancolite	CDAI=370	Fistule anale
C.M	muqueuse granité oedématiée et hémorragique avec présence d'ulcération profonde en puits	TDM AP : épanchement latéro pelvien droit Entéro IRM : normale	-Σd inflammatoire -anémie à 7.2g/dl - hypoalbuminémie à 16g/l	pancolite	CAG en poussée sévère	non

N om	TTT conventionnel	ANTI-TNF	Cures	indications	Effets indésirables	évolution
B.K	-5ASA -corticoïde -Azathioprine	Infliximab 5mg/kg	3	Crhon iléocoecale réfractaire	non	Succès : -rémission clinique -cicatrisation muqueuse
A.A	-corticoïdes -Azathioprine -Antibiotique	Infliximab 5mg/kg	5	Crohn corticodépendant réfractaire	non	Echec apparition des complications : décès
M.N	-corticoïdes -Azathioprine	Infliximab Doublé la dose à S38	12	Crohn fistulisant réfractaire	Rash cutané	Réponse partielle : suite intermittent de la fistule
B.S	-corticoïde -Azathioprine	Infliximab 5mg/kg	9	Crohn fistulisant réfractaire	non	Succès : -rémission clinique -cicatrisation muqueuse -cicatrisation de la fistule
G.M	-5 ASA -corticoïde -Azathioprine	Infliximab 5mg/kg	9	Crohn fistulisant réfractaire	non	Succès : -rémission clinique -cicatrisation muqueuse -cicatrisation de la fistule
O.A	-5ASA -corticoïde -Azathioprine	Infliximab 5mg/kg	9	Crohn fistulisant	non	Succès : -rémission clinique -cicatrisation muqueuse -cicatrisation de la fistule
A.A	-5ASA -corticoïde -Azathioprine	Infliximab 5mg/kg	6	Crohn fistulisant	Rash cutané	Succès : -rémission clinique -cicatrisation muqueuse -cicatrisation de la fistule
A.Y	-5ASA -corticoïde -Azathioprine -Antibiotique	Infliximab 5mg/kg	3	Crohn fistulisant	non	Evolution favorable
HH	-5ASA -corticoïde	Infliximab 5mg/kg	3	RCH résistant aux traitements conventionnels	non	Evolution favorable
H.N	-5ASA -corticoïde -Azathioprine	Infliximab 5mg/kg	3	RCH corticodépendante	non	Succès :entretien par Azathioprine

Nom	TTT conventionnel	ANTI-TNF	Cures	Indications	Effets indésirables	Evolution
H.S	-corticoïde -Azathioprine	infliximab	6	CAG réfractaire	non	échec
H.F	-5ASA -corticoïde -Azathioprine	infliximab	15	Crohn fistulisant	pyélonéphrite	Succès : -rémission clinique -cicatrisation muqueuse -cicatrisation de la fistule
S.I	-5ASA -corticoïde -Azathioprine	infliximab	7	RCH corticodépendante	non	Succès : -rémission clinique -cicatrisation muqueuse
M.H	-5ASA -corticoïde -Azathioprine	Adalimumab	15	Crohn fistulisant	non	Succès : -rémission clinique -cicatrisation muqueuse -cicatrisation de la fistule
N.K	-5ASA -Azathioprine	Adalimumab	13	Crohn fistulisant	non	Echec : -absence de fermeture de la fistule
AZS	-5ASA -corticoïde -Azathioprine	infliximab	8	CAG	non	Succès : -rémission clinique -cicatrisation muqueuse
O.A	-Azathioprine	infliximab	4	Crohn fistulisant	non	Echec= décès
M.R	-5ASA -corticoïde -Azathioprine	Adalimumab	6	Crohn fistulisant	non	Succès : -rémission clinique -cicatrisation muqueuse
C.M	-corticoïde -Azathioprine -Antibiotique	infliximab	10	RCH réfractaire	Infection pulmonaire non tuberculose	Succès : -rémission clinique -cicatrisation muqueuse



Résultats



I. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS

A. NOMBRE DE PATIENTS

Entre janvier 2010 et avril 2012, 154 patients ont présenté une maladie inflammatoire chronique de l'intestin retenus sur des critères cliniques, biologiques, morphologiques, histologiques, et pris en charge au service de gastroentérologie I de l'HMIMV. 34 patients avaient une indication de traitement par biothérapie. Mais, seul 20 patients ont pu être traités par biothérapie (soit 12.98%) dont 14 patients atteints de maladie de Crohn et 6 patients atteints de rectocolite hémorragique.

B. AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

Dans notre série, la moyenne d'âge au moment du diagnostic des patients atteints de MICI sous biothérapie, était de 33 ans avec des extrêmes allant de 15 à 57 ans.

La moyenne d'âge dans la maladie de Crohn, était de 32 ans avec des extrêmes allant de 19 à 54 ans, et dans la rectocolite hémorragique cette moyenne d'âge était de 36 ans avec des extrêmes allant de 15 à 57 ans.

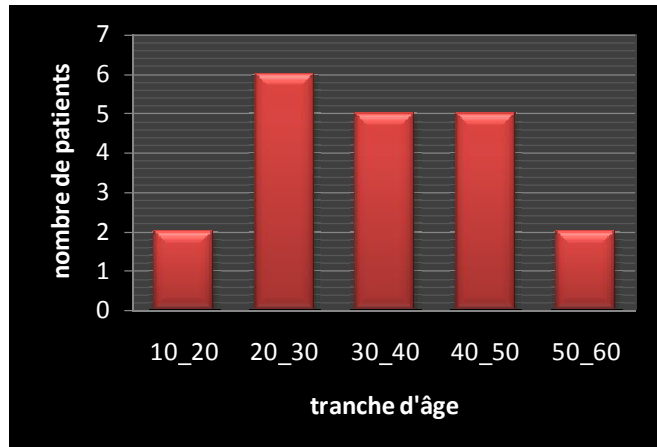


Figure XVI : répartition des patients selon la tranche d'âge

C. SEXE

Notre travail a porté sur 20 patients dont 6 de sexe masculin (soit 30%) et 14 de sexe féminin (soit 70%). Avec un sex-ratio de 2.3 en faveur des femmes.

Dans la maladie de Crohn, le nombre de femme était de 10 (soit 71.43%), contre 4 hommes (soit 28.57%). A l'inverse dans la rectocolite hémorragique le nombre de femmes est de 4 (soit 66.67%), contre 2 hommes soit (33.33%)

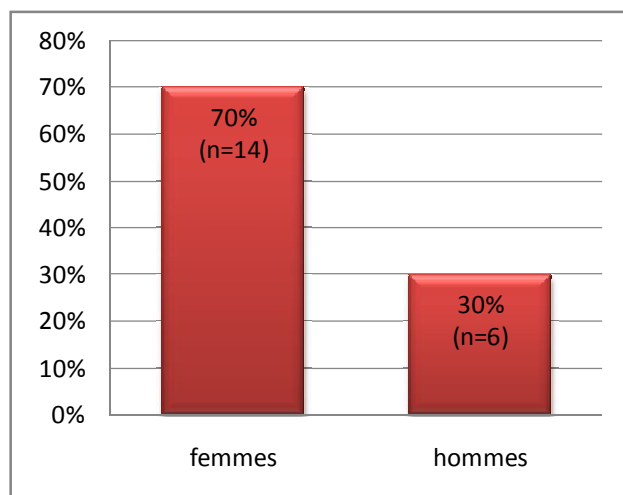


Figure XVII : répartition des patients atteints de MICI en fonction du sexe

D. ANCIENNETE DE LA PATHOLOGIE

La durée d'évolution de la pathologie est calculée entre la date du diagnostic et avril 2012.

Elle est de 5 ans en moyenne pour l'ensemble des patients atteints de MICI, avec des extrêmes allant de 1an à 11 ans.

La durée d'évolution de la pathologie inférieure à 6 mois est considérée comme récent et supérieure à 6 mois est considérée comme ancien. Tous nos patients ont une pathologie ancienne.

E. ANTECEDENTS FAMILIAUX DE MICI

Dans notre série un seul cas de maladie de Crohn familiale est rapporté (5%).

F. EXPOSITION AU TABAC

Tableau VIII : antécédents d'exposition au tabac des patients atteints de MICI sous biothérapie

1 patient (5%) : toujours en cours
3 patients (15%) : sevré
16 patients (75%) : jamais consommé

G. MANIFESTATIONS CLINIQUES

La symptomatologie clinique digestive comprend : diarrhée, douleurs abdominale, rectorragie, syndrome dysentérique.

Au cours de l'étude aucun cas de dysplasie digestive, ni de cancer digestive n'ont été rapporté (voir tableau IX).

Tableau IX : manifestations cliniques et complications dans notre série

cliniques +complications	nombre de patients
symptomatologie clinique digestive	20 (100%)
manifestations ano-périnéales	9 (45%)
colite aigue grave	3 (15%)
abcès	3 (15%)
syndrome de malabsorption sévère	1 (5%)

Les manifestations extra-digestives sont présentent chez 13 patients (soit 65%) atteints de MICI et traités par biothérapie, dont 10 patients atteints de maladie de Crohn et 2 patients atteints de RCH. Les plus fréquemment retrouvées sont, les manifestations ostéoarticulaires, et cutanéomuqueuses (voir tableau IX).

Tableau X : différentes manifestations extra-digestives dans notre séries

Manifestations digestives	extra- Nombre patients	de
arthralgies	13	
Ostéopénie et/ou ostéoporose	5	
Syndrome sec	2	
uvéite	1	
sacro-iliite	1	
Thrombose veineuse	1	
Erythème noueux	1	

N.B : Dans ce tableau les patients présentent deux ou trois manifestations associées

Les données de l'examen proctologique de nos patients sont représentées sur le tableau suivant :

Examen proctologique	cas
Orifice fistuleux	2
Périnée poly ulcéreux	1
Double fistule anale	3
Pseudo marisque + ulcération anale	2
Sténose anale	2

H. DONNEES BIOLOGIQUES

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan biologique pour évaluer le retentissement.

Tableau XI : données biologiques de notre série.

Données biologiques	Nombres de patients	pourcentages
Syndrome inflammatoire	20	100%
Syndrome anémique	19	95%
Hypo albuminémie	18	90%

I. BILAN MORPHOLOGIQUE

a. ENDOSCOPIE

La coloscopie à été réalisée chez tous nos patients sauf chez deux cas qui présentaient une sténose anale.

Tableau XII : Données endoscopiques des différents patients de notre série

Données endoscopiques	Nombre de cas
Iléite ulcérée	5
CAG avec critère de sévérité endoscopique	3
Colite segmentaire	1
Rectocolite distale	2

b. IMAGERIE

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan morphologique

Tableau XIII : données de l'imagerie de nos patients

TDM	cas	IRMAP	cas	Entéro-IRM (+/-diffusion)	CAS
- Epaississement	5	- Absès	1	-Epaississement	5
-Fistule	1	-FRV	1	-Iléite terminale	1
-Absès	1	-sténose colique	1	-Sténose inflammatoire	1
		-fistule borgne	1	-sténose anale	1
				-abcès	1

c. TOPOGRAPHIE

Au terme de ce bilan morphologique nous avons établi la topographie des différents patients.

Tableau XI : topographie des lésions des différents patients de notre série

Topographie des lésions	Nombre de patients
anopérinéales	9 (45%)
pancolite	9 (45%)
Colite distale	3 (15%)
Iléo-caecale	2(10%)
Iléo-colique	2 (10%)
Iléale	2(10%)
Iléale + oesophagienne	1(5%)

N.B : dans ce tableau les patients ont une ou deux localisations associées.

J. Evaluation de la sévérité

Dans notre série tous les patients étaient en poussée sévère. Cette poussée a été évaluée dans la rectocolite avec la classification de true love et Witt. Et dans la maladie de Crohn avec l'indice de Best variant entre 330 et 550 chez nos patients.

II. TRAITEMENTS ANTERIEURS

a. MEDICAL

L'étude des dossiers de patients a permis de mettre en évidence qu'au moins 70% des patients (soit n=14) ont été traités par des dérivés salicylés. Une antibiothérapie dans le cadre de la pathologie digestive avait été proposée à 30% des patients (n=6). Quasiment tous les patients soit 90% (n=18) ont reçu des corticoïdes. Un nombre important de patients soit 95% (n=19) a bénéficié d'un traitement par immunosuppresseurs de type azathioprine (2 à 2.5 mg/kg)/6 mercaptopurine (1 à 1.5 mg/kg).

.durée moyenne était de 2 ans

.échec après 3 à 6 mois de traitement.

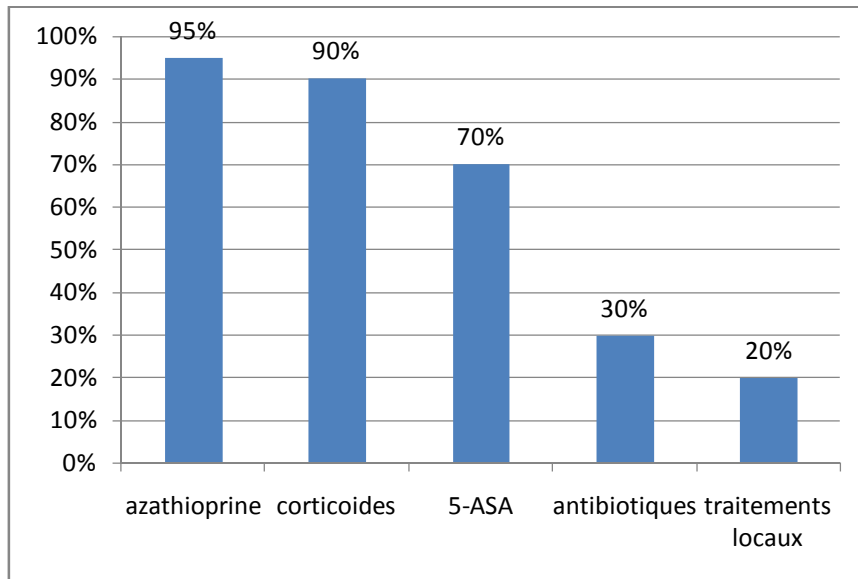


Figure XVIII : différents traitements suivis avant l'introduction des biothérapies

b. CHIRURGICAL

Dans notre série 9 patients ont eu un traitement chirurgical antérieur.

➤ Manifestations anopérinéales :

- La mise à plat des fistules avec mise en place d'un séton chez 5 cas (5%)
- L'incision avec curetage d'abcès chez 2 cas (20%)

➤ Résection iléo-coecale chez 2 cas (5%)

➤ Colectomie sub-totale chez 2 cas (5%)

III. TRAITEMENTS PAR BIOTHERAPIES

1. INDICATIONS

Dans notre série les biothérapies ont été prescrit chez les patients atteints de :

-Maladie de Crohn (14 patients) dont 11 patients traités par infliximab et 3 patients traités par l'adalimumab:

Dont 12 cas (60%) de maladie de Crohn fistulisante :

- Maladie de Crohn anopérinéales 9 cas. Dont 3 cas ont été traités par l'adalimumab et les 6 autres cas par l'infliximab.

- Maladie de Crohn iléale compliquée de fistule entéro-vésicale 1 cas.
- Maladie de Crohn iléale compliquée de fistule entéro-cutanée et duodéno-colique 1 cas.
- Maladie de Crohn iléale compliquée de fistule recto-vaginale.

Et Maladie de Crohn colique réfractaire aux traitements conventionnels 2 cas (10%).

- Rectocolite hémorragique (6 patients) :

- Colite aiguë grave 3 cas (15%).
- Rectocolite hémorragique en échec aux traitements conventionnel (cortico-résistance, corticodépendance, et échec à l'azathioprine) 3 cas (15%), dont 1 cas associé aux manifestations articulaires destructrices.

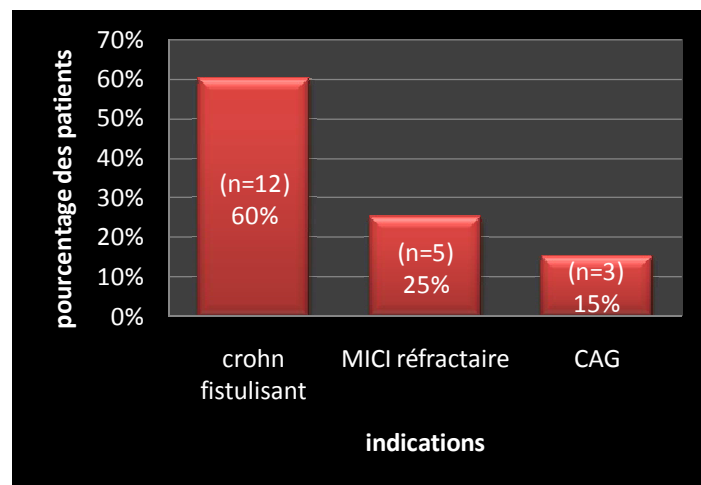


Figure XIX : différentes indications des biothérapies

2. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

Un bilan pré-thérapeutique a été demandé chez tous nos patients. Et il n'y'avait aucune contre-indication à l'administration des anti-TNF α

3. TYPES D'ANTI-TNF α ADMINISTRES

Dans notre série 17 patients ont été traités par infliximab soit 85%. A la dose de 5 mg/kg à la semaine 0,2,6 ; puis toutes les huit semaines. Le nombre moyen de perfusion

pour l'ensemble des patients était de 6.74 avec des extrêmes allant de 3 à 15. La durée moyenne de prise était de 9.35 mois (2 à 20 mois).

3 patients ont été traités, par adalimumab soit 15%. A la dose de 80mg (dose d'attaque), puis 40 mg toutes les deux semaines. Le nombre moyen d'injection était de 11.33 avec des extrêmes allant de 6 à 15. La durée moyenne de prise était de 5.33 mois avec des extrêmes allant de 2 à 8 mois.

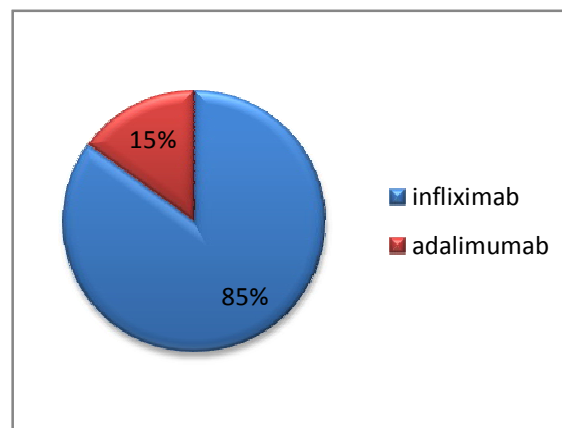


Figure XX : répartition selon l'anti-TNFα utilisé

4. TRAITEMENT D'INDUCTION

Les 20 patients de notre série atteints de maladie de Crohn ou RCH réfractaire aux traitements conventionnels, ont bénéficié d'un traitement d'induction correspondant à 3 perfusions réalisées successivement aux semaines S0, S2 et S6 pour l'infliximab à la dose de 5 mg/kg et 2 injections d'adalimumab à J0 (80mg) et J15 (40mg).

Parmi ces 20 patients :

➤ Les 17 patients (soit 85%) sous infliximab ont reçus un schéma d'induction complet comprenant 3 perfusions d'infliximab aux semaines S0, S2 et S6, et les 3 patients sous adalimumab ont reçus les 2 injections à J0 et J15.

Evaluation de la réponse du traitement d'induction

Les 20 patients atteints de MICI ont bien répondu au traitement d'induction, après une évaluation clinico-biologique, le score de Best pour la MC et le True Love pour la RCH, deux semaines après la fin de la sixième semaine (S6).

- Un patient (soit 5%) naïf à l'imurel et cortico-dépendant était en rémission clinique ce qui a conduit à l'arrêt de l'infliximab. Le traitement d'entretien a été assuré par l'azathioprine.
- Chez 16 patients (soit 80%), le traitement d'induction par biothérapie a induit, une amélioration des symptômes cliniques, avec cicatrisation muqueuse, une régression des lésions morphologiques, sevrage en corticoïde et une diminution du score de best <150 dans la maladie de Crohn.
- 3 patients (soit 15%) ont eu une amélioration clinique partielle durant le traitement d'induction, ce qui a conduit à un doublement de dose pour l'infliximab.

5. TRAITEMENT D'ENTRETIEN

A la date de la fin de notre étude de 20 patients, seuls 15 patients (soit 75%), ont bénéficié d'un traitement d'entretien, les 5 autres patients (soit 25%) n'ayant reçu que le traitement d'induction.

- 12 patients soit 80% ont été traités par l'infliximab et 3 patients soit 20% ont été traités par l'adalimumab.
- Parmi les patients traités par ce schéma d'entretien, 11 patients étaient atteints d'une maladie de Crohn soit 73.33% et 4 patients étaient atteints de rectocolite hémorragique soit 26.67%.
- Le nombre moyen de perfusions par patients pour l'infliximab était de 8.33 (avec des extrêmes allant de 4 à 15), et pour l'adalimumab le nombre moyen de perfusion était de 11.33 (6 à 15).

Evaluation de la réponse au traitement d'entretien par biothérapie

Parmi les 15 patients (atteints de MICI réfractaire aux traitements conventionnels) sous traitement d'entretien:

- 10 patients soit 66.67% dont (8 patients sous infliximab et 2 patients sous adalimumab) ont eu une évolution favorable, avec un sevrage en corticoïdes chez les patients cortico-dépendants, une cicatrisation muqueuse, une

cicatrisation des fistules, un maintien de la rémission clinique avec un CDAI < à 150 dans la maladie de Crohn. Parmi ces 10 patients, 7 patients avaient la MC et 3 patients avaient la RCH.

- 1 patient (sous infliximab) soit 6.67%, a eu une réponse partielle, avec une cicatrisation incomplète des fistules, on note une diminution du débit des fistules sans tarissement complet.
- 4 patients soit 26.66% (dont 3 sous infliximab et 1 sous adalimumab), ont eu évolution défavorable avec absence de cicatrisation des lésions fistulisantes, apparition des complications chez 3 patients (sténose iléo-anale, abcès,) ayant nécessité un recours à la chirurgie. Le nombre moyen de perfusion par patients en échecs était de 7 (4 à 13).

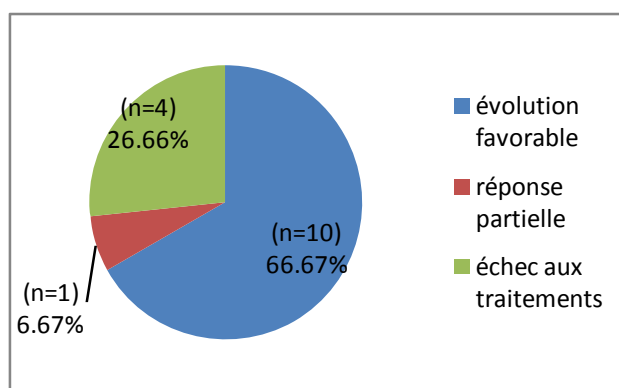


Figure XXI : Répartition des patients en fonction de la réponse au traitement d'entretien

6. TOLERANCE ET EFFETS SECONDAIRES

La notification des effets indésirables a été faite d'après l'étude des dossiers. 4 patients dans notre série ont présenté des effets secondaires minimes n'ayant pas nécessité l'arrêt du traitement. Nous avons noté :

- Des manifestations immuno-allergiques à type de rash cutané chez 2 patients.
- Des complications infectieuses chez 2 patients : une infection pulmonaire non tuberculeuse et une pyélonéphrite.

7. ECHAPPEMENT AU TRAITEMENT

1. MODIFICATION DU SCHEMA D'ADMINISTRATION

Chez nos 20 patients atteints de MICI (RCH +MC) en traitement d'induction qu'en traitement d'entretien : **une optimisation du traitement** a été nécessaire chez 4 patients :

- Une augmentation de la posologie de l'infliximab à 10mg/kg a été nécessaire chez 3 patients (soit 15%) (atteints de RCH pour 2 patients et MC pour 1 patient) à la semaine S6.
- Un raccourcissement de l'intervalle d'administration a été observé chez un patient (soit 5%) atteint de MC fistulisante devant la non cicatrisation de la fistule. Cet intervalle a été ramené à toute les 4 semaines pour l'infliximab et ce à partir de la 6^e perfusion.

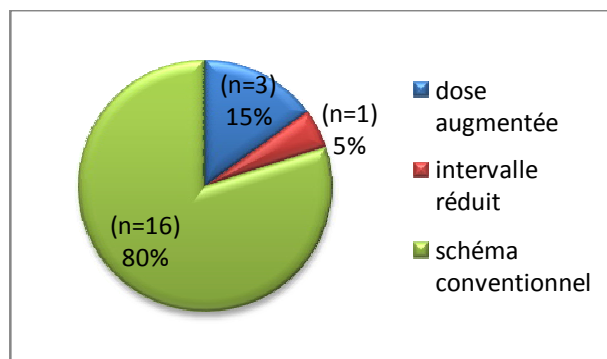


Figure XXII : Récapitulatif des différents schémas d'administration des patients atteints de MICI

a. Evaluation de la modification du schéma d'administration

Pour les 4 patients (soit 20%) atteints de MICI dont le schéma a dû être modifié :

- Chez les 3 patients ayant bénéficié d'un doublement de la posologie d'infliximab
 - 1 patient a eu une évolution favorable avec une rémission clinique, une cicatrisation muqueuse.
 - 1 patient a eu une réponse partielle, avec une cicatrisation incomplète des fistules, on note une diminution du débit des fistules avec un suintement intermittent, sans tarissement complet.

- 1 patient a eu une évolution défavorable, avec apparition des complications ayant nécessité une intervention chirurgicale.

➤ Chez le patient ayant nécessité un raccourcissement de l'intervalle d'administration, il y'a eu une évolution favorable on note une rémission clinique avec un CDAI<150, avec cicatrisation muqueuse et une cicatrisation de la fistule.

2. SWITCH D'ANTI-TNF α

- Dans notre série de 20 patients le Switch par l'infliximab a été proposé chez 1 patients atteint de maladie de Crohn fistulissante, ayant répondu préalablement à l'adalimumab, présentant secondairement une aggravation clinique avec réouverture de la fistule.

-Le nombre de cure d'adalimumab administré avant le Switch était de 13.

8. RECOURS A LA CHIRURGIE

Dans notre série de 20 patients. 3 patients (soit 15%) ont eu recours à la chirurgie durant le traitement par infliximab. Pour ces 3 patients une résection intestinale (pour fistule entéro-cutané et duodéno-colique) a été nécessaire chez 2 patients et une colectomie totale avec anastomose iléo-anale chez 1 patient.

Dans notre série on note 2 décès post-chirurgie :

- Décès après une résection intestinale avec anastomose iléo-anale compliqué d'une péritonite avec lâchage anastomotique et décès dans un tableau de choc septique.



Discussion



I. POPULATION ETUDIEE

A. AGE ET SEXE

Les MICI sont des pathologies touchant les sujets jeunes, avec un pic de fréquence entre 20 et 30 ans pour la MC et 30-40 ans pour la RCH. Cependant ces affections peuvent se manifester à tous les âges. Elles affectent les deux sexes, mais la MC est plus fréquente chez la femme que chez l'homme, avec un sexe ratio de 1,3. Alors que la RCH est plus fréquente chez l'homme avec un sexe ratio de 0.8. **[1-2-36]**

Dans notre série l'âge, moyen des patients atteints de MC est de 32 ans, dans la RCH l'âge moyen est de 36 ans. Les extrêmes varient de 19 à 54 ans pour la MC, et de 15 à 57 ans pour la RCH, ces extrêmes traduisent le fait que les MICI peuvent se manifester à tout âge. Le pic de fréquence des MICI en générale dans notre étude se situe entre 20 et 30 ans. Ce pic de fréquence dans la MC se situe entre 20 et 30 ans, et dans la RCH se pic varie entre 40 et 50 ans. Le sexe ratio de l'étude est en faveur des femmes dans la maladie de Crohn comme dans la RCH. Ces résultats sont semblables aux données de la littérature à l'exception du pic de fréquence de la RCH et de sa prédominance chez les femmes, cela peut s'expliquer par le faible nombre de patients atteints de RCH dans notre série.

B. ANTECEDENTS [1-2-4]

Les MICI ne sont pas des pathologies héréditaires au sens propre, mais il existe une agrégation familiale. La fréquence des formes familiales des MICI varie de 5 à 20% selon les études. Elles sont d'autant plus fréquentes lorsque la maladie débute à un âge précoce. **[4]**

Dans notre série nous avons noté un seul cas de MC familial.

Dans la MC, il existe un risque plus élevé d'apparition ou de rechute de la maladie chez les fumeurs actifs. A l'opposé, le tabac a plutôt démontré un effet protecteur sur la survenue et le risque de rechute de la RCH. **[1-2-4]** La notion de tabagisme est retrouvée chez 3 de nos patients (soit 21.43%) atteints de MC, et chez un patient (soit 16.67%) atteint de RCH.

C. ATTEINTES EXTRA-DIGESTIVES [2-31-69]

Les MICI ne sont pas des maladies purement digestives. Elles sont fréquemment associées à des atteintes extra-intestinales. Elles sont dominées par les atteintes ostéoarticulaires, cutanées oculaires et hépatiques. On retrouve notamment quelques rares cas de thrombose veineuse, d'atteinte pulmonaire. Elles se voient surtout lors des poussées évolutives, mais peuvent être révélatrice de la maladie. Leur fréquence varie selon les séries entre 20 et 40%. [2-31-69]

Au cours de notre étude les manifestations extra-digestives concernent 13 patients (soit 65%) atteints de MICI sous biothérapies, avec une prédominance ostéoarticulaire et cutanée. Cependant le type de manifestations retrouvées au cours de l'étude est comparable à la littérature.

D. TRAITEMENT ANTERIEUR AUX ANTI-TNF α [70]

En amont de l'introduction des anti-TNF α , les patients ont bénéficié de nombreux traitements médicaux. En effet, dans la RCH, 83.33% des patients ont reçu les dérivés salicylés contre 64.29% dans la MC, 100% ont reçu les corticoïdes contre 85.71% dans la MC, et 83.33% ont reçu de l'azathioprine contre 100% dans la MC.

D'une manière générale, les patients de notre série ont bénéficié d'une stratégie de traitement step-up qui consiste tout d'abord par l'introduction des dérivés salicylés, puis par une corticothérapie dans un second temps. En cas de rechute, une seconde ligne de corticoïde est proposée et un immunosuppresseur de type azathioprine est associé. Enfin, en cas d'échec de l'azathioprine, jugé par la persistance d'une activité clinique après 3 à 6 mois à dose optimale (2 à 2.5mg/kg) de traitement, un schéma d'induction par biothérapie est prescrit. [70]

II. LES INDICATIONS

1. L'INFLIXIMAB

L'infliximab est indiqué dans le traitement d'induction et d'entretien de la maladie de Crohn luminale et fistulisante réfractaire au traitement médical bien conduit (corticoïde et immunosuppresseur) ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, ainsi que dans la rectocolite hémorragique.

1.1. Dans la maladie de Crohn [54-71-72-73-74]

Ces indications reposent sur les résultats de quatre essais thérapeutiques de grande envergure :

-L'essai de Targan et al a montré un pourcentage de rémission clinique de 48%, quatre semaines après une perfusion d'une dose de 5mg/kg d'infliximab chez des malades en poussées de maladie de Crohn contre 4% dans le groupe placebo. [71]

-L'étude Accent 1 a comparé l'efficacité d'un traitement répétés par infliximab chez des patients atteints de maladie de Crohn active à celui d'un traitement par dose unique. Les patients ont été randomisés en trois groupes et recevaient à S2, S6, puis toutes les huit semaines, un placebo (groupe 1), de l'infliximab à 5mg/kg (groupe2), ou de l'infliximab à 5mg/kg (S2,S6) suivi d'infliximab à 10mg/kg (groupe3). Le pourcentage de malades en rémission clinique à la semaine 30 était de 21% dans le groupe placebo, contre 39% et 45% dans les groupes 5mg/kg et 10mg/kg.

Cette étude a également montré l'intérêt de l'infliximab dans le sevrage en corticoïdes : le pourcentage de malade en rémission et sevrés de corticoïdes à la semaine 54 était de 29% dans les groupes 5mg/kg et 10mg/kg combinés contre 9% dans le groupe placebo. Au bout d'un an de traitement, le nombre de patients en rémission était également significativement plus élevé dans les groupes infliximab que placebo. [54-72]

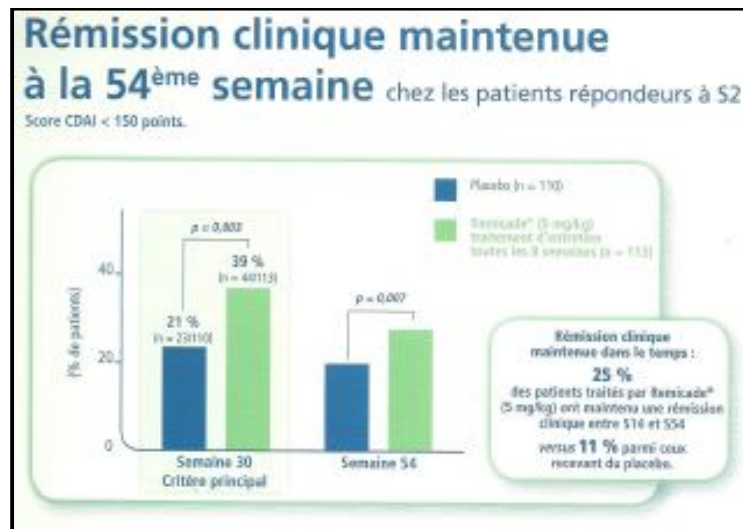


Figure XXIII : Rémission clinique maintenue au cours de l'étude Accent I. [73]

-**L'essai de Present et al** a montré une fermeture complète des fistules enterocutanées ou périnéales chez 46% des patients deux semaines après un traitement de trois injections de 5mg/kg à S0-S2-S6 contre 13% dans le groupe placebo. [74]

-**L'étude Accent 2** a démontré l'efficacité de l'infliximab chez des patients ayant une ou plusieurs fistules anopérinéales en évaluant la rémission à la 54^e semaine, chez des patients recevant de l'infliximab à 5mg/kg ,contre le groupe placebo. Le pourcentage de réponse complète (fermeture des fistules) était de 36% contre 19% pour les patients traités par placebo. Ces études ont également permis de démontrer la supériorité du traitement par perfusions répétées comparativement à des perfusions à la demande. En effet, les perfusions systématiques toutes les huit semaines permettent un recours moins fréquent à la chirurgie, une réduction du nombre de jours d'hospitalisations et une amélioration de la qualité de vie des patients. [54-72-75]



Figure XXIV : Réponse complète observée à long terme au cours de l'étude Accent II. [76]

Dans notre série de 20 patients, l'infliximab a été prescrit chez 11 patients (soit 55%), dont 9 présentaient une maladie de Crohn fistulisante et 2 une maladie de Crohn réfractaire aux traitements conventionnels. Aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines.

1.2. Dans la rectocolite hémorragique [3-53-77]

L'efficacité de l'infliximab dans le traitement d'induction ou d'entretien de la rectocolite hémorragique a été démontrée dans deux études contrôlées versus placebo : ACT 1 et ACT 2.

Les études ACT 1 et ACT 2 ont comparé l'efficacité de l'infliximab à la dose de 5 ou de 10mg/kg, à celle d'un placebo, en perfusion administrée aux semaines 0, 2, 6, puis toutes les huit semaines pendant 54 semaines (ACT1) ou 30 semaines (ACT2). Dans les deux essais, une réponse était observée à la semaine huit chez environ deux patients sur trois, entre 61 et 69% pour les posologies 5 et 10mg/kg versus 29 et 37% sous placebo. Dans les deux essais la probabilité de réponse à la semaine 30 était également supérieure chez les patients ayant reçu de l'infliximab. Dans l'étude ACT 1, une réponse clinique à la 54^e semaine était observée chez 45 et 44% des patients ayant reçu l'infliximab et 20% de ceux ayant reçu le placebo. La cicatrisation de la muqueuse était significativement plus observée chez les patients ayant reçu l'infliximab que ceux ayant reçu le placebo. [3-53-77]

L'efficacité de l'infliximab a été testée chez les patients hospitalisés pour poussée de rectocolite hémorragique modérée à sévère résistante à la corticothérapie. Les taux de colectomie à trois mois était de 29% pour ceux ayant reçu l'infliximab, et de 67% chez ceux ayant reçu le placebo. [3]

L'infliximab a nettement montré son efficacité au cours de la rectocolite hémorragique par rapport au placebo, tant en termes de réponse clinique, rémission clinique, diminution de besoin en corticoïdes et cicatrisation muqueuse. [53]

Dans notre série l'infliximab a été prescrit chez 3 patients atteints de colite aiguë grave et 3 patients atteints de rectocolite hémorragique réfractaire aux traitements conventionnels.

2. L'ADALIMUMAB [54-63-78-79-80]

L'adalimumab est indiqué dans la maladie de Crohn luminale active, sévère chez les patients, ne répondant pas au traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Les premiers essais de l'adalimumab dans la maladie de Crohn ont démontré son efficacité en seconde intention après un échec ou une intolérance à l'infliximab et chez des patients naïfs. Chez 24 patients résistants ou intolérants à l'infliximab, l'administration de 80mg en sous cutané d'adalimumab, puis 40 mg toutes les deux semaines de S2 à S12 permettait d'obtenir après 4 et 12 semaines une réponse clinique chez 41 et 59 % des patients respectivement et une rémission chez 12 et 29 % respectivement. Ces résultats ont été confirmés par l'étude GAIN menée chez 325 patients qui démontre que l'administration d'adalimumab à S0 (160 mg) et S2 (80 mg) permet d'obtenir une réponse et une rémission à la quatrième semaine chez 52 et 21 % des patients respectivement, significativement supérieur au groupe placebo (34 et 7 %, respectivement). [54]

Les essais CLASSIC ont démontré l'efficacité de l'adalimumab en traitement d'attaque (CLASSIC-1) étude randomisée en double aveugle réunissant 299 patients atteints de MC modérée à sévère randomisés pour recevoir une injection sous cutanée d'adalimumab à S0 et à S2 à la dose de 40mg/20mg (groupe 1), 80mg/40mg (groupe 2) ou 80mg/160mg (groupe

3) ou du placebo. Les résultats de cette étude ont montré des taux de rémission à S4 dans le groupe 1, 2 et 3 respectivement à 18%, 24% et 36% vs 12% dans le groupe placebo ($p=0,001$), et d'entretien (CLASSIC-2) pour l'obtention d'une réponse ou d'une rémission au cours de la maladie de Crohn modérée à sévère chez les patients naïfs d'anti-TNF α . [78-79]

Les résultats d'un essai de traitement d'entretien de plus grande envergure (**CHARM**) chez des patients naïfs ou non d'infliximab ont été publiés; tous les patients inclus recevaient de l'adalimumab à S0 (80 mg) et S2 (40 mg), puis étaient randomisés à S4 en trois bras ($n = 778$), placebo, adalimumab toutes les deux semaines, et adalimumab toutes les semaines. À S4, 499 patients (58 %) étaient répondeurs. Le pourcentage de patients en rémission était significativement plus important dans les bras adalimumab toutes les deux semaines et toutes les semaines comparativement au placebo, à S26 (40, 47 et 17 %) et à S56 (36, 41 et 12 %). [80]

Dans notre série l'adalimumab a été prescrit chez 3 patients atteints de maladie de Crohn avec des manifestations anopérinéales.

3. LE CERTOLIZUMAB PEGOL [3-58-81-82-83-84]

Le certolizumab est un anti TNF α humain qui a montré au cours des études antérieures son efficacité dans l'induction de la réponse et le maintien en rémission des patients atteints de MC luminale, en échec des traitements conventionnels. [58-81-82] Début 2009, il est commercialisé aux États-Unis, mais la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européen a abouti à un avis défavorable de l'Agence européenne. L'AMM a été refusée par la Commission européenne en mai 2008. Cependant des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de type nominatives ont été maintenues en France Une méta-analyse publiée par Shao et al en 2009 a rapporté les résultats de 3 essais réunissant 1040 patients atteints de MC et recevant le certolizumab. Cette étude a montré l'efficacité du certolizumab chez ces patients qui recevaient ou non préalablement de l'infliximab. Les études **WELCOME** [82] et **PRECISE 2** [81] ont montré, chez les patients non répondeurs à l'infliximab et traités secondairement par du certolizumab, un taux de réponse ou de rémission à S6 du traitement respectivement à 62,2% et 53,9%. Ces résultats étaient

confirmés par Danese et al [84], qui a pu rattraper grâce au traitement par du certolizumab 52% de patients initialement non répondeurs à l'infliximab. Par ailleurs, les études PRECISE 1 et PRECISE 2, ont suggéré que l'efficacité du certolizumab était moindre dans le groupe naïf par rapport au groupe de patients non répondeurs à l'infliximab (24 vs 40%).

III. L'EFFICACITE DU TRAITEMENT

A. EFFICACITE DU TRAITEMENT PAR L'INFLIXIMAB

1. Rémission clinique

Les études ACCENT 1 et 2 ont montré l'importance de l'infliximab dans le traitement d'induction et le traitement d'entretien de la maladie de Crohn luminale et fistulisante. [52] Les résultats de ces études montrent clairement la supériorité de l'infliximab par rapport au placebo dans ces deux indications. Dans la maladie de Crohn compliquée de fistule, l'infliximab permet la fermeture ou la diminution franche de l'écoulement fistuleux chez plus de deux malades sur trois et sa poursuite en traitement d'entretien chez les répondeurs est associée à une diminution de plus de 50 % des hospitalisations et des gestes chirurgicaux pendant la première année de traitement. [49]

A partir de ces bases de données, de nombreuses études ont été publiées, notamment sur le traitement régulier d'entretien toutes les 8 semaines ou le traitement à la demande. **Rutgeerts et al.[85]** ont montré clairement que les prises régulières d'infliximab apparaissent supérieures au traitement à la demande, en termes de rémission, de qualité de vie, d'épargne en corticothérapie, de cicatrisation muqueuse et en termes de diminution du nombre de résections chirurgicales et d'hospitalisations. **M.B. Sprakes et al. [59]** ont montré dans leur étude monocentrique sur 210 patients que l'infliximab est efficace et bien toléré dans la maladie de Crohn.

Les études ACT1et ACT2 ont montré l'efficacité de l'infliximab dans la colite modérément sévère, réfractaire aux traitements conventionnels. Ces données ont permis d'installer l'infliximab dans l'arsenal thérapeutique de la rectocolite hémorragique. Comme

dans la maladie de Crohn, le traitement par infliximab a été associé à une réduction du risque de chirurgie (colectomie) et d'hospitalisation à un an. [9-86]

L'efficacité de l'infliximab dans la colite grave est moins bien démontrée. Toutefois, dans une étude suédois portant sur 45 rectocolites hémorragiques sévères à modérément sévères, réfractaires à 3-7 jours de traitement par corticoïdes, l'infliximab était supérieur au placebo et permettait de diminuer le risque de colectomie.[87] ; de même que l'étude **Danoise de C.Mortensen et al**, qui a porté sur 56 patients ayant une colite ulcéreuse aigue sévère et réfractaire aux corticoïdes, a montré que le traitement par infliximab chez ces patients est efficace et empêche le risque de colectomie dans 61% des cas.[88]

Les résultats de notre étude confirment l'efficacité de l'infliximab dans le traitement de la maladie de Crohn fistulante et dans la rectocolite hémorragique sévère. Une rémission clinique, avec fermeture du trajet fistuleux était observée chez 75% des patients atteints de MICI. La rémission clinique était établie selon l'indice de best pour la maladie de Crohn et selon la classification de truelove et Witt pour la rectocolite hémorragique.

2. Evaluation du sevrage en corticoïdes

Il a clairement été établi que l'un des bénéfices majeurs d'un traitement par anti TNF α au cours des MICI était la décroissance ou le sevrage en corticoïdes. [72] Les résultats obtenus confirment l'efficacité de l'infliximab pour le sevrage en corticoïdes. La prescription des corticoïdes s'est effondrée au fur et à mesure des perfusions d'infliximab. Dans notre série de 20 patients, 5 patients (soit 25%) étaient cortico-dépendant. Après les trois perfusions selon le schéma S0-S2-S6, tous les patients ont été sevrés.

3. Cicatrisation endoscopique [89]

Il n'existe pas de définition validée de la cicatrisation muqueuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La cicatrisation muqueuse est un objectif important à obtenir. Les choix thérapeutiques doivent la prendre en compte. Cet objectif permet de modifier l'histoire naturelle des MICI en diminuant le nombre de poussées, le recours à un geste chirurgical et en obtenant une amélioration de la qualité de vie de nos patients. Ce but est nécessaire mais non suffisant, notamment dans la MC qui est une maladie transmurale.

-L'infliximab (IFX) a montré son efficacité dans la cicatrisation muqueuse **en cas de MC** dans **l'essai ACCENT 1** tant après un schéma d'induction qu'en entretien. Ainsi à la semaine 10, les taux de cicatrisation muqueuse étaient de 29 % après trois perfusions contre 3 % avec une seule ($p=0,006$). Les taux de cicatrisation muqueuse à la semaine 54 étaient de 44 % sous IFX versus 18% dans le bras placebo ($p=0,041$). Dans **l'essai SONIC** comparant l'intérêt de l'AZA versus IFX ou bithérapie chez des patients ayant une MC et naïfs d'immunosuppresseurs, les taux de cicatrisation muqueuse sous bithérapie étaient plus élevés (43,9 %) que sous monothérapie IFX (30,1 %), elle-même significativement plus élevée que sous AZA seule (16,5 %). [89]

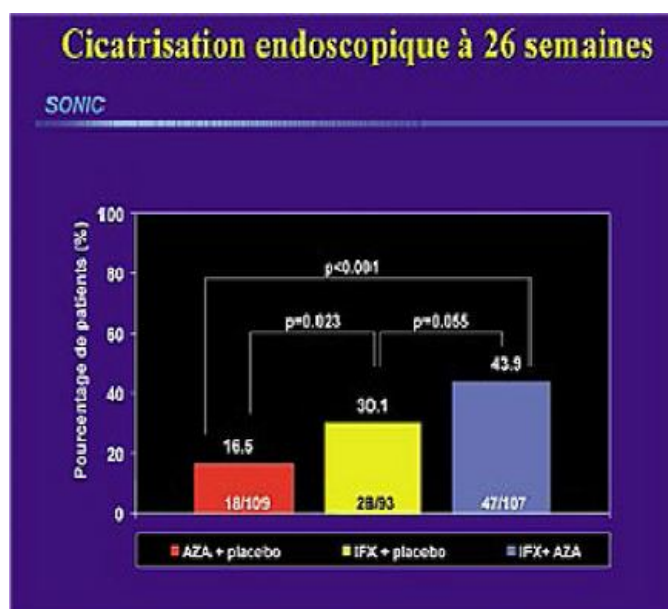


Figure XXV : essai sonic cicatrisation muqueuse endoscopique à 26 semaines.

Au cours de la RCH, l'IFX a montré son efficacité en termes d'obtention de cicatrisation muqueuse et de maintenance de cet objectif au cours des **essais ACT 1 et ACT 2** et ce, par rapport au placebo. Ainsi, les taux de cicatrisation muqueuse à la semaine 8 dans le bras IFX étaient de 62 % et 60,3 % pour ACT 1 et 2 respectivement, versus 33,9 % et 30,9 % dans le bras placebo. Cette cicatrisation muqueuse était maintenue au long cours, puisque les taux de cicatrisation muqueuse dans ACT 1 étaient de 45,5 % à la semaine 54. [89]

Dans notre série 75% des patients atteints de MICI ont eu une cicatrisation muqueuse, ce résultat confirme l'efficacité des biothérapies dans l'obtention de la cicatrisation muqueuse.

A. EFFICACITE DU TRAITEMENT PAR ADALIMUMAB

L'efficacité de l'adalimumab en traitement d'induction et d'entretien de la maladie de Crohn a été évalué par l'étude **CLASSIC 1 [79]** et **Gain [54]**. Ces études ont montré un bénéfice du traitement d'induction par adalimumab, chez des patients naïfs d'anti-TNF α pour l'étude Classic 1 et chez des patients intolérants ou en échec secondaire à l'infliximab pour l'étude Gain. Les études **CHARM [80]** et **CLASSIC 2 [79]**, ont montré l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab pour le maintien de la rémission clinique chez des patients atteints de la maladie de Crohn et ayant répondu au traitement d'induction par adalimumab.

G.Fiorino et al. [90] ont montré à travers leur étude que l'adalimumab est efficace pour maintenir la rémission clinique, endoscopique, et le sevrage en corticoïde dans les formes modérées à sévères de la maladie de Crohn pendant une période de trois ans.

A. Cassinotti et al. [91] montrent à travers leur cas clinique que l'adalimumab peut induire et maintenir non seulement, la rémission clinique mais aussi endoscopique, même chez les patients initialement réfractaire à l'infliximab. L'adalimumab a été introduit en traitement d'induction 80mg à la semaine 0 et 40mg à la semaine 2, suivi de 40mg toutes les deux semaines chez un patient présentant une maladie de Crohn cortico-dépendante ayant présenté une perte de réponse après un an de traitement d'entretien par infliximab.

Au cours de la maladie de Crohn, les fistules anopérinéales sont fréquentes et souvent difficiles à traiter. Il n'y a pas d'essai thérapeutique évaluant spécifiquement l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement des fistules. On dispose Cependant des données de l'essai CHARM, dans lequel l'existence des fistules n'était pas un critère d'exclusion, 30% des patients recevant l'adalimumab ont eu une fermeture complète des fistules, contre 13% du groupe placebo. Le traitement de maintien par adalimumab permettait la fermeture complète des fistules. [3]

Dans notre série l'adalimumab a été efficace tant en rémission clinique qu'en fermeture du trajet fistuleux, chez 2 patients sur 3. Les 3 patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF α .

L'efficacité de l'adalimumab a été aussi rapportée par S.Onali et al. [92] l'adalimumab a été administré chez une patiente présentant une maladie de Crohn compliquée d'une fistule recto vaginale en traitement d'induction (160mg à la semaine 0, et 80mg à la semaine 2), suivi d'un traitement d'entretien (40mg toutes les deux semaines). Ils ont rapporté une rémission clinique après un mois de traitement, une fermeture complète du trajet fistuleux et un sevrage en corticoïde après trois mois de traitement sans rechute pendant trois ans.

IV. ASSOCIATION AUX IMMUNOSUPPRESSEURS [58-93-94]

Les études ont démontré que l'association d'un immunosuppresseur type azathioprine à l'infliximab réduisait significativement la formation d'anticorps anti-infliximab et augmentait significativement le taux sanguin d'infliximab. L'apparition d'anticorps anti-infliximab est associée à un risque accru de réactions à la perfusion et à une réponse clinique de plus courte durée. [58]

L'adalimumab étant un anticorps totalement humain et le certolizumab étant humanisé, ces molécules sont théoriquement moins immunogènes. Cependant, les essais cliniques ont toutes fois démontré que des anticorps anti-adalimumab et anti-certolizumab pouvaient apparaître chez environ 9% des patients traités. Dans la pratique clinique, l'adalimumab et le certolizumab sont généralement prescrits en monothérapie. [58-93]

L'analyse des principaux essais randomisés contre placebo sur l'infliximab dans la maladie de Crohn (essais **ACCENT 1 et 2**) et la dans la rectocolite hémorragique (**essais ACT1 et 2**) a montré que les taux de réponse et de rémission clinique, de fermeture de fistules et d'hospitalisations étaient similaires à un an chez les patients recevant ou non un immunosuppresseur en association à l'infliximab. [58-93]

A l'inverse pour l'infliximab, les résultats récents de **l'étude internationale SONIC** plaident en faveur de l'association anti-TNF α –azathioprine dans le traitement de la maladie

de Crohn. Chez les patients atteints d'une maladie de Crohn modérée à sévère, naïfs de tout traitement immunosuppresseur, l'étude a montré que l'association infliximab-azathioprine était plus efficace que l'infliximab seul pour induire une rémission sans corticoïdes (aux semaines 26 et 50). [93] De plus, la tolérance au traitement était la même dans les deux groupes.

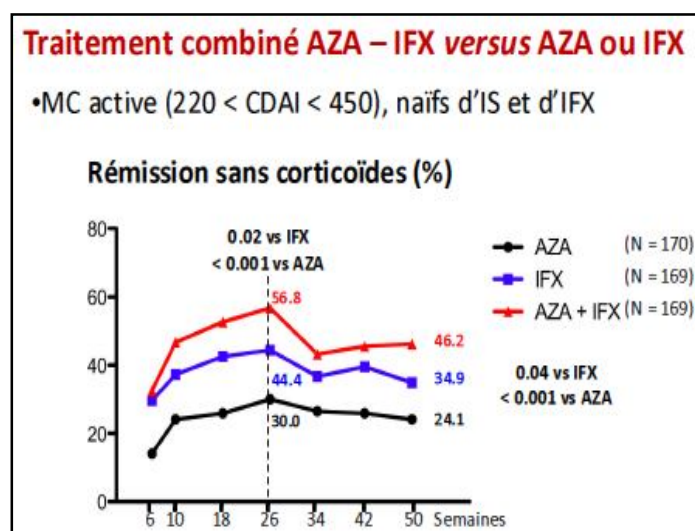


Figure XXVI : Traitement combiné azathioprine-infliximab versus azathioprine ou infliximab [40]

Dans notre série une association anti-TNF α et immunosuppresseurs type azathioprine était constatée dans 95% des cas (19 patients) au moment de la mise en place du traitement.

V. TOLERANCE AU TRAITEMENT ET EFFETS INDESIRABLES [3-72-95]

Les anti-TNF α sont généralement bien tolérés quelques soient l'anti-TNF α utilisé. Tous les anti-TNF α exposent à des complications similaires. Ils augmentent le risque de développer une infection opportuniste ou non, principalement pulmonaires (avec le risque de réactivation tuberculeuse) cutanées et urinaires. Les réactions d'hypersensibilités systémiques ou locales sont assez fréquemment observées. Le risque de développer un

lymphome chez les patients atteints de MICI et traités par infliximab semble faible mais réel, de même qu'avec le certolizumab.

Les effets indésirables dans notre série ont été dominés par les manifestations immunoallergiques chez deux patients soit 10% lors du traitement d'induction à type de rash cutané. Un cas d'infection pulmonaire non tuberculeuse (5%), et un cas de pyélonéphrite ont été retrouvés.

VI. OPTIMISATION DU TRAITEMENT

A. MODIFICATION DU SCHEMA D'ADMINISTRATION CHEZ LES PATIENTS EN ECHAPPEMENT THERAPEUTIQUE

En cas de perte de réponse à un traitement anti-TNF α , la première stratégie envisageable est d'optimiser le traitement avant de réaliser un Switch de molécule. L'infliximab a une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la maladie de Crohn luminale et fistulisante, dans la rectocolite hémorragique, et l'adalimumab dans la maladie de Crohn luminale. Ces deux anti-TNF α sont actuellement les seuls disponibles au MAROC. Le traitement par certolizumab pegol reste exceptionnel et nécessite une ATU nominative. Le peu de molécules disponibles autorise donc peu de rotation, d'autant qu'une ré-administration d'un traitement anti-TNF α à distance est déconseillé en raison du risque majoré de réaction d'hypersensibilité à la molécule. [58]

Pour optimiser le traitement, il existe deux stratégies pour l'infliximab : la réduction des intervalles entre les administrations ou l'augmentation de la posologie. La pratique veut que lorsque les symptômes réapparaissent dans les deux semaines précédant l'injection suivante, on raccourcit l'intervalle entre deux injections à six semaines, voire quatre semaines. Si, en revanche, les symptômes réapparaissent précocement ou persistent après une perfusion à 5 mg/kg et en dehors des deux semaines précédentes l'injection suivante, il est logique d'augmenter la dose d'infliximab à 10 mg/kg toutes les huit semaines. [3-62-96-97]

Les données obtenues au cours de l'essai Accent I montrent que l'infliximab peut être augmenté à 10 mg/kg et contrôler les symptômes dans la majorité des cas avec une réponse clinique dans 90 % des cas. Dans Accent II, l'augmentation de la dose à 10mg/kg chez des patients ayant eu des récurrences fistuleuses a permis une fermeture de fistule dans 57 % des cas. [53]. De même que M.CHAPARRO et al. [60] a montré que 79% des patients ont retrouvé leur réponse après la première dose escalade à 10mg/kg.

D'après l'essai CHARM, en cas de perte de réponse sous 40 mg d'ADA toutes les 2 semaines, il est conseillé de réduire l'intervalle entre les injections à une semaine au lieu de deux semaines et on observe une réponse clinique dans plus de deux tiers des cas. [97]

Lors d'une perte de réponse sous certolizumab pegol, des données de l'étude Precise 2 suggèrent qu'une injection supplémentaire peut être efficace en induisant une rémission qui peut être maintenue en retournant au schéma habituel d'une injection toutes les quatre semaines.

Dans notre série 20% des cas (soit 4 patients) atteints de MICI ont nécessité une modification du schéma d'administration de l'infliximab. Cela correspond généralement à un doublement de la dose administrée dans 15% des cas (soit 3 patients), associé à un raccourcissement des intervalles entre les perfusions chez 5% (soit 1 patient). La modification du schéma d'administration de l'infliximab a permis de rattraper 15% des cas (soit 3 patients) pour lesquels la pathologie était mal contrôlée par un traitement conventionnel. En terme de résultats la plupart des patients qui perdent leur réponse à l'infliximab sont en mesure de la retrouver après l'escalade thérapeutique.

Par ailleurs lorsqu'il existe une discordance entre les symptômes (plaintes à type de douleurs abdominales, diarrhée) et la biologie (protéine C –réactive normale), une évaluation de la cicatrisation muqueuse endoscopique peut être utile pour adapter le traitement anti-TNFα. Les troubles fonctionnels intestinaux sont fréquents chez ces malades et ne doivent pas être considérés comme perte de réponse. Car certains patients atteints de MICI peuvent développer une colopathie fonctionnelle qui va se manifester par des symptômes proches de ceux des MICI. [96]

B. CHANGEMENT D'ANTI-TNF α CHEZ LES PATIENTS EN ECHEC OU INTOLERANT [56-96-98-99]

En cas d'intolérance, il faut généralement changer d'anti TNF α . Dans le cas d'un traitement par infliximab, une prémédication par perfusion intraveineuse d'hydrocortisone réduit la formation d'anticorps anti-infliximab, mais le risque de réactions à la perfusion n'est pas diminué avec ce protocole. [56-96]

Un large essai randomisé contre placebo intitulé GAIN (pour Gauging Adalimumab efficacy in Infliximab Non-responders) a inclus 325 patients avec une maladie de Crohn présentant une intolérance ou une perte de réponse à l'infliximab. [97] L'arrêt de l'infliximab et son remplacement par l'adalimumab permettaient d'obtenir une rémission clinique définie par un score de Best < 150 chez environ un malade sur 5 (contre seulement 7 % dans le bras placebo) [98]. L'adalimumab pourrait également être efficace pour le maintien de la rémission chez ces patients. [99]

Le remplacement de l'infliximab par l'adalimumab est plus efficace en cas d'intolérance à l'infliximab qu'en cas de perte de réponse [99]. Les sujets devenus réfractaires à l'infliximab pourraient avoir un risque plus élevé d'être résistants aux autres anti-TNF, alors que les sujets ayant développé une intolérance à l'infliximab pourraient tolérer un autre anti-TNF de structure moléculaire et de pouvoir immunogène différents.

Dans notre série l'arrêt de l'adalimumab au profit de l'infliximab pour les patients atteints de maladie de Crohn concerne 1 patient. Les motifs du Switch étaient un échappement à l'adalimumab.

VII. DUREE DU TRAITEMENT

Tous les essais cliniques randomisés contre placebo qui ont conduit à l'obtention d'une AMM pour les anti-TNF α dans les MICI ont une durée maximale d'un an. On ne dispose d'aucune recommandation sur la durée d'un traitement anti-TNF. Un arrêt du traitement peut être envisagé après une rémission complète prolongée. En pratique clinique, il paraît raisonnable de maintenir ce traitement pendant une période minimale d'un an. Une stratégie d'arrêt peut être proposée en évaluant les risques d'une éventuelle récurrence. L'étude rétrospective d'une large cohorte concernant 440 patients atteints de MICI et traités par infliximab, a montré que 262 des patients (60 %) avaient un bénéfice clinique soutenu après un suivi médian de quatre ans. Un arrêt de l'infliximab était possible chez 76 patients (17 %), avec le plus souvent la poursuite d'un traitement immunosuppresseur. À ce jour, on ne dispose d'aucune étude sur une stratégie d'arrêt. [3]

E.Louis et al. [100] a montré dans son étude prospective concernant 115 patients, qu'après une rémission stable d'au moins un an sous immunosuppresseurs et infliximab, plus de la moitié des patients atteints de la maladie de Crohn n'avaient pas rechuté un an après l'arrêt de l'infliximab. Par ailleurs M.Wangermez et al. [101] a montré dans son étude monocentrique sur 100 patients atteints de la maladie de Crohn, que l'arrêt de l'infliximab est suivi d'une rechute dans 70% des cas à 3 ans.

Dans notre série on note l'arrêt chez 25% des cas (n=5), dont 4 pour échec au traitement et stabilisation clinique chez 1 patient après trois doses d'infliximab le relais ayant été assuré par l'azathioprine. Les 75% des cas sont toujours sous anti-TNF α à la date de la fin de l'étude, avec une évolution favorable.



Conclusion



Les MICI sont des pathologies digestives chroniques, fréquentes, graves et invalidantes. Leur traitement est actuellement marqué par l'essor des biothérapies, dont les anti-TNF α qui possède une action ciblée contre une cytokine inflammatoire (le TNF α). L'utilisation de plus en plus fréquente de ces molécules se justifie par leur activité en termes d'efficacité et de tolérance.

L'analyse préliminaire d'une cohorte de patients atteints de maladies inflammatoire chronique de l'intestin et traités par biothérapies dans le service de gastro-entérologie I de l'HMIMV, confirme l'efficacité de ce traitement dans la maladie de Crohn luminale, dans la maladie de Crohn fistulisante et dans la rectocolite hémorragique. Les principaux résultats de cette étude en taux de succès globale ont montré que 71.42% (n=10/14) des patients atteints de maladie de Crohn, et 83.33% (n=5/6) des patients atteints de rectocolite hémorragique sont répondeurs au traitement par biothérapies.

Nous avons également observé l'efficacité des biothérapies plus particulièrement de l'infliximab dans le sevrage en corticoïdes chez 25% des patients (n=5/20). Le profil de tolérance s'est révélé sûr malgré des effets indésirables minimes et bénins chez 20%(n=4/20) des patients atteints de MICI. Enfin la modification du schéma d'administration a permis de rattraper 15% (n=3/20) des patients en échappement.

L'utilisation des biothérapies chez nos patients ont permis :

- D'obtenir et de maintenir la rémission clinique.
- D'obtenir une cicatrisation muqueuse.
- De réduire les besoin en corticoïdes.
- De diminuer le taux d'hospitalisation et le recours à la chirurgie et par ailleurs, d'améliorer la qualité de vie.
- Ces résultats nous incitent à l'utilisation plus fréquente de ces biothérapie ; de surcroît quand il s'agit de maladie sévère.

ET le coût exorbitant ne doit pas en limiter la prescription.



Résumé



Résumé

Titre : L'intérêt de la biothérapie dans la prise en charge des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin.

Mots clés : biothérapie-anti TNF α -MICI-maladie de Crohn-rectocolite hémorragique.

Auteur : IBINGA LINDA DANIELLE

Connaître les indications des biothérapies, et évaluer les résultats thérapeutiques en termes d'efficacité, et de tolérance.

Il s'agit d'une étude prospective descriptive portant sur une série de 20 patients, réalisée dans le service de gastroentérologie I de l'HMIMV entre janvier 2010 et avril 2012. Les critères d'inclusions étaient des patients présentant une MICI dont le diagnostic de certitude est porté sur des arguments clinico-biologique, endoscopique et histologique, et qui avaient une des indications à un traitement par biothérapie.

20 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen au diagnostic était de 33 ans (15-57 ans). Avec une prédominance féminine (14 femmes pour 6 hommes). La moyenne d'ancienneté de la pathologie par patients était de 5 ans (1-11 ans). Les indications étaient la MC fistulante dans 12 cas, la CAG dans 3 cas, 5 cas de MICI réfractaires aux traitements conventionnels. 17 patients (85%) ont été traité par infliximab, dont 4 ont eu une modification du schéma thérapeutique et 3 patients (15%) ont été traité par adalimumab. Le nombre moyen de cure administré par patients était de 7.45 (3-15). La durée moyenne de suivi par patients était de 8.8 mois (2-20 mois). Le taux de succès était de 75%.Le recours à la chirurgie était indiqué chez 15% des cas (n=3). La tolérance était bonne, avec apparition d'effets secondaires chez 4 patients.

Dans notre étude les anti-TNF α ont permis une meilleur prise en charge de nos patients, avec un sevrage en corticoïde, une cicatrisation muqueuse, une cicatrisation des fistules, et une diminution du recours à la chirurgie.

Abstract

Title: The importance of biological therapy in the treatment of inflammatory bowel disease.

Keywords: anti-TNF biologic-IBD-Crohn's disease, ulcerative colitis.

Author: LINDA IBINGA DANIELLE

To know the indications of biotherapy, and evaluate treatment outcomes in terms of efficacy, and tolerance.

This is a prospective descriptive study of a series of twenty patients, conducted in the gastroenterology department of the I HMIMV between January 2010 and April 2012. Inclusion criteria were patients with IBD whose diagnosis is focused on clinical and biological arguments, endoscopic and histological, and who had an indication for treatment with biotherapy.

20 patients were included in the study. The mean age at diagnosis was 33 years (15-57 years). With female predominance (14 women to 6 men). The average age of the disease by patients was 5 years (1-11 years). The indications were fistulizing Crohn in 12 cases, the CAG in 3 cases, 4 cases of IBD refractory to conventional treatments. 17 patients (85%) were treated with infliximab, of which 4 had a change of regimen and three patients (15%) were treated with adalimumab. The average number of treatment administered by patients was 7.45 (2-15). The mean follow-up for patients was 8.8 months (2-20 months). The success rate was 75%. The surgery was indicated in 15% of cases (n = 3). Tolerance was good, with side effects occur in 5 patients.

In our study the anti-TNF led to a better management of our patients with a steroid weaning, mucosal healing, a healing of fistulas, and decreased need for surgery.

ملخص

العنوان : أهمية الأدوية الحيوية في علاج الأمراض الالتهابية المعوية المزمنة

الكلمات الأساسية : أدوية حيوية، عامل التئخ الورمي α ، مرض كرون، التهاب القولون التقرحي، تحمل، فعالية.

الكاتب: إيبينغا ليندا دانييل

تتم الدراسة تقييم دواعي استعمال الأدوية الحيوية مع طريقة استعمالها، بالإضافة إلى دراسة نتائجها، تحملها، وفعاليتها في علاج الأمراض الالتهابية المعوية المزمنة.

قمنا بدراسة ترجعية وصفية همت مجموعة مكونة من 20 مريضاً مصاباً بأحد أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة تم علاجهم بمضادات عامل التئخ الورمي بمصلحة أمراض الجهاز الهضمي بالمستشفى العسكري الجامعي محمد الخامس بالرباط، خلال الفترة ما بين يناير 2010 و مارس 2012.

همت الدراسة عشرين مريضاً، متوسط أعمارهم وقت التشخيص هو 33 سنة (15-75 سنة). مع غالبية أنثوية (14 امرأة و 6 رجال). معدل قدم المرض لدى المرضى ناهز 5 سنوات (من سنة إلى 11 سنة). دواعي الاستعمال كانت داء كرون الناسوري لدى 14 حالة، و التهاب القولون القرقي لدى ست حالات، منها 3 حالات لالتهاب القولون الحاد الخطير، و 3 حالات التهاب قولون قرقي مقاوم للأدوية المتعارف عليها. 17 مريضاً (85%) تم علاجهم بدواء أنفليكسيماب خضع 4 منهم لتغيير في المنظومة الدوائية، و 3 مرضى (15%) عولجوا بدواء أدالوميماب. العدد المتوسط للجرعات كان 7.45 جرعة (2-15). متوسط مدة متابعة المرضى بلغ 8.8 شهراً (من شهر واحد إلى 20 شهراً). اللجوء إلى الجراحة تحتم لدى ثلاث حالات. تحمل الدواء كان جيداً مع ظهور أعراض جانبية لدى خمس حالات. و التطور كان إيجابياً في 75% من الحالات.

في دراستنا هذه، مكنت مضادات عامل التئخ الورمي من علاج أفضل للمرضى، مع الحصول على نتائج سريرية و بولوجية جيدة، بالإضافة إلى التقليل من اللجوء للجراحة



Annexes et iconographies



Annexe I : Mesures indispensables avant de débuter un traitement anti-TNF α au cours des MICI

Nom du patient :

Date :

pathologie	Données cliniques	Examens complémentaires	Conduite à tenir concernant l'anti-TNF	ok
Infection évolutive	Fièvre, signes d'appels	NFS, CRP, VS, albumine	Contre-indication temporaire	
Abscès abdominal Ou périnéal	Rechercher des signes cliniques d'abcès	-TDM abdominale -Entéro-IRM -IRM pelvienne	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès	
Tuberculose	- antécédent de tuberculose latente ou active chez le patient ou l'entourage	-Intra dermo-réaction à la tuberculine -Radiographie pulmonaire de face -TDM thoracique et avis pneumologie si besoin	Contre-indication temporaire -si tuberculose latente : traitement possible après au moins 3 semaines de traitement antituberculeux -si tuberculose active, après guérison et au moins 2 mois de traitement anti tuberculeux	
VIH	Rechercher infection VIH ou facteurs de risques	Sérologie VIH avec accord du patient	Contre-indication relative. A discuter au cas par cas avec l'infectiologue	
Hépatite B	Rechercher une infection VHB, des facteurs de risques et préciser si vaccination déjà réalisée	Sérologie B incluant Ag HBS, Ac HBS, ADN viral si Ag HBS +	-si Ag Hbs + : traitement anti-TNF α possible, si indispensable. -si sérologie(-) proposer la vaccination	
Hépatite C	rechercher une infection VHC ou facteurs de risque	Sérologie C	Pas de contre-indication Surveillance conseillée	
Insuffisance cardiaque	Rechercher une insuffisance cardiaque	Avis d'un cardiologue si nécessaire	Contre-indication si insuffisance cardiaque modérée à sévère	
Grossesse	Interroger sur les désirs de grossesse	Test de grossesse si suspicion	Indication à discuter au cas par cas	
Cytomégalovirus (CMV)	Rechercher un antécédent d'infection à CMV	-sérologie ou PCR sanguine -biopsies coliques si sérologie ou PCR sanguine positive	Contre-indication temporaire, si infection tissulaire à CMV	
Epstein-BARR virus (EBV)	Rechercher un antécédent d'infection à EBV		Contre-indication temporaire si infection EBV cliniquement évolutive	

Annexe II: fiche d'exploitation

Fiche d'exploitation : intérêt de la biothérapie dans la prise en charge des MICI

EPIDEMIOLOGIE

Nom et prénom :
Age : ans
Taille :

ND :
Sexe : M ☐
Poids : kg

TEL :
F0
IMC :

ANTECEDENTS

PERSONNELS :

MEDICAUX

CHIRURGICAUX

HABITUDES TOXIQUES :

- Tabac :
- Alcool :

GYNECO-OBSTETRICAUX :

- Ménarche : ans
- Nombres de grossesses :
- Ménopause : non ☐ oui ☐ depuis.....

FAMILIAUX :

-MICI :
-AUTRES :

DIAGNOSTIC DE LA MALADIE

- CROHN ☐ RCH ☐
- Début des symptômes :
- Date du diagnostic :
- Manifestations intestinales :-douleurs abdominales ☐
 - diarrhée ☐
 - rectorragie ☐
 - syndrome dysentérique ☐
 - autres :
- Manifestations extra-intestinales : non ☐ oui ☐

-arthralgies	oui ☐	non ☐
-arthrite	oui ☐	non ☐
-sacro-iliite	oui ☐	non ☐
-uvéïte	oui ☐	non ☐
-érythème noueux	oui ☐	non ☐
-autres.....		
- Topographie des lésions :-oeso-gastroduodénale :
 - colique :pancolite ☐
 - Colite distale ☐
 - Colite segmentaire ☐

- iléo colique ☐
- iléocoecale ou iléale ☐
- recto sigmoïdienne ☐
- ano-périnéale : ☐ulcération ☐sténose ☐fistules
- Activité de la maladie : -poussée : modérée ☐ légère ☐ sévère ☐
 - nombre de poussée par an :
 - colite aigue grave non ☐ oui ☐
 - complications : non ☐ oui ☐
- lesquelles.....
- Biologie :
 - HB : -CRP : VS :
 - Fibrinogène : -Albuminémie :
- DMO :
- Données de l'imagerie

TRAITEMENT ET SUIVI

- TRAITEMENT ANTERIEUR AUX BIOTHERAPIES
- BILAN PRE-THERAPEUTIQUE
- TRAITEMENT PAR BIOTHERAPIE:-INFLIXIMAB(REMICAD)-ADALIMUMAB(HUMIRA)
 - CERTOLIZUMAB(CIMZIA)
 - Date de début :
 - Indications:
 - Anti-TNF:
 - Dose:
 - Traitement d'induction: S0-S2-S6
 - Traitement d'entretien :
 - Effets secondaires : -non ☐ oui ☐
 - minimes ☐
 - sévéres (arrêt du traitement) ☐
 - lesquels :
- TRAITEMENT ASSOCIE POUR MICI : oui ☐ non ☐
 - nom +dose
 - effets secondaires : oui ☐ non ☐
 - Lesquels :
- AUTRE(S) TRAITEMENT(S) : -oui ☐ non ☐
 - lesquels :
 - indications :
 - date de début :
 - dose :
 - effets secondaires : oui ☐ non ☐
- CHIRURGIE : résections intestinales : oui ☐ non ☐ date :

➤ SUIVI DU PATIENT (recul) :

- ✓ Amélioration clinique
- ✓ Cicatrisation endoscopique
- ✓ Apparition des complications
- ✓ Effets secondaires
- ✓ arrêt

Annexe III: indice de best ou CDAI (crohn's disease activity index)

Femme Homme		
1-	Nombre de selles liquides ou très molles : 1 2 3 4 5 6 7 Jours :	x 2 =
2-	Douleurs abdominales : 0 - aucune ; 1 = légères ; 2 = moyennes ; 3 = intenses Jours :	x 6 =
3-	Bien-être général : 0 - bon ; 1 = moyen ; 2 = médiocre ; 3 = intense. Jours :	x 6 =
4-	Autres éléments liés à la maladie : Cocher chaque catégorie d'éléments présents 1- arthrite, arthralgie 2- iritis, uvéite 3- érythème noueux, Pyoderma gangroneosum, aphtes buccaux 4- fissures, fistule, abcès anal ou périrectal 5- autre fistule 6- fièvre > 38 °C durant la semaine	x 20 =
5-	Prise d'antidiarrhéique : (0 = non ; 1 = oui) (Diarsed®, Imodium®, Codéine, Elixir parégorique)	x 30 =
6-	Masse abdominale : 0 = absente ; 2 = douteuse ; 5 = présente.	x 10 =
7-	Hématocrite : % H = 47 - hématocrite F = 42 - hématocrite	x 6 =
8-	Poids : actuel = Kg ; normal = Kg	x 1 = $(1 - Pa/Pn) * 100$
Indice de Best ou CDAI : Pour info, indice de Harvey-Bradshaw :		(sur la semaine)
<i>Notes : ce tableau n'est fiable que si les données sont collectées au fur et à mesure, chaque jour !</i> 1- CDAI < 150 : MC inactive 2- 150 > CDAI > 300 : poussées minimales ou modérées 3- 300 > CDAI > 450 : poussées plus sévères 4- 450 > CDAI : poussées très sévères		

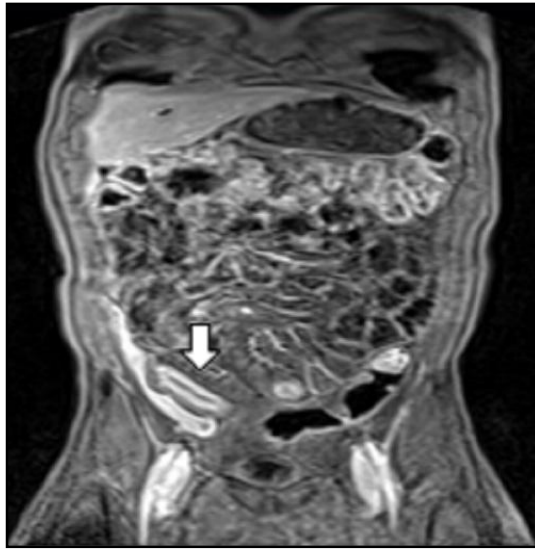
Annexe IV : classification de True love et Witt

Paramètre	Poussée légère	Poussée moyenne	Poussée sévère
Diarrhée	<4	4-5	≥6
Sang/mucus	+	++	+++
Température	Normale	<38° c	≥38°c
Fréquence cardiaque	Normale	≤90/min	>90/min
Hémoglobine	Normale	>7.5g/dl	≤7.5g/dl
VS	≤30mm à la première heure	>30mm à la première heure	>30mm à la première heure

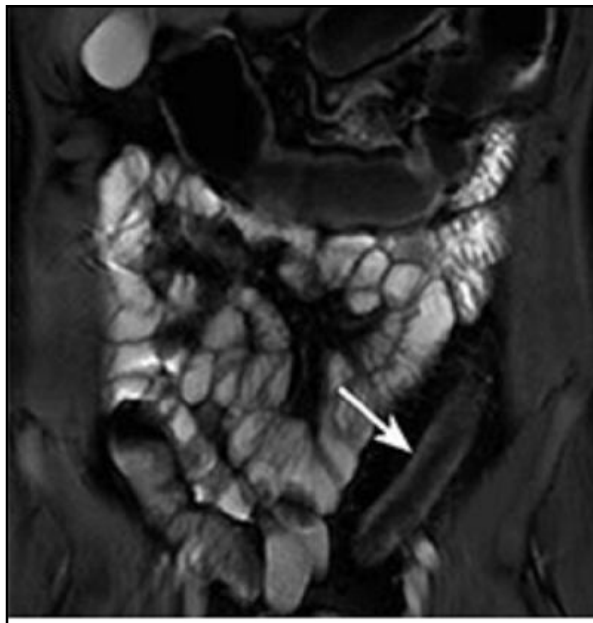
Annexe v : classification endoscopique évaluant la sévérité de la colite ulcéreuse [37]

Grade 0 : Rémission	-Muqueuse pâle
Grade 1 : Activité faible	-Muqueuse érythémateuse, surface légèrement granuleuse -Perte du réseau vasculaire
Grade 2 : Activité modérée	-Ulcère simple -Muqueuse velouté avec des saignements modérés et spontanés au contact
Grade 3 : Activité sévère	-Pus -Saignement spontané -Grandes ulcérations

ICONOGRAPHIES

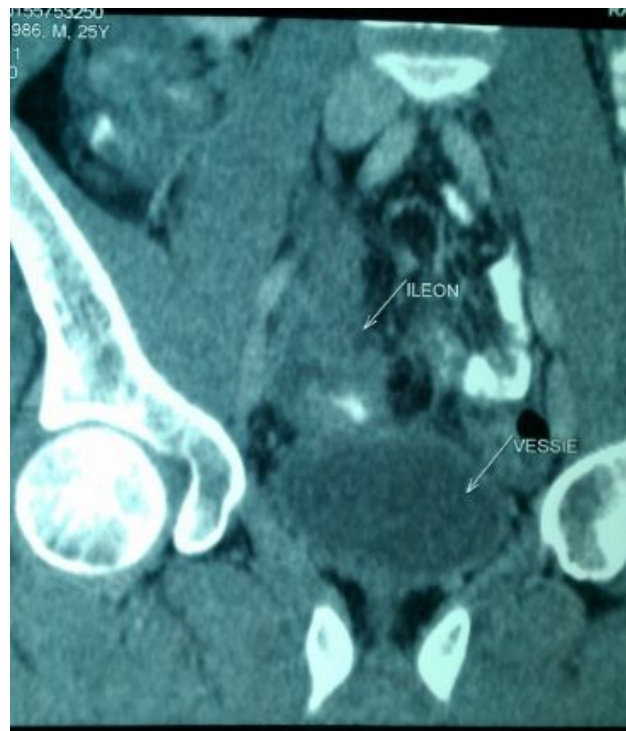
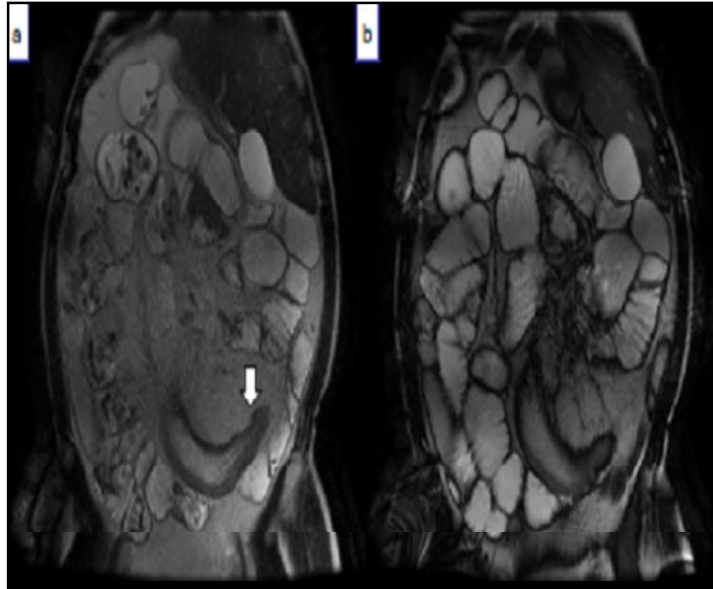


Entéro-IRM en coupe frontale montrant une sténose inflammatoire au niveau de l'iléon distal (cas 1)



Entéro-IRM en coupe frontale montrant une sténose fibreuse au niveau de l'iléon distal (cas3)

Entéro-IRM en coupes frontales montrant une fibrose de l'iléon terminale avec une faible intensité dans les séquences T2 (a-b)



Entéro-IRM en coupe frontale montrant une fistule entéro-vésicale (cas 7)



Bibliographie



- [1] **P Amate, M Seirafi, Y Bouhnik, D Luton, G Ducarme.** Gynécologie, obstétrique et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction **2011**, 40 ; 612-619.
- [2] **Jacques Cosnes, Corinne Gower-Rousseau, Philippe seksik, Antoine Cortot.** Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology **2011** ; 140 :1785-1794.
- [3] **M Allez.** Utilisation pratique des anticorps monoclonaux anti-TNF au cours des maladies inflammatoires de l'intestin. Gastroentérologie clinique et biologique **2008**, 32 ; 467-477.
- [4] **A Cortot, G Pineton De Chambrun, G Vernier-Massouille, B Vigneron, C Gower-Rousseau.** Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement ? Gastroentérologie clinique et biologique **2009**, 33 ; 681-691.
- [5] **Sartor Rb.** Microbial influences in inflammatory bowel diseases. Gastroenterology **2008**, 134: 577-94.
- [6] **Nikolauss, Schreiber S.** Diagnostics of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology **2007**; 133: 1670-89.
- [7] **A Chauveau, N Delaperrière, F Cholet, A Binard, P Youinou, Y Renaudineau.** Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : quels auto anticorps choisir ? Immuno-analyse et biologie spécialisée **2009**,24 :24-32.
- [8] **Cadiot G, Galmiche J-P, Matuchansky C.** Gastroentérologie, Paris : ellipses, **2005** chapitre 46.

- [9] **E Louis, J Belaiche, C Reenaers.** Nouveautés dans la stratégie thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Post'U **2010**, 181-188.
- [10] **O Mouterde.** Les MICI : méthodes et pièges diagnostiques. Archives de pédiatries **2011**,18 : 9-10.
- [11] **Auvin S, Molinie P, Gower-Rousseau C, et al.**Incidence clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammator bowel disease : a prospective population-based study in northem France(1988-1999). J pediater gastroenterol nutr **2005**, 41:49-55.
- [12] **M El Yousfi, N Aqodad, DA Benajah, M EL Abkari, A Ibrahimi.** La rectocolit hémorragique à fès: quels aspects épidémiologiques et cliniques. Gastroenterol clin biol **2009**,33.
- [13] **Philippe seksis.** Maladie de Crohn. www.hepatoweb.com
- [14] **F Benkhadra, R.L Humbel.** Les marqueurs sérologiques des maladies inflammatoires chroniques intestinales.Immuno-analyse et biologie spécialisé **2008**, 23 : 202-211.
- [15] **Daniel c.Baumgart, Simon R.Carding.** Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. Lancet 2007; 369:1627-40.
- [16] **J Lamoril, J-C Deybach, P Bouizegarène.** Maladie de Crohn et génétique : connaissances actuelles 22, **2007** ; 137-150.
- [17] **Barbier M, Vidal H, Desreumaux P, et al.** Over expression of leptin mRNA in mesenteric adipose tissue in inflammatory bowel diseases. Gastroenterol clin biol **2003**; 27: 987-991.
- [18] **Suhal S Mahid, MRCS, Phd, Kyle S Minor, BA, Roberto E Soto, Carlton A Hornung, MPH and Susan Galandiuk, MD.** Smoking

- and inflammatory bowel disease: a meta analysis mayo clin proct 11; 2006; 81:1462-471.
- [19] **Jacques Frexons, Louis Buscail.** Hépatogastroentérologie proctologie collectif, Ghislain Staumont **2004**.
 - [20] **Anderson RE, Olaison G, Tysk, Ekbom A.** Appendectomy and protection against ulcerative colitis. N engl j med **2001**; 344:808-14.
 - [21] **Prévost Jantchou, Elisabeth Monnet, Franck Carbonnel.** Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus). Gastroenterol clin biol **2006** ; 30 :859-867.
 - [22] **Mawdsley JE, and Rampton DS.** Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and thérapeutique implications. Gut **2005**; 53; suppl V: V1-V16.
 - [23] **Xavier Treton, Carmen Stef Anescu, Alain Attar, Arnaud Alves, Magaly Zappa, Yoram Bounik.** Sténose iléale. Gastroenterol clin biol **2007** ; 31 :387-392.
 - [24] **P De Saussure, Y Bouhnik.** Maladie de Crohn de l'adulte. EMC, gastro-entérologie, 9-057-G-10, **2007**.
 - [25] **Asmaa Oulahiane (2007).** Maladie de Crohn gastrique et duodénale à propos de 6cas. Thèse de médecine n°7, université Mohammed V, faculté de médecine et de pharmacie de rabat.
 - [26] **Raymond Jian, Robert Modigliani, Marc Léman, Philippe Marteau, Yoram Bouhnik, Yves Paris.** Hépatogastro-entérologie. Ellipses édition marketing S.A, **2001**.
 - [27] **J. schölmerich.** Early symptoms and differential diagnosis of inflammatory bowel diseases. Falk pharma Gmbh, 21th edition 2009.

- [28] **Y Bouhnik.** Manifestations extra digestives des maladies inflammatoires chroniques intestinales. La revue de médecine interne 27 ; **2006** ; S51-S53.
- [29] **X Puéchal, E Dernis.** Manifestations articulaires des affections intestinales. EMC rhumatologie orthopédie 2 ; **2005** ; 582-591.
- [30] **D Farhi, J Cosnes, S Aractingi, K Khosrotehrani.** Manifestations cutanées associées aux maladies inflammatoires chroniques intestinales. Annales de dermatologie et de vénérologie **2009**; 136,828-833.
- [31] **S Rabbi, L Tabiri, H Baybay, F Z Mernissi, T Harzy, W Bono.** Manifestations extra digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Gastro entérologie espérance médicale mars **2011**, tome 18, n°176.
- [32] **Y Said, L Hamzaoui, Z Ben Ali, S Trabelsi, S Bouzaïdi, R Debbeche, H Mekki, M Ben Rejeb, F Houissa, M Salem, T Najjar.** Complications thromboemboliques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Abstract/la revue de médecine interne 31s, **2010**, S84-S193.
- [33] **A Amouri, M Medhioub, L Mnif, M Boudabbous, S el Bouchtili, S Louati, N Tahri.** Les manifestations chroniques de l'intestin. La revue de médecine interne 32 S, **2011**; S 99-S 191.
- [34] **Baumgart D.C and W.J. Sandborn.** Inflammatory bowel disease:clinical aspect and established and evolving therapies. Lancet,2007.369:1641-57

- [35] **W Badre, Y Jalal, A Bendahmane, W Hliwa, A Bellahah.** La colite aiguë grave au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Espérance médicale*, mars **2011**, tome 18, n°176 ; P159-163.
- [36] **Mourad Boudiaf, Philippe Soyer, Roland Rymer.** Examens morphologiques au cours des MICI. *Gastroenterol clin biol* **2004** ; 28 :D46-D51.
- [37] **Jens Rasenack.** Practice manual, inflammatory bowel disease. FALK PHARMA GMBH, 10th edition 2010. p8-p9
- [38] **A.Tromm, Hattingen, B.May,** Bochum. Inflammatory bowel diseases, endoscopic diagnostics. Falk foundation, 19th edition 2009. p21-23.
- [39] **David Laharie.** Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, Mars 2011. www.societe-medicale.fr .
- [40] **A.Bourelle, D. Constantini.** Quand et comment démarrer un traitement anti-tnf alpha, Mars 2012. www.fmcgastro.org .
- [41] **J-M Hahn, F Largiadèr, A Stun, O Wicki.** Médecine interne/checklists de médecine-3e edition **2009**, édition maloine.
- [42] **Xavier R.J. and D.K. Podolsky.** Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2007.448(7152):p427-34.
- [43] **S Alaoui Slimane, A Bendahmane, I Ahmadi, W Badre, S Nadir.** La maladie de Crohn. *Espérance médicale*, mars **2011**, tome 18, n°176;P144-151.
- [44] **A.Zeriouel.** Apport de l'imagerie dans les MICI en pédiatrie. www.sfrnet.org.
- [45] **Carmen Stefanescu, Magaly Zappa, Yoram Bouhnik.** Apport de la radiologie dans l'indication thérapeutique des MICI (hors lésions anopérinéales). *Post u'*2012 :252-262.

- [46] **K.SEITZ, Kreiskrankenhaus Sigmarigen.** Inflammatory bowel diseases, sonographic diagnostics. Falk foundation 16th edition 2009.
- [47] **Franck carbonnel.** Prise en charge d'une rectocolite hémorragique sévère ou corticorésistante. Gastroenterol clin biol **2007**, 31 :398-403.
- [48] **Marc Leman, Laurent Beaugerie, Yoram Bouhnik, Bernard Flouré, Jean Pierre Reimund, Philippe Seksik, Philippe Marteau.** Fiche pratique des principaux médicaments utilisées dans la rectocolite ulcéro-hémorragique. Gastroenterol clin biol 2004 ; 28 :1039-1048.
- [49] **J Conses, P Seksis.** Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : de la sulfasalazine aux biothérapies. Gastroentérologie clinique et biologique **2009**,33 :692-701.
- [50] **Laurent Beaugerie, Antoine Blain, Franck Brazier, Jean-Marc Gormet, Yan Parc.** Traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique dans sa forme étendue (colite grave exclue). Gastroenterol clin biol **2004** ; 28 :974-983.
- [51] **Xavier Tréton, Camen Tanasa, Yoram Bouhnik.** Immunosuppresseurs et MICI. Mini-révue , Hépatogastro, vol 14, numéro spécial, février **2007**.
- [52] **Sébastien Faure.** Fiche pratique pharmaco thérapeutique pratique : anti-TNF α . Actualité pharmaceutiques n°500, novembre **2010**.P14-25.
- [53] **Xavier Roblin, Pascal Potier.** Place de l'infliximab dans les MICI. Mini-revue hépatogastro, vol 14, numéro spécial, février **2007**. P33-41.

- [54] **A Bourreille, M Flamant.** Biothérapie et MICI : anti-TNF et nouvelles cibles thérapeutiques. La revue de médecine interne 28 ; 2007, 852-861.
- [55] **C Goujon, H Bachelez.** Infliximab. Annales de dermatologie et de vénérologie 2011, 138 ; 839-841.
- [56] **F Aubin, H Barthelemy.** Adalimumab. Annales de dermatologie et de vénérologie 2011, 138 ; 842-844.
- [57] **Xavier Roblin.** Prise en charge des MICI : une vision nouvelle avec des thérapeutiques plus ciblées. Editorial hépato-gastro, vol 14, numéro spécial février 2007.
- [58] **Laurent Peyrin-Biroulet.** Comment optimiser un traitement par anti-TNF. Mini-revue, hépato-gastro, vol 15, numéro spécial, juin 2008.
- [59] **Michael B Sprakes, Alexander C Ford, Lisa Warren, Dan Greer, John Hamlin.** Efficacy, tolerability and predictors of response to infliximab therapy for crohn's disease: a large single centre experience. Journal of crohn's and colitis 2012, 6; 143-153.
- [60] **M Chaparro, P Martinez-Montiel, M Van Domselaar, F Bermejo, J L Pérez-calle, B Casis, A Lopez-san Romàn, A Algaba, J P Gisbert.** Intensification of infliximab therapy in crohn's disease: efficacy and safety. Journal of crohn's and colitis 2012, 6; 62-67.
- [61] **Rutgeerts et al.** Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N engl j med 2005; 353: 2462-76.
- [62] **J Sibilia.** Surveillance et précaution à prendre lors d'un traitement par immunomodulateur biologique. La revue de médecine interne 315, 2010 ; 5315-5318.

- [63] **Hanauer SB, Sandborn WJ, Rugeerts P, Fedorak RN, Lucas M, Macintosh DG, et al.** Human antitumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in crohn's disease: the classic-1 trial. *Gastroenterology* **2006**; 130:323-33.
- [64] **L Peyrin-Biroulet.** Anti-TNF et maladie de Crohn. *Gastroentérologie clinique et biologique* **2008**, 32 ; 478-481.
- [65] **Karim AZIZ.** Maladie de Crohn cortico-dépendante. www.hepatoweb.com
- [66] **K.Herlinger , E.F.Stange, Robert-Bosch Krankenhaus.** Therapy algorithms, crohn's disease, ulcerative colitis. 7th edition 2011.
- [67] **Bach, sp and NJ Mortensen,** ileal pouch surgery for ulcerative colitis *world j. gastroenterol*, **2007**.13 (24): P.3288.300.
- [68] **JerômeFilippi, Amine Rahili, Jenny Vibert, Xavier Hebuterne.** Prise en charge des lésions anopérinéales au cours de la maladie de Crohn en 2010. Mini-révue : hépato-gastro et oncologie digestive. Vol. 17 supplément 4, septembre 2010.
- [69] **Xavier Roblin, Arnaud Fluttaz, Johanna Pfelski, Alix Martin.** Manifestations extra-digestives dans les MICI. Mini-revue, hépato-gastro, vol 14, n°6, novembre-decembre **2007**.
- [70] **Xavier Roblin.** Nouvelles perspectives dans la prise en charge de MICI. Editorial, hépato-gastro, vol 15,p3-4 numéro spécial juin **2008**.
- [71] **Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SI, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al.** A short-term study of chimeric monoclonal antibody CA2 to tumor necrosis factor alpha for crohn's disease. *N engl j med* **1997**; 337: 1029-35.

- [72] **Perrine CocQ, Yazdam Panah, Bruno Mesnard, Jean-Frédéric Colombel.** Indications, effets indésirables des anti-TNF et mesures préventives. *Gastroenterol clin biol* **2004** ; 28 D61-D69.
- [73] **Hanauer SB and al.** Maintenance infliximab for crohn's disease: the accent I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
- [74] **Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L Van, Hoge Zand RA, et al.** Infliximab for the treatment of fistules in patients with crohn's disease. *N engl j med* **1999**, 340:1398-405.
- [75] **Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al.** Infliximab maintenance therapy for fistulizing crohn's disease. *N engl l med* **2004**; 350:876-85.
- [76] **Sands BE. and al.** infliximab maintenance therapy for fistulizing crohn's disease. *N Engl j Med* 2004;350 (9):876-85.
- [77] **Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, and Rutgeerts P.** Long-term outcome of treatement with infliximab in 614 patients with crohn disease: results from a single-centre cohort. *Gut* **2009**; 58: 492-500.
- [78] **Hanauer SB, Sandborn WJ, Rugeerts P, Fedorak RN, Lucas M, Macintosh DG, et al.** Human antitumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in crohn's disease: the classic-1 trial. *Gastroenterology* **2006**; 130:323-33.
- [79] **Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, Fedorak RN, Lucas M, Macintosh DG, et al.** Adalimumab for maintenance treatment of crohn's disease: results of the classic-2 trial. *Gut* **2006**;10: 67-81.

- [80] **Colombel JF, Sandborn WJ, Rugeerts PJ, Fedorak RN, Lucas M, Macintosh DG, et al.** Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with crohn's disease: the charm trial. *Gastroenterology* **2007**; 132: 52-65.
- [81] **Sandborn WJ, Fragan BG, Stoinov S et al.** Certolizumab pegol for the treatment of crohn's disease. *N engl j med* **2007**; 357: 228-38.
- [82] **Schreiber S, Kareemi MK, Lawrance I, et al.** Maintenance therapy with certolizumab pegol for crohn disease. *N eng j med* **2007**; 357: 239-50.
- [83] **Vermeire S, Abreu MT, D'haens G et al.** Efficacy and safety of certolizumab pegol in patients with active crohn's disease previously lost reponse or were intolerant to infliximab: open label induction preliminary results of the welcom study. *Gastro enterology* **2008**; 134: A67.
- [84] **Danese S, Mocciaro F, Guidi L et al.** Successful induction of clinical response and remission with certolizumab pegol in crohn's disease patients refractory or intolerant to infliximab: a real life multicenter experience of compassionate use inflammatory bowel. *Dis* **2008**, 14: 1168-70.
- [85] **Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GB, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al.** Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in crohn's disease. *Gastroenterology* **2004**; 126: 402-13.
- [86] **Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG et al.** Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* **2009**; 137: 1250-60.

- [87] **Järnerot G, Hertervig C, Friis-Liby I et al.** Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* **2005**; 128:1805-11.
- [88] **Christian Mortensen, Sarah Caspersen, Niels Lyhne Christensen, Lise Svenningsen, Niels Thorsgaard, Lisbet Ambrosius Christensen, Flemming Bendtsen.** Treatment of acute ulcerative colitis with infliximab, a retrospective study from three Danish hospitals. *Journal of crohn's and colitis* **2011**; 5: 28-33.
- [89] **Roblun X, Clavel L, Phelip JM.** Cicatrisation muqueuse et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépatogastro* **2011** ; 18 :371-377. Doi : 10.1684/hpg.2011.0604.
- [90] **Gionata Fiorini, Alessandro Repici, Alberto Malesci, Silvio Danese.** Adalimumab is effective in achieving clinical and endoscopic long-term deep remission: a case report. *Digestive and liver disease supplements* 4, **2010**; 25-27.
- [91] **Andrea Cassinoti, Maria Fichera, Sandero Ardizzone, Gabriele Bianchi Porro.** Is mucosal healing a predictor of decreased risk of crohn's disease relapse after withdrawal of 1 year, successful adalimumab? *Digestive and liver disease supplements* 4, **2010**; 18-21.
- [92] **Sara Onali, Francesca Zorzi, Emma Calabrese, Livia Biancone.** Steroid-free remission and closure of recto-vaginal fistula using adalimumab in crohn's disease patient naïve to anti-tumor necrosis factor alpha antibodies. *Digestive and liver disease supplements* 4, **2010**; 28-30.
- [93] **Xavier Treton, Yoram Bouhnik.** Immunosuppresseurs et anti-TNF : faut-il les associer ? *Hépatogastro* **2009**, volume 16, 20-6.

- [94] **J-F Colombel, P Rutgeerts, W Reinisch, G Mantzaris, A Kornbluth, D Rachmilewitz, S Lichtiger, G d'haens, C Van der woude, R Diamond, D Broussard, R Hegedus, W Sandborn.** Sonic : essai randomisé contrôlé en double aveugle comparant l'infliximab, seul ou en association avec l'azathioprine, à l'azathioprine seul chez des patients atteints de maladie de Crohn, naïf de tout traitement immunomodulateur ou biologique. *Gastroenterol clin biol*, **2009** ; 33 :A145/CO89.
- [95] **Pascal Potier, Xavier Roblin.** Traitements biologiques de la maladie de Crohn (sauf infliximab). Mni-revue : hépato gastro, vol 14, février **2007**. P26-32.
- [96] **L Peyrin-Biroulet.** Le choix et le bon usage des anti-TNF. Service HGE-CHU Brabois. *Gastroenterology* **2008** ; 32 :478-81.
- [97] **David Laharie.** Optimisation des traitements immunomodulateurs au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Mini-revue hépato-gastro, volume 16, mai **2009**.
- [98] **Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al.** Adalimumab induction therapy for crohn disease previously treated with med **2007**; 146:829-38.
- [99] **Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Bigard MA.** Adalimumab maintenance therapy for crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *Aliment pharmacol ther* **2007**; 25:675-80.

- [100] **E Louis, G Vernier-massouille ,JC Grimaud, Y Bouhnik, D Laharie, JL Dupas, H Pillant, L Picon, M Veyrac, M Flamant, G Savoye, M Devos, R Jian, G Paintaud, E Piver, JF Colombel, J Mary, M Lémann, groupe getaid.** Arrêt de l'infliximab dans la maladie de crohn: analyse intermédiaire d'une étude prospective. *Gastroenterol clin biol* **2009** ; 33 ; CO134.
- [101] **M Wangermez, P Beau.** Infliximab et maladie de crohn : expérience monocentrique chez 100 patients. *Gastroenterol clin biol*, **2009**; 33 P155.

Serment d'hyppocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

أهمية الأدوية الحيوية في علاج الأمراض الالتهابية المعوية المزمنة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : إيبينغا ليندا دانييل

المزودة في 18 ماي 1981 بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : أدوية حيوية، عامل التئخر الورمي α ، مرض كرون، التهاب القولون التقرحي، تحمل، فعالية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

الرئيس

السيدة: ايمان بلبغداي

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

المشرف

السيد: عزيز أوراغ

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

السيد: توفيق أمزيان

أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيد: مولاي الحسن الطاهري

أستاذ مبرز في جراحة الأحشاء

السيد: محمد ماحي

أستاذ في علم الأشعة

أعضاء