

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

ANNEE: 2013

THESE N°: 247

**LYMPHOME ET MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES  
DE L'INTESTIN TRAITÉES PAR IMMUNOSUPPRESSEURS  
A PROPOS DE DEUX CAS**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mlle. LOMDO MASSAMA KASSIRATH SULTANI**

*Née le 04 Mai 1990 à Lomé (Togo)*

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

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Lymphome – Immunosuppresseurs – Azathioprine – MICI.

**JURY**

<b>Mr. A. ZENTAR</b> Professeur de Chirurgie Viscérale	<b>PRESIDENT</b>
<b>Mr. A. AOURARH</b> Professeur d'Hépatogastro-entérologie	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mr. T. AMEZYANE</b> Professeur de Médecine Interne	} <b>JUGES</b>
<b>Mr. H. SEDDIK</b> Professeur d'Hépatogastro-entérologie	
<b>Mme. N. BENZZOUBEIR</b> Professeur d'Hépatogastro-entérologie	

17 JUIN 2013



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed AHALLAT  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Jamal TAOUFIK  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Jamal TAOUFIK  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih  
Pr. TAOBANE Hamid\*

Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. ABROUQ Ali\*  
Pr. BENSOUA Mohamed  
Pr. BENOSMAN Abdellatif  
Pr. LAHBABI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Physiologie

**Novembre 1983**

Pr. BELLAKHDAR Fouad  
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Neurochirurgie  
Rhumatologie

**Décembre 1984**

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil  
Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Chirurgie

### **Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima  
Pr. BENSALD Younes  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa  
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed  
Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

### **Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda  
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
Pr. KHATTAB Mohamed

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

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

### **Mars 1994**

Pr. AGNAOU Lahcen  
Pr. BENCHERIFA Fatiha  
Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

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

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*

Urologie

Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. BEDDOUCHE Amoqrane\*  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. FERHATI Driss  
Pr. HASSOUNI Fadil  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. IBRAHIMY Wafaa  
Pr. MANSOURI Aziz  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. MOULINE Soumaya

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

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie

Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN AMAR Abdesselem  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUI Souad\*  
Pr. DERRAZ Said  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. NAZI M'barek\*  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*

Gastro-Entérologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie

Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENCHERIF My Zahid  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHAOUI Zineb  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie

Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. HAMMANI Lahcen  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL IDGHIRI Hassan  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BELMEKKI Mohammed  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BENYOUSSEF Khalil  
Pr. BERRADA Rachid  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie

Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 Pr. CHAT Latifa  
 Pr. CHELLAOUI Mounia  
 Pr. DAALI Mustapha\*  
 Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. GOURINDA Hassan  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale

Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HADDOUR Leila  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. ISMAEL Farid  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISI Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KARMANE Abdelouahed  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad

Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

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

Pr. ZARZUR Jamila

Cardiologie

**Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENHARBIT Mohamed  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. KARIM Abdelouahed  
Pr. KENDOSSI Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie

Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amin  
 Pr. JROUNDI Laila  
 Pr. KARMOUNI Tariq  
 Pr. KILI Amina  
 Pr. KISRA Hassan  
 Pr. KISRA Mounir  
 Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 Pr. MANSOURI Hamid\*  
 Pr. OUANASS Abderrazzak  
 Pr. SAFI Soumaya\*  
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saida\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. ACHACHI Leila  
 Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AMMAR Haddou  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZIANE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHARCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GANA Rachid  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*

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

Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Neuro chirurgie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation

Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

**Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*

Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Anesthésier réanimation  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique

Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KADI Said \*  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

### **Octobre 2010**

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

Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Traumatologie orthopédique  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Cardiologie  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie pathologique

## **Mai 2012**

Pr. Abdelouahed AMRANI  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. Ahmed JAHID  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Drissi\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI  
Pr. Mounir ER-RAJI  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Pédiatrique  
Cardiologie

## **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES** *PROFESSEURS*

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. BOURJOUANE Mohamed  
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia  
Pr. DAKKA Taoufiq  
Pr. DRAOUI Mustapha  
Pr. EL GUESSABI Lahcen  
Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
Pr. HAMZAOUI Laila  
Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Microbiologie  
Biochimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Biophysique  
Chimie Organique  
Biotechnologie  
Biologie  
Chimie Organique  
Biochimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

*Enseignants Militaires\**

*Mise à jour le 02/05/2013*



## *Dédicaces*



*A l'Eternel des armées le Dieu de toute gloire*

*A qui je dois tout ; Merci pour mon parcours sans faute ; merci pour la direction ; merci pour être toujours là pour moi*

*Aucun mot ne saurait être suffisant pour t'exprimer ma reconnaissance et mon amour pour toi.*

*C'est grâce à toi que j'y suis arrivée.*

*Je sais que ce n'est qu'un prémice de ce que tu as à faire dans ma vie mais je te loue et je t'exalte parce que tu en es digne.*

*Reçois ces quelques mots comme l'écho de mon cœur te disant merci et que ma vie soit toujours devant toi un parfum de bonne odeur.*

*A*

*FEU SA MAJESTÉ LE ROI*

*HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis*

*A*

*SA MAJESTÉ LE ROI*

*MOHAMED VI*



*Chef suprême et chef d'état major général*

*des Forces Armées Royales.*

*Qu'Allah le glorifie et préserve son royaume*

*A*  
*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE*  
*HERITIER*  
*MOULAY EL HASSAN*



*Que Dieu le garde*

*A TOUTE LA FAMILLE ROYALE*



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*AHMED MOUEDENE :*

*Professeur De Traumatologie Orthopédie.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*DIMOU M'BAREK :*

*Professeur d'Anesthésie Réanimation.*

*Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*

*Monsieur le Médecin Colonel Major  
Abdelkrim MAHMOUDI*

*Professeur de Réanimation.  
Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.  
En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major  
Hassan ISMAILI*

*Professeur de traumatologie orthopédie  
Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.  
En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major  
HDA ABDELHAMID  
Professeur de Cardiologie.*

*Directeur de l'E. R. S. S. M et de L'E. R. M. I. M.  
En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Lieutenant Colonel  
Abdelaziz BOUSNANE*

*Commandant du groupement de formation et d'instruction*



### *A Vous mes parents*

*Que j'aime tant . Toi Monsieur Lomdo Bouwissiwe et toi Mme Lomdo Aminatou ; j'y suis arrivée j'ai fini et je sais vous êtes très heureux pour moi et que c'est une fierté pour vous d'avoir un médecin dans la famille*

*Mais cela est arrivé parce que vous avez joué votre rôle de parents; je voudrais vous dire que je suis extrêmement fière de vous avoir comme parents*

*Pour tous les sacrifices auxquels vous avez consenti; émotionnels, financiers et autre je vous remercie*

*Je prie le Dieu Tout –puissant de vous accorder une longue vie afin que vous puissiez profiter de ses bienfaits dans ma vie.*

*Je vous aime d'un amour inconditionnel et ineffable.*





*A Vous mes frères et sœurs Lomdo Ninkɔ ;Prénom ;Dadja*

*Je remercie Dieu d'être votre sœur ; je vous remercie d'avoir cru en moi, d'avoir patienté et d'être toujours de mon côté, je vous dédie cette thèse et je prie Dieu qu'il accorde à chacun d'entre vous la stabilité dans vos différents domaines.*

*Je vous aime.*





*A vous Mon père et maître Pasteur Matthew Finbarrs ; à vous ma très chère  
Maman Véronica Finbarrs*

*C'est avec une grande émotion que je vous écris ces mots .*

*Malgré le fait que mes parents naturels n'étaient pas avec moi vous  
avez joué votre rôle de parents à la perfection dans ma vie me soutenant ; me  
corrigeant ; me poussant à aller toujours plus haut; toujours plus loin . Vous  
avez été là dans mes moments de tristesse ; de solitude également dans les  
moments de joie . Vous m'avez permis de mûrir et de progresser afin que je  
devienne une jeune femme qui plaît à Dieu et un médecin qui craint Dieu .*

*Je vous remercie et je vous dédie cette thèse en espérant que ce sera un  
sujet de fierté.*





*Au Général de division Béréna Gnakoudè ;*

*Vous êtes pour moi tuteur un exemple à suivre au sein de l'armée Togolaise ; je vous remercie pour votre soutien ; pour votre attention envers moi ; merci parce que vous m'avez permis de faire cette médecine militaire à laquelle j'aspirais tant. Merci d'avoir cru en moi et de toujours croire en moi.*

*Veillez voir en ces quelques mots l'expression de mon admiration pour vous.*





*Aux Forces Armées Togolaises ;*

*j'ai l'honneur et le plaisir de faire partie de cette armée togolaise qui se distingue par cette loyauté quelque soient les circonstances .Je vous dédie cette thèse; veuillez recevoir en ces mots l'expression de ma fidélité constante.*





*Au service des Urgences de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V.*

*A Anna Naa Adochoo Mensah ;*

*Tu es pour moi une grande sœur que j'aime et pour qui j'ai un respect profond ; je te remercie pour ta présence, tes prières, ton soutien et ton amour.*

*A vous Yves Ebobisse, Augustin Assié ; Kouakou Loukou Franck ; Lionel Bambara ; René Sagno ; Koli Guilavogui ; Priscille Akakpo ; Axelle Tchicaya ; Raissa Massounga ; Rémi Asare (mon informaticien)*

*Qui m'avez soutenu et qui avez été de véritables frères pour moi comblant les vide ; vous êtes pour moi une famille. Et c'est grâce à la présence et l'impact de chacun de vous que je suis qui je suis aujourd'hui.*

*A tous les membres de l'Eglise des Assemblées du Christ ici au Maroc et à l'extérieur du Maroc.*





## *Remerciements*





*A notre Maître et Président de thèse*

*Monsieur Zentar Aziz*

*Professeur de Chirurgie viscérale;*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites de présider notre thèse, votre compétence est pour nous un exemple que nous voudrions suivre.*





*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Monsieur Aouragh Aziz*

*Professeur d'Hépatogastro-Entérologie,*

*Vous avez accepté de nous suivre pour notre travail et nous vous en sommes très reconnaissants. Votre humilité et votre compétence ainsi que votre dévouement sont pour nous un reflet de ce que nous voulons devenir. Nous espérons que ce travail sera pour vous une fierté.*





*A notre Maître et Juge de thèse  
Monsieur Amezyane Taoufik,  
Professeur de Médecine interne,*

*C'est un honneur pour nous d'avoir un homme de votre carrure dans  
notre jury.*

*Nous espérons que ce travail vous agréera.*





*A notre Maître et Juge de thèse*

*Monsieur Seddik Hassan*

*Professeur d'Hépatogastro-Entérologie*

*Merci pour votre gentillesse et votre présence dans ce jury*





*A notre Maître et Juge de thèse*

*Madame Benzoubeir Nadia*

*Professeur d'Hépatogastro-Entérologie*

*Veillez recevoir l'expression de notre profond respect*





*Au Docteur Tamzaourt Mouna ,  
Spécialiste en Hépatogastro-Entérologie*

*Vous m'avez accompagné durant cette thèse sans jamais vous plaindre ,  
vous m'avez encouragée , guidée , les mots ne seraient être suffisants pour  
vous remercier. Nous espérons avoir été une bonne étudiante et aussi que  
vous serez à l'avenir un médecin distingué*





## *Liste des illustrations*



## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>6-MP</b>	: 6 MercaptoPurine
<b>AINS</b>	: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
<b>Anti CD</b>	: anti Cluster de Différenciation
<b>Anti-TNF</b>	: anti -Tumor Nécrosis Factor
<b>AZA</b>	: Azathioprine
<b>CMV</b>	: CytoMégaloVirus
<b>Cp</b>	: Comprimés
<b>CSA</b>	: Ciclosporine A
<b>EBV</b>	: Epstein Barr Virus
<b>HSV</b>	: Herpès Simplex Virus
<b>IRM</b>	: Imagerie par Résonance Magnétique
<b>LH</b>	: Lymphome Hodgkinien
<b>LNH</b>	: Lymphome non Hodgkinien
<b>MC</b>	: Maladie de Crohn
<b>Mg/Kg/J</b>	: Milligrammes par Kilogrammes par Jour Mg: milligrammes
<b>Mm</b>	: Millimètres
<b>MTX</b>	: Méthotrexate

**RCH** : Rectocolite Hémorragique

**TDM** : Tomodensitométrie

**U** : Unités

**VHB** : Virus de l'Hépatite B

**VHC** : Virus de l'Hépatite C

**VZV** : Virus Zona Varicelle

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: REPRESENTATION DES PATHOLOGIES REPRISES SOUS LE TERME DE MICI.....	10
FIGURE 2: PHENOTYPES CLINICO-PATHOLOGIQUES DE LA MC(A) ET DE LA RCH(B).....	12
FIGURE 3: LOCALISATION DES LESIONS DANS LA MALADIE DE CROHN.....	15
FIGURE 4: CARACTERISTIQUES ANATOMO-PATHOLOGIQUES DES MICI ADAPTE DE [2-17] .....	17
FIGURE 5: REPRESENTATION DES FISTULES ET DES STENOSES DANS LA MALADIE DE CROHN....	18
FIGURE 6: STRATEGIE THERAPEUTIQUE STEP-UP .....	27
FIGURE 7: STRATEGIE THERAPEUTIQUE TOP DOWN.....	27
FIGURE 8: RISQUE RELATIF DE LYMPHOME AU COURS DES TRAITEMENTS PAR AZATHIOPRINE PUBLIE PAR LAURENT BEAUGERIE [50].....	32
FIGURE 9: : INCIDENCE DES LYMPHOMES SELON L'AGE PUBLIE PAR LAURENT BEAUGERIE [50]..	35
FIGURE 10: HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU DEVELOPPEMENT DES SYNDROMES LYMPHOPROLIFERATIFS ASSOCIES AUX TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS .....	38

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1: MANIFESTATIONS EXTRA-INTESTINALES DES MICI.....	14
TABLEAU 2: PARAMETRES DEFINISSANT LE SCORE CDAI DANS LA MC .....	19
TABLEAU 3: RISQUE DE LYMPHOMES AU COURS DES MICI TRAITÉES PAR AZATHIOPRINE , 6-MERCAPTOPURINE, METHOTREXATE ET /OU CICLOSPORINE. ....	29
TABLEAU 4: DIFFÉRENTES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS AYANT DÉVELOPPÉ DES LYMPHOMES NON HODGKINIENS SOUS IMMUNOSUPPRESSEURS.....	30
TABLEAU 5: RISQUE DE LYMPHOMES AU COURS DES MICI TRAITÉES PAR INFlixIMAB .....	31
TABLEAU 6: TABLEAU DES ÉTUDES INCLUES AU SEIN DE LA META-ANALYSE RÉALISÉE PAR KANDIEL [37] .....	34



# *Sommaire*



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Observations</b> .....	4
1.Observation 1 .....	5
2.Observation 2 .....	7
<b>Discussion</b> .....	8
1.Généralités.....	9
1.1.Aspects cliniques et épidémiologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin .....	9
1.2.Etiologies.....	10
1.2.1.Les Facteurs génétiques :.....	10
1.2.2.Les Facteurs environnementaux.....	11
1.2.3.Les Facteurs infectieux.....	11
1.3.Classification Clinique (figure 2).....	11
1.4.Symptômes .....	13
1.4.1.Signes cliniques.....	13
1.4.2.Anatomopathologie.....	15
1.4.3.Complications .....	18
1.5.Diagnostic .....	19
1.6.Aspect Thérapeutique des MICI.....	20
1.6.1.Objectifs Thérapeutiques.....	20
1.6.2.Moyens .....	20
1.6.3.Stratégies thérapeutiques.....	26

2. Prévalence des lymphomes au cours des MICI .....	28
2.1.Risque lymphomateux général des patients porteurs de MICI.....	28
2.2.Risque de lymphomes chez les patients traités par Azathioprine (AZA) ou 6-mercaptopurine(6-MP).....	29
2.3.Risque de lymphomes chez les patients traités par méthotrexate(MTX) .....	30
2.4.Risque de lymphomes chez les patients traités par ciclosporine .....	31
2.5.Risque de lymphomes chez les patients traités par Infliximab.....	31
3.Implication de l’AZA dans la genèse du lymphome.....	32
4.Facteurs de risque.....	35
4.1.L’âge .....	35
4.2.La présence de l’inflammation muqueuse.....	36
4.3.Le sexe .....	36
4.4.La durée de prise de l’AZA.....	36
4.5.La présence d’Epstein Barr Virus.....	37
<b>Conclusion</b> .....	<b>39</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>41</b>
<b>Références</b> .....	<b>45</b>



# *Introduction*



Les thérapeutiques immunosuppressives prescrites chez les malades transplantés sont associées à un risque de lymphome notamment en cas d'utilisation de l'Azathioprine (IMUREL®) [1]. Par contre chez la population non transplantée la survenue des lymphomes est exceptionnelle. Ces thérapeutiques sont de nos jours largement prescrites dans une diversité de pathologie notamment au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin(MICI).En effet dans ces dernières, l'Azathioprine est prescrit afin de prévenir les rechutes ; en cas de cortico-dépendance ou de corticorésistance[2].

L'effet bénéfique de l'Azathioprine au cours de la maladie de Crohn a été démontré par des essais cliniques contrôlés dans différentes situations : dans les formes chroniques actives pour diminuer les symptômes et permettre un sevrage en corticoïdes, dans des poussées plus banales pour permettre le sevrage, chez des malades en rémission généralement obtenue par Azathioprine pour éviter les rechutes [3].Indiscutablement on utilise l'Azathioprine plus tôt dans l'histoire de la maladie ; cette tendance s'explique par les résultats décevants obtenus par les amino-salicylés pour la prévention des rechutes au cours de la maladie de Crohn.Le pourcentage de réussite est compris entre 40 % et 96% après un an et le risque de rechute est de 5 à 10% par an lorsque le traitement est maintenu [4].Ces chiffres font de l'Azathioprine le traitement le plus efficace pour obtenir une rémission soutenue dans la maladie de Crohn pratiquement à égalité avec la chirurgie.Les immunosuppresseurs posent problème depuis plusieurs années aux praticiens quant à leur implication dans la survenue des lymphomes chez les patients porteurs de MICI et recevant ces thérapeutiques. Ce risque semble réel dans la polyarthrite rhumatoïde et chez les transplantés rénaux. Connell et Al ont étudié cette question et ont mis en évidence ce risque au sein d'une cohorte de plusieurs patients [5]. L'utilisation de l'Azathioprine étant de plus en plus large et précoce, il convient d'avoir une confirmation de ces données et une évaluation précise du risque de lymphome au cours des thérapeutiques immunosuppressives afin de ne pas méconnaître une nocivité supérieure au bénéfice thérapeutique.

A travers ces deux observations l'objectif de notre étude est de soulever le risque réel de survenue de lymphomes chez des patients suivis pour MICI sous Azathioprine en essayant d'identifier certains facteurs de risque.



## *Observations*



## 1. Observation 1

Il s'agit d'un homme âgé de 58 ans tabagique chronique, suivi pour une maladie de Crohn iléo-caecale diagnostiquée sur l'analyse histopathologique d'une pièce de résection iléocaecale au décours d'une intervention chirurgicale en urgence pour occlusion. Il a été traité par IMUREL® à dose de 2.5mg/kg/jet Pentasa (2g/jour). Deux ans après, le patient est hospitalisé pour un syndrome anémique accompagné de rachialgies et de douleurs thoraciques. L'examen clinique à l'admission trouvait une douleur exquise à la palpation des apophyses vertébrales avec raideur rachidienne. Le bilan biologique réalisé a mis en évidence un syndrome inflammatoire avec une Protéine C Réactive à 150 mg/l, une bicytopenie à l'hémogramme (anémie macrocytaire à 6,8 g/dl et leucopénie à 2000 éléments/mm<sup>3</sup>) et une sérologie HIV négative. Le myélogramme a montré des mégacaryocytes dystrophiques et une lignée érythroblastique hyperplasique. La TDM thoraco abdominopelvienne a révélé un aspect de spondylodiscite dorsale avec fuseau paravertébral et épidurite, des adénopathies sus et sous diaphragmatiques et une dilatation de la veine-porte. Une Biopsie disco vertébrale est effectuée et a mis en évidence un processus fibro-inflammatoire granulomateux polymorphe. Un traitement anti-bacillaire d'épreuve fût instauré. L'évolution a été marquée par une accentuation des rachialgies dorsales avec une raideur cervicale, l'apparition de paresthésies des membres inférieurs et une amyotrophie. Une IRM médullaire a été réalisée montrant un aspect de spondylodiscite probablement infectieuse D5-D6. Un complément scannographique abdominal a mis en évidence la persistance des adénopathies profondes sus et sous diaphragmatiques. Les résultats de l'examen anatomopathologique de la biopsie d'une adénopathie ont mis en évidence une architecture du tissu ganglionnaire totalement détruite et remplacée par une prolifération lymphomateuse d'architecture diffuse et d'aspect pléomorphe faite d'éléments de grande taille pourvus d'un cytoplasme peu abondant et mal délimité ; avec des noyaux augmentés de volume arrondis ou ovalaires, hyperchromatiques et

souvent macro voire plurinucléolés, l'activité mitotique est importante avec la présence de nombreux polynucléaires neutrophiles.

Le complément immunohistochimique a objectivé une forte positivité des anticorps anti CD3, et des anticorps antiCD5, et des anticorpsanti CD20 CD30 CD10 négatifs.Le diagnostic d'un lymphome non Hodgkinien de type T périphérique a été retenu.

Au service d'hématologie clinique où le patient fut transféré, un traitement à base de chimiothérapie type CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine,Prednisone) a été instauré. Le bilan de réévaluation à l'issue de 4 cures a montré une rémission complète.Quatre cures supplémentaires de consolidation ont été faites. Le patient est actuellement en rémission avec un recul de deux ans.

## 2. Observation 2

Il s'agit d'un homme de 49 ans, opéré d'un abcès anal dont les suites ont été marquées par la survenue d'une diarrhée glairo-sanglante avec altération de l'état général qui a motivé son hospitalisation au service de gastro-entérologie permettant le diagnostic d'une maladie de Crohn colique et ano-périnéale en poussée sévère. Un traitement combinant les corticoïdes à doses dégressives avec introduction de l'Imurel® a été instauré.

Sept mois après, le patient est hospitalisé pour un syndrome infectieux avec altération de son état général faisant redouter une complication de sa maladie. L'examen clinique à l'admission trouve un abdomen sensible. Le bilan biologique a noté un syndrome inflammatoire.

Un examen tomodensitométrique abdomino-pelvien couplé à une imagerie par résonance magnétique abdominale ont montré un magma d'adénopathies coelio-mésentériques, rétro-péritonéales, iliaques primitives et internes gauches, méso rectales et méso sigmoïdiennes dont la plus volumineuse mesure 12 mm de petit axe au niveau mésentérique associé à un épaississement de la dernière anse iléale. Une biopsie ganglionnaire a donc été réalisée montrant un lymphome non Hodgkinien type B du manteau avec des cellules tumorales qui expriment le CD 20 et le CD 5 avec un CD 10 qui est négatif avec un marquage nucléaire de plus de 50% des cellules avec l'anticorps anti cycline D1. Le Ki 67 montre un index de prolifération d'environ 90% avec une activité mitotique peu élevée. L'évolution a été marquée par la survenue rapide d'un choc septique non contrôlé à la suite duquel le patient décéda avant de pouvoir instaurer une chimiothérapie.



## *Discussion*



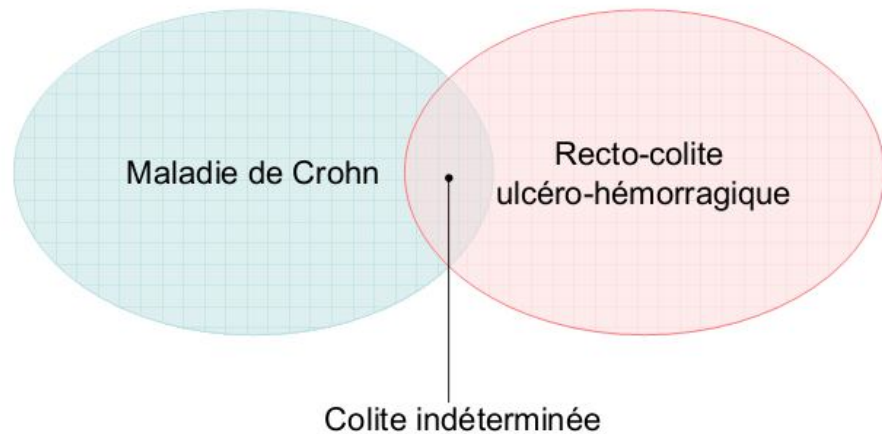
L'originalité de ce travail résulte dans la survenue de lymphomes chez deux patients traités par des thiopurines pour des MICI. Il a permis de démontrer et de réaffirmer l'existence d'un risque lymphomateux au cours d'un traitement par des thiopurines lors des maladies inflammatoires cryptogéniques de l'intestin.

## **1. Généralités**

### **1.1. Aspects cliniques et épidémiologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) désignent des lésions inflammatoires d'étiologie mal connue atteignant le tractus digestif. Ces atteintes sont définies par des manifestations variées et souvent comme leur nom l'indique en évolution chronique, c'est-à-dire une succession de phases de rémissions et de poussées de la maladie. Les lésions inflammatoires sont secondaires à une activation du système immunitaire intestinal en amont duquel l'implication de facteurs environnementaux (mode de vie, flore intestinale, virus) et génétiques (prédisposition héréditaire) commence à être mieux connue. La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont les deux principales formes de MICI ; une troisième entité peut être ajoutée, la colite indéterminée présentant les caractéristiques d'une colite idiopathique pour laquelle l'ensemble des examens réalisés ne permet pas de trancher entre maladie de Crohn et recto-colite (Figure 1).

La MC fut découverte par Fabry en 1623 et décrite pour la première fois par Antoni Lesniowski en 1904. En 1932, après avoir décrit 14 cas d'une affection appelée « ileite terminale ou régionale » et localisée à la moitié terminale de l'iléon, le gastro-entérologue Burrill Crohn donna son nom à cette pathologie. La RCH fut elle, différenciée de la dysentérie bactérienne en 1859 par Samuel Wilks puis décrite par Arthur Hirst en 1931 [6].



**Figure 1: Représentation des pathologies reprises sous le terme de MICI**

Bien que la MC et la RCH présentent un phénotype clinico-pathologique similaire ; ces deux pathologies diffèrent par la localisation de l'inflammation dans le tube digestif et la nature des atteintes histologiques. Chez nos patients, les MICI étaient de type maladie de Crohn à localisation iléo-caecale pour la première observation et à localisation pancolite pour la deuxième observation.

## **1.2. Etiologies**

L'étiopathogénèse des MICI reste encore méconnue ; les manifestations cliniques et les données épidémiologiques étant très hétérogènes, cela plaide en faveur d'une étiologie multifactorielle mettant en jeu aussi bien de facteurs génétiques, immunologiques ou encore environnementaux.

### **1.2.1. Les Facteurs génétiques :**

L'hypothèse génétique repose sur la prédisposition héréditaire de certaines populations à développer la maladie. En effet, chez les patients atteints de MICI, 10 à 29% présentent un antécédent familial, c'est-à-dire un parent atteint de la même pathologie. On a découvert également un gène de prédisposition génétique à la maladie de Crohn : NOD2\CARD 15[7-10].

### **1.2.2. Les Facteurs environnementaux**

L'incidence des MICI est plus importante dans les pays industrialisés ou en voie de développement et dans les pays du Nord, que dans les pays du Sud. Parmi ces facteurs environnementaux potentiels seul le tabagisme est universellement reconnu [11].

**Le tabagisme** : affecte de manière différente le risque d'apparition des MICI ; le tabagisme actif augmente le risque de développer une maladie de Crohn et aggrave l'évolution de la maladie surtout chez les femmes (sévérité de la récurrence chirurgicale, complications perforantes sévères de type abcès ou fistules). Le tabagisme passif au cours de l'enfance pourrait lui aussi augmenter l'incidence de la MC chez l'adulte. A l'inverse il existe un effet protecteur du tabagisme vis-à-vis de la RCH aussi bien chez les fumeurs actifs que ceux passifs [12-14]. Chez nos patients la notion de tabagisme chronique a été identifiée.

**Le stress** : le stress psychologique a été décrit comme un facteur aggravant de l'activité inflammatoire dans les MICI ; la relation entre le stress et le MICI peut être qualifiée de bidirectionnelle. En effet le stress peut être un facteur déclenchant des MICI et ces dernières elles-mêmes en altérant la qualité de vie des patients peuvent entraîner un état d'anxiété et de dépression chez ces derniers [15, 16].

### **1.2.3. Les Facteurs infectieux**

Les similitudes entre les MICI et certaines formes d'entéocolites infectieuses initiées par des espèces bactériennes non commensales (*Campylobacter*, *Shigella*) suggèrent que des agents infectieux au tropisme intestinal participent à l'étiologie des MICI.

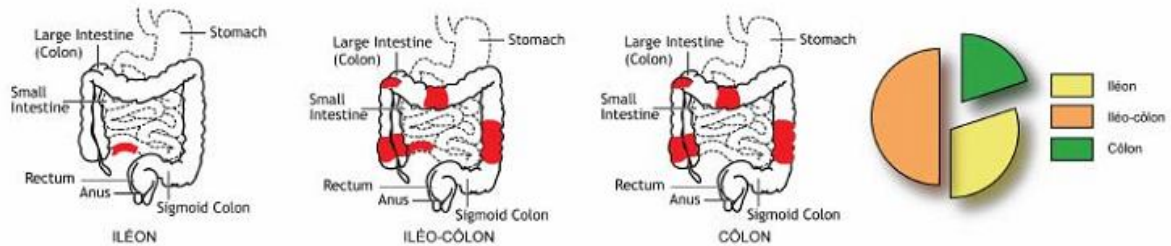
## **1.3. Classification Clinique (figure 2)**

Anatomiquement, la MC peut toucher l'ensemble du tube digestif de la bouche à l'anus. Cependant dans la majorité des cas, l'inflammation est principalement localisée au niveau de l'iléon ou du côlon. Dans quelques cas une inflammation de

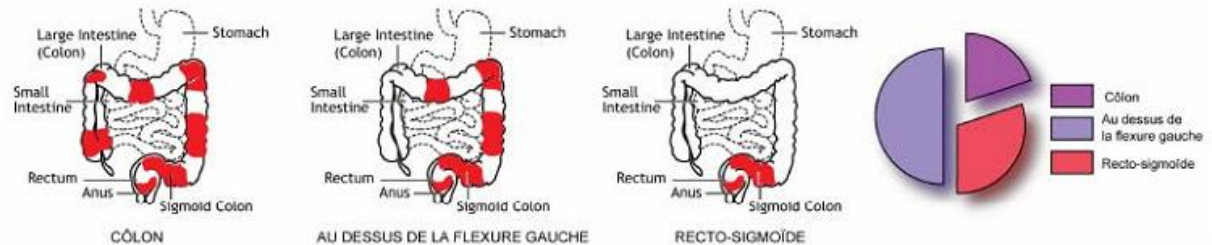
l'œsophage et de l'estomac a été décrite. En fonction du site de l'inflammation trois grandes classes de MC ont été décrites : l'iléite de Crohn uniquement localisée au niveau de l'iléon (28%), la MC iléo-colique(47%) qui atteint à la fois l'iléon terminal, le côlon et la colite de Crohn qui ne concerne que le côlon.

La RCH est une inflammation restreinte au niveau recto-colique. La localisation anatomique de l'inflammation permet d'établir trois phénotypes clinico-pathologiques de la RCH : la pancolite où l'inflammation atteint la totalité du côlon ; la rectocolite gauche où l'inflammation atteint le côlon de l'angle colique gauche au rectum et la recto-sigmoidite où l'inflammation se situe au niveau du rectum et du côlon sigmoïde.

**A. MALADIE DE CROHN**



**B. RECTO-COLITE HEMORRAGIQUE**



**Figure 2: Phénotypes clinico-pathologiques de la MC(A) et de la RCH(B)**

En fonction de la localisation de l'atteinte inflammatoire, on distingue plusieurs types de MC et de RCH dont les prévalences sont différentes (diagrammes circulaires).

## **1.4. Symptômes**

Les manifestations cliniques des MICI sont majoritairement digestives ; les symptômes les plus fréquents étant les douleurs abdominales et la diarrhée.

### **1.4.1. Signes cliniques**

#### **1.4.1.1. Manifestations intestinales**

- La maladie de Crohn : se présente habituellement chez un adulte par des douleurs abdominales accentuées après les repas, la diarrhée, une asthénie, un amaigrissement et un état subfébrile. Elle évolue par poussées inflammatoires. La perte sanguine chronique due à l'inflammation intestinale peut se manifester sous forme de rectorragie en cas d'atteinte colique et peut entraîner une anémie.

- La recto-colite hémorragique : est caractérisée par une inflammation chronique évolutive touchant exclusivement le rectum et le côlon. Elle se caractérise par des phases aiguës entrecoupées de rémission. Les manifestations cliniques principales de la RCH sont la douleur abdominale et la diarrhée muco-sanglante. L'atteinte rectale isolée entraîne un tableau clinique de rectorragies, ténésmes et parfois constipation. La majorité des patients atteints de RCH présentent une maladie intermittente et d'une gravité allant de mineure à modérée ; chez les patients présentant une forme sévère, la totalité du côlon est atteinte, menant à une diarrhée sanglante importante et à des symptômes systémiques tels que la fièvre et l'amaigrissement.

Outre les manifestations intestinales des MICI, des manifestations extra-intestinales sont associées.

#### **1.4.1.2. Manifestations extra-intestinales**

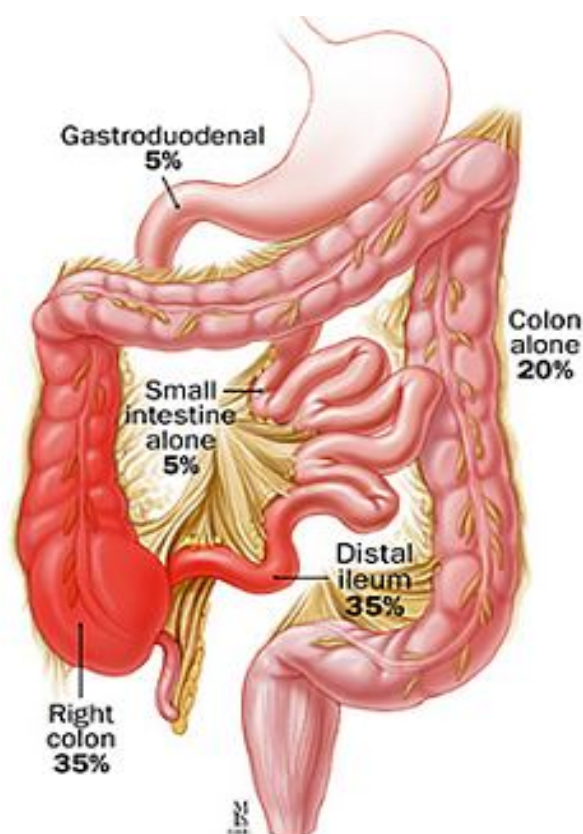
Ces manifestations peuvent être résumées dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).

Tableau 1: Manifestations extra-intestinales des MICI

Manifestations extra-intestinales	Complications extra-intestinales
<b>Maladies musculo-squelettiques</b>	
Arthrite périphérique Spondylarthrite ankylosante Sacroïdite Maladie de Crohn métastatique	Ostéoporose et ostéonécrose pharmaco-induite Arthrite septique
<b>Maladies muco-cutanées</b>	
Erythème noueux Pyoderma gangraenosum Stomatite aphteuse	Fissures anales Fistules Purpura Glossite Perte de cheveux Perléche Candidoses Mucosites / stomatites Exanthème allergique
<b>Maladies oculaires</b>	
Uvéite Conjonctivite Épisclérite	Kératopathie Infections opportunistes
<b>Maladies hépatobiliaires</b>	
Cholangite sclérosante primaire Hépatite granulomateuse	Cholélithiases Hépatite stéatosique
<b>Maladies pancréatiques</b>	
Pancréatite aigüe Pancréatite chronique	Pancréatite pharmaco-induite Pancréatite biliaire
<b>Maladies vasculaires</b>	
Thrombo-embolies	Anémie Thrombocytose; Leucocytose Hypercoagulation
<b>Maladies rénales</b>	
Protéinurie tubulaire	Lithiases rénales Néphrite interstitielle aigüe Insuffisance rénale Amyloïdose
<b>Maladies bronchopulmonaires</b>	
Bronchite chronique Laryngotrachéite Pleurésie	Fibrose pulmonaire Pleurésie Infections opportunistes
<b>Maladies cardiaques</b>	
Péricardite	Péricardite
<b>Maladies neurologiques</b>	
Maladies démyélinisantes Névrite optique	Neuropathies périphériques Leucoencéphalopathies

### 1.4.2. Anatomopathologie

La Maladie de Crohn est caractérisée par des lésions atteignant principalement la région iléo-colique mais peuvent toucher tout le tube digestif de la bouche à l'anus (Figure 3).



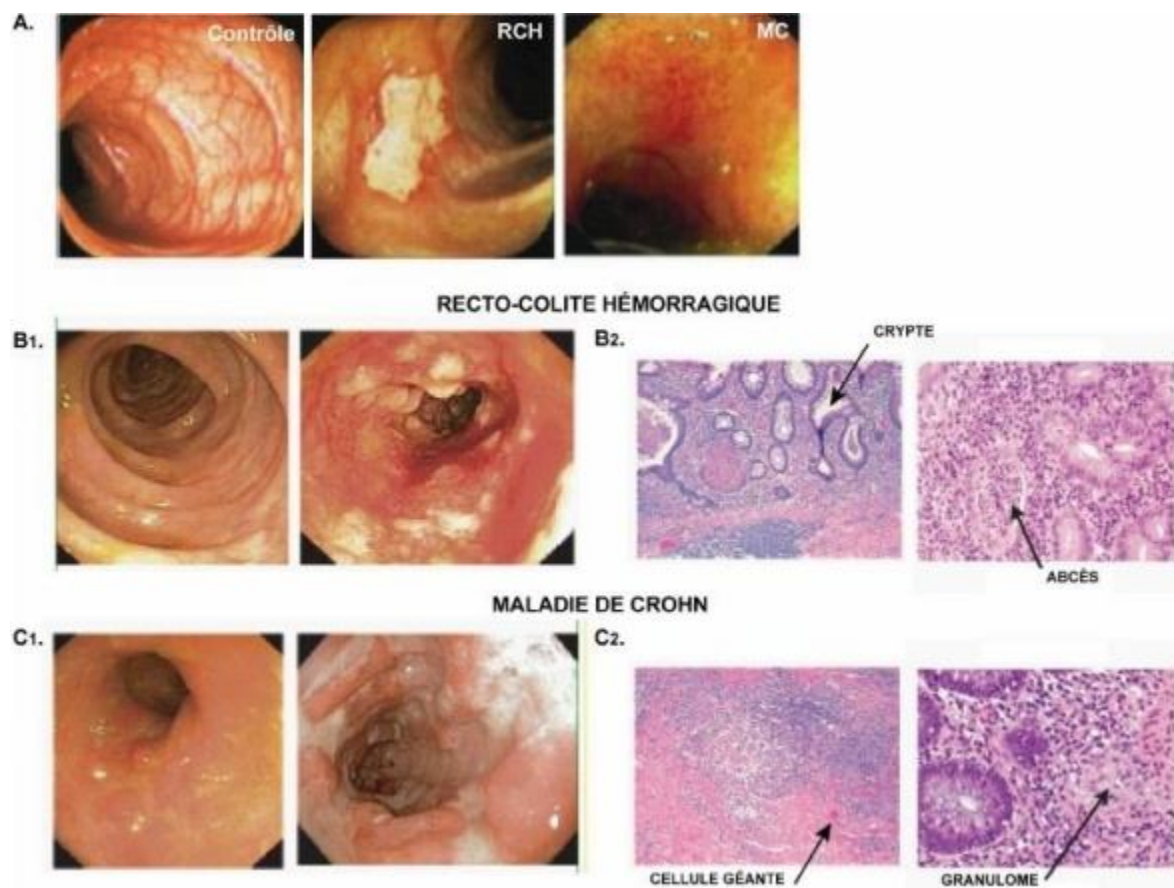
**Figure 3: Localisation des lésions dans la maladie de Crohn**

(D'après "The Johns Hopkins Medical Institutions. Gastroenterology & Hepatology Resource Center).

Ces lésions se manifestent sous forme d'ulcérations accompagnées d'un processus inflammatoire qui est souvent discontinu, de telle sorte qu'on retrouve des segments d'intestin normaux séparant des segments atteints. Dans la MC, la muqueuse est friable et érythémateuse avec une perte de vascularisation et une hyperplasie lymphoïde dans l'iléon terminal. Au niveau du côlon, des ulcérations et des abcès sont observables. L'inflammation transmurale est associée au développement d'agrégats lymphoïdes et de granulomes (Figure 4).

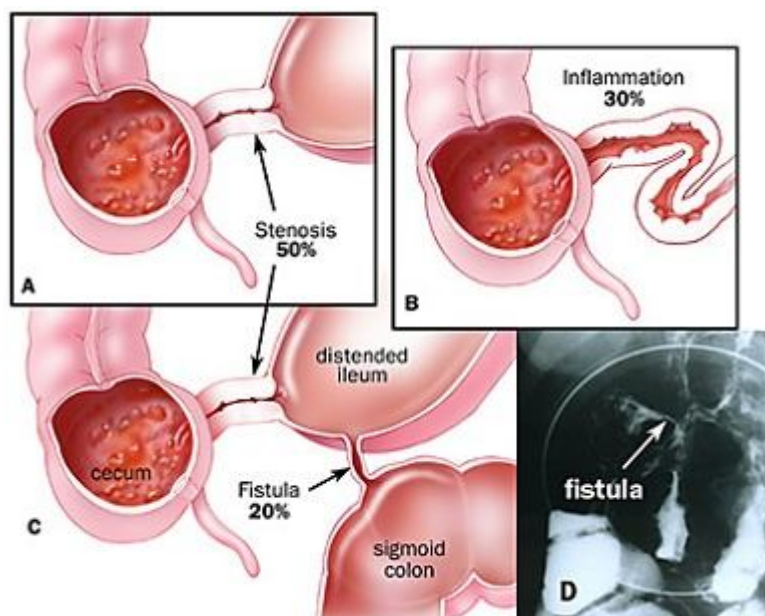
Ces lésions ont pour conséquences la formation de sténoses (rétrécissement de la lumière dû à l'épaississement de la paroi épithéliale) ou encore des fistules (conduit anormal faisant communiquer une cavité ou un organe avec un autre ou avec l'extérieur de l'organisme)(Figure 5).

La recto-colite hémorragique engendre des lésions superficielles et hémorragiques atteignant la muqueuse et la sous-muqueuse ; souvent en région continue. Ces lésions entraînent le plus souvent des abcès au niveau des cryptes définis par une accumulation de neutrophiles et de monocytes à la base des villosités. De plus le côlon est faiblement vascularisé et peut présenter des ulcérations très nombreuses souvent aphtoïdes ou profondes (fissures), des pseudo-polypes et des hémorragies.



**Figure 4: Caractéristiques anatomo-pathologiques des MICI Adapté de [2,17]**

L'endoscopie révèle des atteintes de la muqueuse colique chez les patients par rapport aux individus sains (A), caractérisées par une pan-colite avec des ulcérations et des polypes dans la RCH (B1) et par un amincissement de la muqueuse et des hyperplasies dans la MC (C1). La coloration par hématoxyline –éosine montre une désorganisation de la muqueuse et la présence d'abcès dans la RCH (B2) ainsi que des granulomes dans la MC (C2).



**Figure 5: Représentation des fistules et des sténoses dans la maladie de Crohn**

(D'après "The Johns Hopkins Medical Institutions. Gastroenterology & Hepatology Resource Center ).

### **1.4.3. Complications**

Les complications intestinales de la Maladie de Crohn sont souvent liées à leur localisation ; elles comprennent les sténoses et obstructions intestinales, les fistules et abcès, les hémorragies digestives. Outre les complications associées aux MICI ; ces pathologies induisent l'activation des cellules infiltrantes (comme les leucocytes) qui vont libérer des médiateurs responsables de dommages à l'ADN et modifier les signaux de croissance cellulaire, deux processus associés à une mauvaise restructuration de l'épithélium et donc au développement de cancers. La recto-colite hémorragique et la Maladie de Crohn présentent en effet un risque accru de développer un cancer colorectal et des cancers extra-intestinaux (cholangiocarcinome, lymphomes non hodgkiniens), risque qui s'ajoute aux effets secondaires carcinogènes des traitements médicamenteux des MICI.

### 1.5. Diagnostic

Le diagnostic de la Maladie de Crohn repose sur des caractéristiques morphologiques ainsi que sur l'exclusion d'une maladie grêlique ou colique spécifique. On utilisera différentes techniques d'imagerie médicale (entéro IRM, tomodensitométrie) et d'endoscopie en fonction de la localisation probable des lésions. Des examens sériques et coprologiques sont réalisés en vue de rechercher une infection spécifique. Un dosage des anticorps sériques peut être effectué afin d'orienter le diagnostic.

Une évaluation du stade clinique de la maladie peut être effectuée selon différents critères. Un des index utilisé est l'index d'activité CDAI (Crohn's Disease Activity Index), basé sur des données cliniques et biologiques.

**Tableau 2: Paramètres définissant le score CDAI dans la MC**

Paramètres définissant le score CDAI dans la MC
Nombre de selles liquides
Douleurs abdominales
Bien-être
Présence de symptômes liés à la pathologie (arthrite/arthralgie, uvéite, stomatite, fissure/fistule, fièvre)
Traitement de la diarrhée
Masse abdominale
Taux d'hématocrite
Perte de poids

Le diagnostic de la Recto-Colite Hémorragique repose sur l'exclusion d'une colite infectieuse réalisée par une coprologie, ensuite celui-ci repose sur l'endoscopie couplée à un examen histologique. La colonoscopie met en évidence une hyperhémie de la muqueuse saignant au contact. Un syndrome inflammatoire et une anémie sont mis en évidence. Chez nos patients le diagnostic de Maladie de Crohn a été confirmé par un ensemble de critères cliniques, biologiques, endoscopiques et histologiques.

## **1.6. Aspect Thérapeutique des MICI**

### **1.6.1. Objectifs Thérapeutiques**

- La réduction de l'inflammation locale [16].
- Le traitement des manifestations liées à la maladie aiguë (déshydratation, douleurs)
- Le traitement des manifestations dues à la chronicité de la maladie (carences nutritionnelles, manifestations extradiigestives, pathologies induites)

### **1.6.2. Moyens**

Il existe un large éventail de médicaments utilisés dans le traitement des MICI regroupés en plusieurs classes thérapeutiques : les salicylés, les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs, les biothérapies, les antibiotiques.

#### **1.6.2.1. Traitement médical**

##### **1.6.2.1.1. Les immunosuppresseurs**

• L'azathioprine (Imurel) et son produit métabolique la 6-mercaptopurine sont des agents de la classe des anti-métabolites, utilisés essentiellement dans le traitement de certains cancers et dans les maladies auto-immunes. Leur efficacité a été démontrée au cours des MICI lors de différentes études [18-19].

#### **Modes d'action**

Leur activité immunosuppressive réduit la prolifération lymphocytaire par l'interférence avec la synthèse des acides nucléiques purinergiques [20-21].

#### **Indications**

Réservés aux formes évolutives ou de traitements difficiles (rechutes fréquentes, poussées sévères, corticodépendance, lésions périnéales sévères), ils permettent un maintien de la période de rémission [22,23]. L'association Infliximab –

Azathioprine a démontré de meilleurs résultats que l'utilisation d'azathioprine seul au cours de la maladie de Crohn [24].

### **Posologie**

Azathioprine : 2 à 2,5 mg/kg/j

6 Mercaptopurine : 1 à 1,5mg /kg/j

### **Effets secondaires**

Pancréatite aigue

Toxicité hépatique : hépatites cytolytiques ; hyperplasie nodulaire régénérative

Cytopénies : Leuconeutropénies, érythroblastopénies, lymphopénies

### **Réactions d'intolérance**

Éruption cutanées, troubles digestifs, céphalées ,fièvre, arthralgies, myalgies

Infectieux: infections opportunistes

Lymphomes : augmentation du risque

### **Contre-indications**

Absolues : Cancer évolutif, infection par le VIH non contrôlée

Relatives : déficit en TPMT (thiopurine méthyl transférase)

### **Bilan préthérapeutique**

✚ Numération Formule Sanguine, bilan hépatique

✚ Sérologies VHB VHC HSV CMV VZV

Ces sérologies sont systématiques afin d'éviter des réactivations et des infections graves sur des terrains immunodéprimés [25].

✚ Bilan infectieux : examen cyto bactériologique des urines, protéine-C-Réactive, Radiologie des Sinus, Radiologie thoracique, panoramique dentaire, Intradermoréaction à la tuberculine)

**Interactions médicamenteuses** : Allopurinol, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

- Le méthotrexate : Il s'agit d'un immunosuppresseur de deuxième intention

**Mode d'action**

Il s'agit d'un antimétabolite antagoniste de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase bloquant ainsi la synthèse de l'ADN en phase S du cycle cellulaire.

**Posologie**

25 mg en intramusculaire ou sous-cutanée /semaine puis 15mg /semaine en entretien.

**Indication**

Echec ou intolérance (comme par exemple une pancréatite) à l'Azathioprine au cours de la MC.

**Effets secondaires**

Pneumopathies d'hypersensibilité

Hépatiques : hépatites cytolytiques, stéatose, fibrose, cirrhose

Hématologiques

Troubles digestifs

Cutanéo-muqueux : éruptions cutanées, stomatites

Tératogénicité

### **Contre-indication**

Grossesse, immunodéficience, infection évolutive, vaccin vivant atténué, insuffisance rénale avec clairance < 20 ml/min, hépatopathie active, consommation régulière d'alcool, cytopénies, ulcère buccal ou gastro-duodéal évolutif.

### **Bilan préthérapeutique**

- ✚ Numération Formule Sanguine, ionogramme sanguin, urée, créatinine, albuminémie,
- ✚ Sérologies VHB, VHC, VIH
- ✚ Radiologie thoracique

### **Interactions médicamenteuses**

Phénytoïne, vaccin contre fièvre jaune, Bactrim, sulfamides, probénécide, AINS (surtout phénylbutazone), aspirine, pénicillines.

#### 1.6.2.1.2. La ciclosporine

### **Mode d'action**

Il s'agit d'un agent immunosuppresseur qui induit une inhibition sélective des fonctions lymphocytaires T. Après fixation sur un récepteur intra-cytoplasmique, elle bloque la voie d'activation calcineurine dépendante et par conséquent la transcription et l'expression des cytokines nécessaires à la réponse immune.

### **Indication**

Étant donné son délai d'action court elle est positionnée dans le traitement des poussées de la RCH

### **Posologie**

Initialement : 2mg/kg/j en perfusion continue

Puis relais par voie orale 4mg/kg/j

### **Effets secondaires**

Hypomagnésémies

Insuffisance rénale

Hyperglycémie Hypertension artérielle

### **Contre-indication**

Il s'agit des contre-indications habituelles des immunosuppresseurs

### **Bilan préthérapeutique**

NFS plaquettes, bilan hépatique, bilan lipidique, créatininémie.

**Interactions médicamenteuses** : augmentation de la toxicité rénale : AINS, Aminosides

Augmentation des taux sériques : inhibiteurs calciques, macrolides, imidazolés, amiodarone.

#### **1.6.2.1.3. Les biothérapies ciblées**

Le TNF alpha est une cytokine pro-inflammatoire dont la concentration est fortement augmentée au niveau de la muqueuse intestinale et des selles des patients atteints de MICI. L'Infliximab, l'adalimumab et le certolizumabpégylé sont les anticorps monoclonaux anti TNF alpha les plus utilisés. Ces anticorps sont synthétiques. Ce traitement concerne 10% des patients et est très utilisé en cas d'échecs thérapeutiques. Bien que ces anticorps permettent un contrôle efficace des poussées et un maintien des rémissions, cette thérapie comporte certains risques comme le développement d'allergie, de tuberculose, d'insuffisance cardiaque, d'hépatite, de maladies neurologiques démyélinisantes ou encore de lymphomes.

#### **1.6.2.1.4. Les antibiotiques**

En particulier, le Métronidazole est efficace dans la MC pour les patients dont le tableau clinique présente des atteintes coliques et des fistules péri-anales ; mais des

doses importantes (jusqu'à 750 mg, 3x /jour) sont nécessaires et potentiellement neurotoxiques. La clarithromycine et la ciprofloxacine pourraient être utilisées alternativement au métronidazole. De façon contrastée, l'usage des antibiotiques dans le traitement de la RCH est très limité.

#### 1.6.2.1.5. Les 5-aminosalicylés ou 5-ASA

Les aminosalicylés sont des molécules de synthèse dérivées de l'acide salicylique qui possèdent des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes.

Cette molécule possède une bonne tolérance et entraîne peu d'effets secondaires. L'action bénéfique des 5-ASA est liée à ses caractéristiques anti-inflammatoires comme, l'inhibition de la production des prostaglandines et des leucotriènes, du chimiotactisme des neutrophiles et de l'activation du facteur de transcription NFKappa B. Cependant, ce traitement n'a que peu d'efficacité dans le cas de la MC.

#### 1.6.2.1.6. Les corticostéroïdes

Le traitement des MICI utilise les propriétés anti-inflammatoires des glucocorticoides naturels (cortisone, hydrocortisone ou cortisol).

#### 1.6.2.2. Le traitement chirurgical

La MC ne peut être guérie par la chirurgie. L'acte chirurgical s'impose en cas de complications telles que sténoses, fistules ou cancers [26]. La chirurgie n'est en aucun cas le 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. 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 peut dans certains cas de RCH être totalement curative, mais elle engendre d'importants inconvénients.

### **1.6.3. Stratégies thérapeutiques**

Les options thérapeutiques varient en fonction de la nature, la localisation, la sévérité et l'évolution des MICI. Les doses, la voie d'administration ou l'association des médicaments entre eux ou avec d'autres modalités thérapeutiques non médicamenteuses (nutrition ou chirurgie) seront les facteurs décisifs dans l'efficacité du traitement. La stratégie step-up conventionnelle représente une stratégie de prescription ascendante des traitements. Les médicaments les moins agressifs sont utilisés en première intention. En cas d'échec, un recours aux traitements de plus en plus forts (récents, marge thérapeutique plus étroite, rapport bénéfice/ risque) sera envisagé. Ainsi, dans la stratégie step-up, les dérivés salicylés sont utilisés en première ligne de traitement. S'ils s'avèrent inefficaces ou partiellement efficaces, la prescription concomitante de glucocorticoïdes sera justifiée. Toujours selon la même approche thérapeutique, les immunosuppresseurs tels que l'Azathioprine seront réservés aux patients corticorésistants ou corticodépendants. Enfin dans les cas de MICI résistants à un traitement par immunosuppresseur aux posologies recommandées, peuvent être pris en charge par un médicament anti-TNF alpha. Les autorisations de mise sur le marché des médicaments anti-TNF alpha ont été obtenues dans le cadre d'une prise en charge step-up. La sanction chirurgicale sera le dernier recours aux situations graves résistantes à tout traitement médical [27]. Actuellement la stratégie thérapeutique step-up reste la prise en charge recommandée dans les MICI, par l'ensemble des collègues et consensus thérapeutiques internationaux.

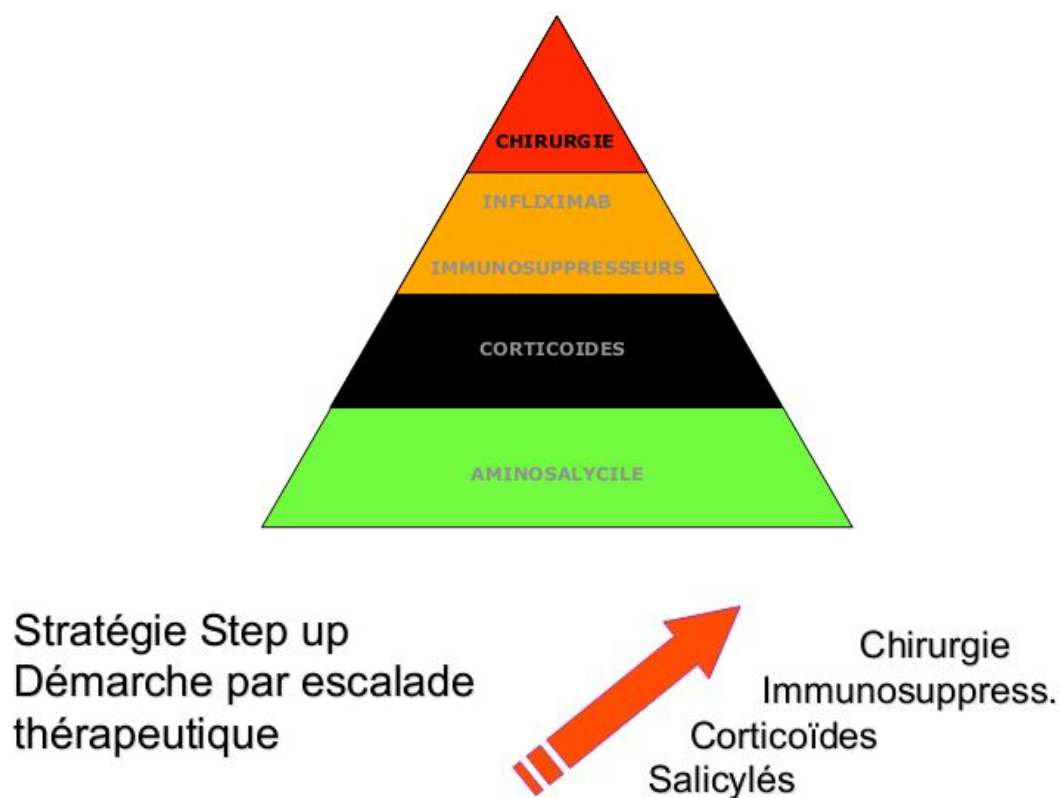


Figure 6: Stratégie thérapeutique step-up

La stratégie Top down consiste à donner de manière précoce des immunosuppresseurs aux patients à risque évolutif important.



Figure 7: Stratégie thérapeutique Top down

## **2. Prévalence des lymphomes au cours des MICI**

### **2.1. Risque lymphomateux général des patients porteurs de MICI**

Le premier cas de lymphome au cours des MICI a été décrit pour la première fois par J. Arnold Bargen en 1928 [28]. Depuis plusieurs autres cas ont été rapportés avec des études sur le lien entre lymphome et MICI. La plupart des lymphomes advenant dans le tractus digestif sont retrouvés au niveau des zones d'inflammation active indiquant donc qu'une inflammation chronique peut augmenter le risque de transformation maligne dans l'intestin [29].

Il est important de ne pas faire une confusion entre le diagnostic de lymphome et celui de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin car il existe des similarités cliniques et radiologiques pouvant induire en erreur. Les données concernant l'incidence des lymphomes sont très nombreuses et un consensus n'a pas encore été trouvé par les différentes sociétés savantes. Une étude faite par Farrell et al. à partir du registre des MICI de l'hôpital St. James de Dublin a montré une augmentation de l'incidence de lymphome non hodgkiniens (LNH) chez les patients ayant des MICI. Mais lorsque les patients ayant reçu des thérapeutiques immunosuppressives ont été exclus aucun cas de lymphomes parmi les 544 patients restants n'a plus été rapporté ce qui implique donc un autre facteur stimulant la genèse des lymphomes [30]. Parallèlement une autre étude faite par Fraser et al. ayant inclu 994 patients porteurs de RCH et 584 patients porteurs de maladie de Crohn qui n'avaient pas reçu de thérapeutiques immunosuppressives, il a identifié trois porteurs de RCH et un porteur d'une maladie de Crohn ayant développé des lymphomes [28].

## 2.2. Risque de lymphomes chez les patients traités par Azathioprine (AZA) ou 6-mercaptopurine(6-MP)

Les immunosuppresseurs les plus communément employés dans les MICI sont l'AZA, la 6-MP, le méthotrexate, la ciclosporine et l'infliximab.

**Tableau 3: Risque de lymphomes au cours des MCI traitées par Azathioprine , 6-mercaptopurine, méthotrexate et /ou ciclosporine.**

Auteur	Nombre de patients	Type de MICI	Immunosuppresseurs utilisés	Nombre de cas de lymphomes diagnostiqué
<b>Kinlen[31]</b>	321	MICI	AZA 6MP	1
<b>Present [32]</b>	120	RCH	AZA	1
<b>Bouhnik[33]</b>	157	MC	AZA 6MP	1
<b>Korelitz[34]</b>	380	MC	6 MP	2
<b>Farrell [30]</b>	238	MICI	AZA 6MP CSA MTX	4
<b>Glazier [35]</b>	125	RCH	6 MP	0
<b>Kandiel[36](métaanalyse)</b>	3306	MICI	AZA 6MP	11

Les données sur le risque lymphomateux par l'utilisation de traitements immunosuppresseurs au cours de la phase de post-transplantation ainsi qu'au cours de la polyarthrite rhumatoïde soulèvent également la possibilité concernant ce même risque au cours des MICI.

Le tableau ci-dessus (tableau 3) résume les études qui ont eu à examiner l'incidence des lymphomes au cours des MICI chez des patients recevant des thiopurines seules ou en traitement combiné à d'autres thérapeutiques immunosuppressives.

Une autre méta-analyse réalisée par Kandiel et al.[37] incorporant des données issues de six études concernant des patients ayant des MICI et traités par immunosuppresseurs a conclu une augmentation du risque de lymphome au sein de cette population. Les auteurs ont conclu qu'il y avait une augmentation de l'incidence des lymphomes multipliée par 4 chez les patients recevant les thiopurines et leurs dérivés. Il n'a pas encore été déterminé si cette augmentation d'incidence est due aux immunosuppresseurs, à l'inflammation chronique active ou à la combinaison des deux ou encore à d'autres facteurs liés aux patients. Le tableau 4 ci-dessous nous permet d'avoir un aperçu des caractéristiques mises en évidence au cours d'études faites dans le but de comprendre le rôle des thiopurines dans la survenue des lymphomes au cours des MICI.

**Tableau 4: Différentes caractéristiques des patients ayant développé des lymphomes non Hodgkiniens sous immunosuppresseurs.**

<b>Auteurs</b>	<b>Age moyen (ans)</b>	<b>Sexe</b>	<b>Type de MICI</b>	<b>Durée de traitement(mois)</b>	<b>LNH ou LH</b>	<b>Localisation du lymphome</b>
<b>Farrell [29]</b>	53	Masculin	RCH	14	LNH	Intestin
<b>Fraser [37]</b>	43	Masculin	RCH	72	LNH	Intestin
<b>Fraser[37]</b>	52	Féminin	RCH	94	LNH	Autre
<b>Korelitz[38]</b>	50	Masculin	MC	87	LNH	Autre
<b>Lewis[39]</b>	47	Masculin	RCH	10	LH	-----

### **2.3. Risque de lymphomes chez les patients traités par méthotrexate(MTX)**

Des 796 patients suivis pour MICI à l'hôpital St James de Dublin et rapportés par Farrell et al. qui ont été traités par méthotrexate, deux de ces patients ont développé des LNH et un des deux était également traité par Ciclosporine [30]. Cependant des conclusions trop hâtives ne pourraient pas être tirées à partir d'une

seule cohorte. Mais cette étude est corroborée par les données qui incriminent le MTX dans la survenue des lymphomes chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde et un psoriasis.

#### 2.4. Risque de lymphomes chez les patients traités par ciclosporine

Dans l'étude réalisée par Farell et al. un seul cas de LNH a été rapporté. Il a été rapporté également dans la littérature la survenue de LNH en post-transplantation [41].

#### 2.5. Risque de lymphomes chez les patients traités par Infliximab

L'infliximab a été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en 1998 et la licence a été délivrée par l'Union Européenne pour les cas de MC modérée à sévère. Il s'agit d'un traitement qui est généralement bien toléré.

Le tableau ci-dessous montre les différents cas de lymphomes répertoriés à partir de différentes études.

**Tableau 5: Risque de lymphomes au cours des MICI traitées par Infliximab**

Auteurs	Nombres de patients	de Nombre de lymphomes	de Médiane de suivi
<b>Rutgeerts[43]</b>	73	1	36 semaines
<b>Present [42]</b>	94	0	18 semaines
<b>Hanauer[44]</b>	573	1	54 semaines
<b>Sands [45]</b>	282	0	54 semaines
<b>Colombel[46]</b>	512	2	17 mois
<b>Lichtensen[47]</b>	2850	3	

Cependant à cause d'un manque de données à long terme sur le suivi des patients et d'un manque de données sur les effets secondaires, il serait inapproprié de tirer des conclusions trop hâtives.

### 3. Implication de l'AZA dans la genèse du lymphome

Des données de la littérature ont permis de démontrer un risque de lymphome rejoignant celui de la population générale et n'identifiant aucune relation entre l'AZA et les lymphomes[48,49]. Il faudrait noter que ce risque est plus bas que celui qui existe parmi la population des patients transplantés et recevant des immunosuppresseurs. Actuellement la question à se poser est de connaître les facteurs impliqués dans la genèse lymphomateuse au cours des maladies inflammatoires cryptogéniques de l'intestin. Le premier facteur est lié aux immunosuppresseurs ; en effet chez les patients transplantés le risque de lymphome est aussi augmenté et est lié aux immunosuppresseurs administrés.

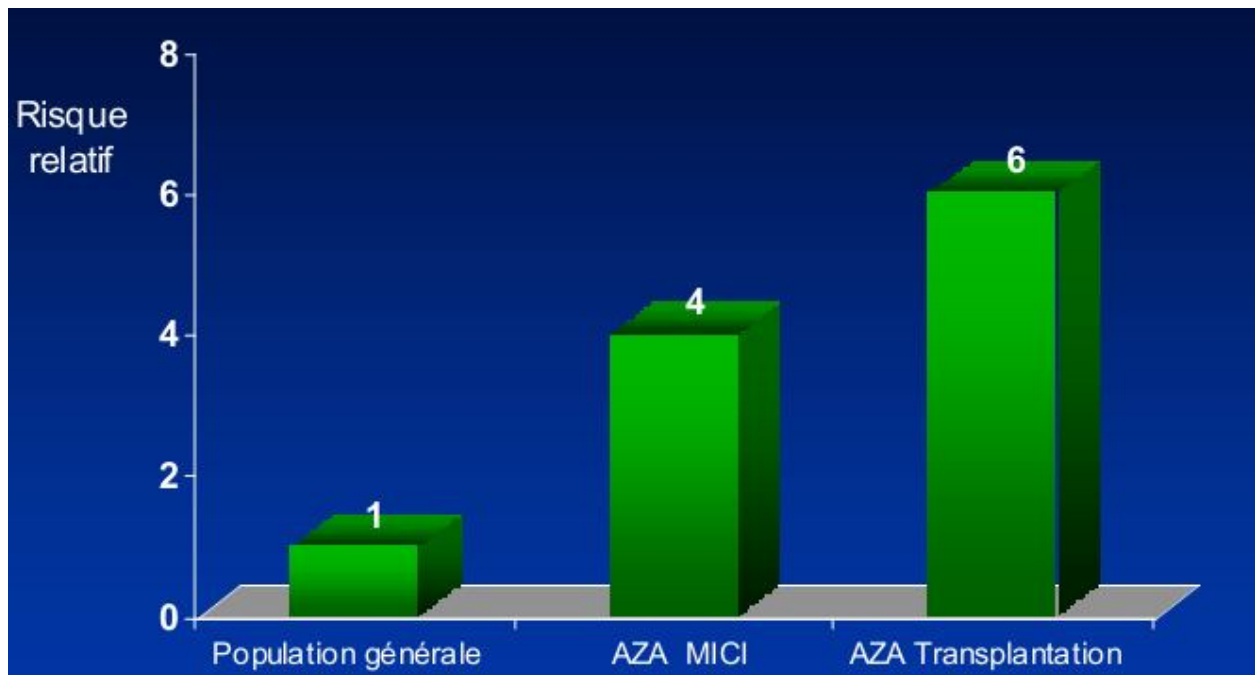


Figure 8: Risque relatif de lymphome au cours des traitements par Azathioprine publié par Laurent Beaugerie [50]

On peut mettre en évidence à travers la figure ci-dessus réalisée par Laurent Beaugerie[50] un risque plus élevé que celui de la population générale chez les patients ayant été traité par Azathioprine lors de MICI et en post-transplantation et rejoint notre étude en démontrant une différence entre les sujets indemnes de traitement par Azathioprine et ceux ayant été en contact avec ce traitement. Acharki et coll. ont publié un article rapportant la survenue d'un lymphome non Hodgkinien suite à la prise d'Azathioprine au cours d'une hépatite chronique auto-immune pour une durée de trois ans[51]. Un second article a été publié par Tchienbou et Coll., il s'agissait d'un Lymphome Hodgkinien suite à la prise d'Azathioprine ; ce qui permet encore d'imputer aux immunosuppresseurs un rôle dans la lymphomagenèse[52].

Un cas de lymphome non hodgkinien réversible après traitement par AZA a été publié[53]. Il s'agissait d'un patient qui a été traité par AZA pour une MC cortico-dépendante et qui a développé 5 ans environ après un LNH à cellules B positif à l'Epstein Barr Virus. Quatre semaines après l'arrêt de l'AZA, une régression des adénopathies ainsi que de la masse intercostale qu'il avait développée ont été observés et 11 mois après le patient n'avait plus aucune évidence de lymphomes.

Une méta-analyse regroupant six études réalisée par Kandiel et Al. [37] (tableau 6) dont le but était d'estimer le risque relatif de lymphomes au sein de la population porteuse de MICI et traitée par AZA ou 6-MP a montré également une augmentation du risque de lymphome avec des chiffres supérieurs à ceux qui étaient statistiquement prévus.

**Tableau 6: Tableau des études incluses au sein de  
la méta-analyse réalisée par Kandiel [37]**

	Connell [6]	Farrell [29]	Fraser [53]	Kinlen[31]	Korelitz [39]	Lewis [40]
<b>Nombre de patients</b>	755	238	626	321	486	1465
<b>Durée médiane de traitement</b>	12.5 mois	1.82 ans	2.26 ans	-----	4.4 ans	2ans
<b>Traitement utilisé</b>	AZA	AZA	AZA	AZA	6-MP	AZA
<b>Doses</b>	2mg /Kg/j	2-2,5mg/kg/j	1.65 mg/Kg/j	-----	12.5-100g/j	106mg/j
<b>Durée médiane de suivi</b>	9 ans	6.9 ans	6.9ans	-----	5.9ans	2.87ans
<b>Type de lymphome</b>	LNH	LNH	LNH et LH	LNH	LNH et LH	LNH et LH
<b>Nombre de lymphome prévus</b>	0.52	0.05	0.65	0.16	0.61	0.64
<b>Nombre de lymphome observés</b>	0	2	3	2	3	1

Les immunosuppresseurs et en particulier l'Azathioprine a comme rôle de diminuer la synthèse de l'ADN normal par remplacement des nucléotides physiologiques provoquant une inhibition de la prolifération cellulaire ainsi que des fonctions lymphocytaires plus précisément les lymphocytes T cytotoxiques ainsi que les lymphocytes TNK (natural killers) qui appartiennent à l'immunité cellulaire et qui interviennent comme défense anti –infectieuse[41].La perte du contrôle immunitaire favorise la prolifération des cellules infectées par l'Epstein Barr Virus et de clones tumoraux [56].Ce qui facilite le développement de désordres lymphoprolifératifs dus à l'EBV; en effet celui-ci a été impliqué à plusieurs reprises dans la survenue des lymphomes [37,55-57].

Losco et Al. ont décrit un cas d'un patient porteur d'une maladie de Crohn traité par AZA qui a développé un lymphome à larges cellules B et chez qui l'EBV a été détecté au sein des cellules néoplasiques par polymérase chain reaction (PCR)[57].

Dans notre travail le virus Epstein Barr n'a pas été recherché lors de l'examen des biopsies donc nous ne saurons affirmer la positivité de ce virus pour nos patients mais cela ne pourrait être écarté et au vu des similitudes cliniques et ces données pourraient constituer un point de départ pour une recherche plus accrue de ces virus dans les carottes biopsiques.

## 4. Facteurs de risque

### 4.1. L'âge

L'âge aussi pourrait être impliqué comme facteur de risque de survenue des lymphomes ; en effet une étude réalisée par Laurent Beaugerie a montré une augmentation de l'incidence de lymphomes progressive en fonction de l'âge. Nos patients avaient 58 et 49 ans, âges qui se situent dans la fourchette caractérisée par une inflation du nombre de personnes atteintes de lymphomes, en particulier chez des patients ayant reçu les immunosuppresseurs sur un mode continu ce qui est le cas de nos patients.

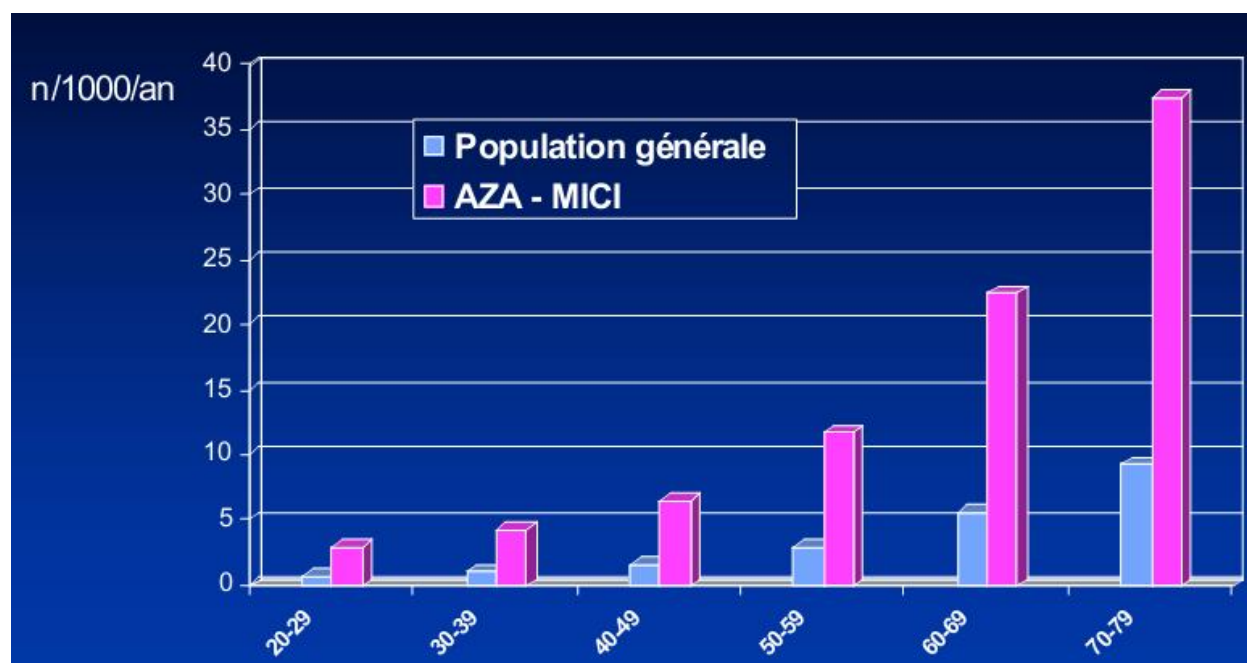


Figure 9: : Incidence des lymphomes selon l'âge publié par Laurent Beaugerie [50]

#### **4.2. La présence de l'inflammation muqueuse**

L'augmentation de l'incidence des lymphomes au sein de la population de patients recevant des Thiopurines pour MICI peut être également dû au processus inflammatoire lui-même ; à l'exposition aux Thiopurines ou à la combinaison des deux facteurs[58]. En effet au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde les résultats issus de plusieurs études suggèrent que les patients ayant une inflammation sévère non contrôlée ont un risque plus élevé de développer des lymphomes [58].

Mais les résultats que nous avons obtenu c'est -à-dire des localisations ganglionnaires et vertébrales tendent à infirmer cette hypothèse d'inflammation chronique créant un environnement de lymphomagenèse toutefois ce facteur ne pourrait être éliminé ou ignoré.

#### **4.3. Le sexe**

Puisque les deux patients étaient de sexe masculin, cela suggère que le sexe masculin pourrait être plus exposé aux lymphomes comme a pu le relever une étude réalisée par Laurent Beaugerie où la majorité des patients chez qui des lymphomes ont été diagnostiqués étaient de sexe masculin [58].

Les patients faisant l'objet de notre étude ont développé des lymphomes de type B et de type T ; résultats qui rejoignent ceux de Laurent Beaugerie et Al. Dans Lancet 2009 [58] et cela pourrait s'expliquer par le déficit immunitaire engendré par les immunosuppresseurs associé à l'effet des MICI. (Figure 10)

#### **4.4. La durée de prise de l'AZA**

La durée prolongée de la prise de l'AZA a été rapportée comme facteur de risque de survenue de lymphomes chez les malades suivis pour MICI dans plusieurs études publiées dans la littérature. En 2009, Laurent Beaugerie [58] rapportait les caractéristiques des patients ayant développé un lymphome (type B ou type T) sous immunosuppresseurs pour MICI : la durée de prise moyenne de prise est de 5 années et 8 mois. (Tableau 7)

Cela confirme qu'une prise d'Imurel® au –delà de 5 ans est un facteur de risque de survenue de lymphome comme décrit dans la littérature.

Dans nos observations la durée de prise de l'AZA était inférieure aux données de la littérature, 2 ans pour le premier patient 7 mois pour le deuxième patient. Ce qui doit attirer notre attention sur la surveillance rigoureuse de tout patient sous immunosuppresseurs quelle que soit la durée de prise.

**Tableau 7: Caractéristiques des lymphomes répertoriés chez les patients atteints de MICI[58]**

Age - Années	Sexe	Type de MICI	Localisation du lymphome	Type de lymphome	Traitement immunosuppresseur	Durée d'exposition aux thiopurines (années)	Statut EBV
20	M	MC	grêle	Lymphome B	AZA	3	+
22	F	MC	Ganglions lymphatiques	Lymphome anaplasique	AZA	1	-
25	F	MC	Ganglions lymphatiques	Lymphome Hodgkinien	6 MP	8	+
26	M	MC	Ganglions lymphatiques	Lymphome B	AZA	4	+
37	F	MC	Disséminé	Lymphome B	AZA	3	+
42	M	MC	Foie	Lymphome B	AZA	16	+
54	F	MC	Ganglions lymphatiques	Lymphome B	AZA	3	+
55	F	MC	Grêle	Lymphome B	AZA	13	-
56	M	MC	Ganglions lymphatiques	Lymphome B	AZA	1	-
60	M	RCH	Cerveau	Lymphome B	AZA	2	+
76	M	MC	Ganglions lymphatiques	Lymphome T	AZA et Infliximab	5	+
78	M	RCH	Moelle osseuse	Lymphome B	AZA	10	-
79	M	MC	Colon	Inclassifiable	AZA	7	-

#### 4.5. La présence d'Epstein Barr Virus

L'AZA provoque une baisse de l'immunité cellulaire ce qui favorise l'expansion de virus tels que l'EB. La figure ci-dessous permet de comprendre le lien qui existe

entre les maladies inflammatoires et les traitements immunosuppresseurs ainsi que le rôle oncogène de l'EBV entraînant différents types de lésions (polymorphes) qui favorisent par la suite la survenue de lymphomes. Les lésions polymorphes sont quasiment toujours associées à l'EBV ; elles sont souvent clonales et des anomalies génétiques y sont parfois associées ; la régression après la levée de l'immunosuppression est aléatoire. Les lésions monomorphes tardives correspondant à des lymphomes le plus souvent B à grandes cellules sont associées ou non à l'EBV, les anomalies génétiques sont fréquentes et complexes.

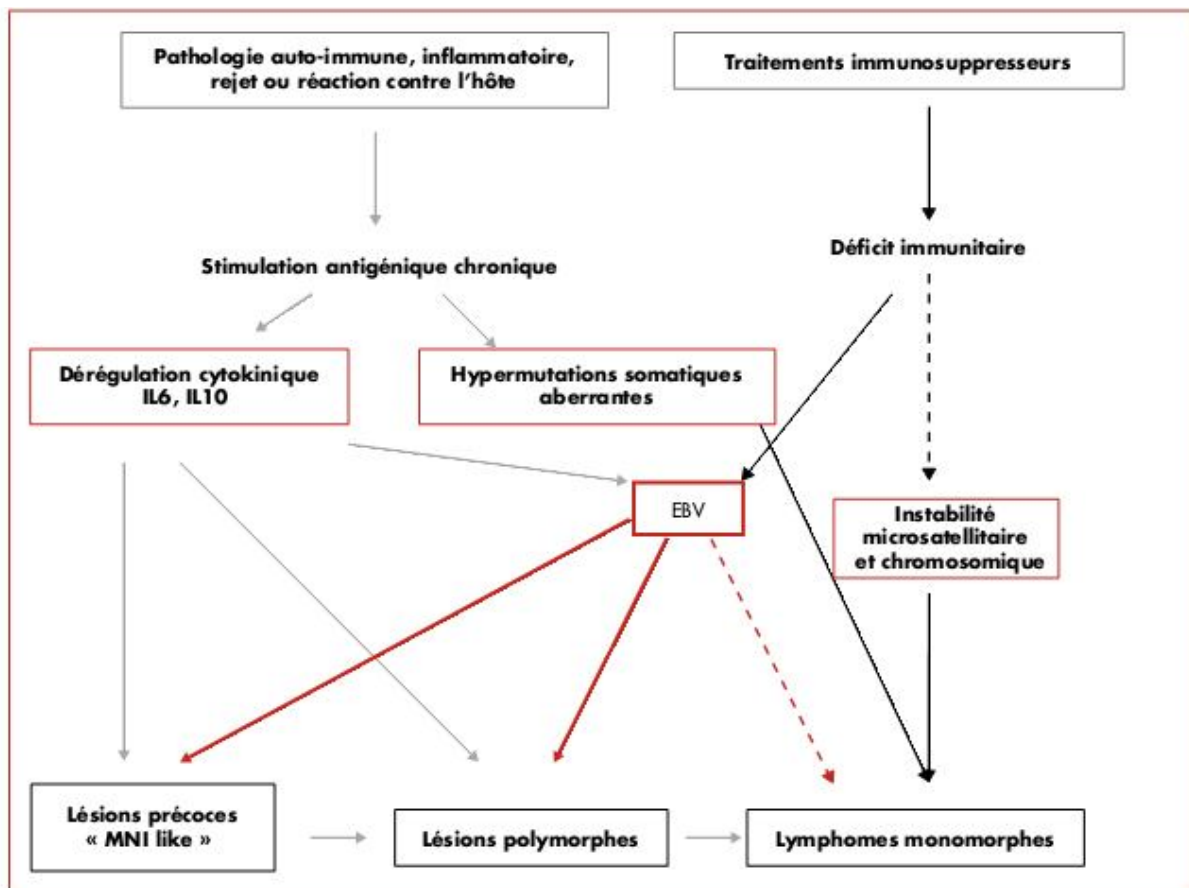


Figure 10: Hypothèses physiopathologiques du développement des syndromes lymphoprolifératifs associés aux traitements immunosuppresseurs



## *Conclusion*



Il ressort de ces deux cas et conformément aux données de la littérature que le risque de lymphome au décours d'un traitement par immunosuppresseurs en particulier l'Azathioprine lors des maladies inflammatoires cryptogéniques de l'intestin existe bel et bien.

Des études incluant un plus grand nombre de patients comme l'étude CESAME(Cancers et Surrisque Associé aux Maladies inflammatoires intestinales en France) [59] devraient être menées au Maroc en recherchant de manière minutieuse ces lymphomes sans négliger la recherche de l'Epstein Barr Virus afin d'estimer de manière très précise leur incidence.

Cette étude doit nous faire peser nos indications de traitement immunosuppresseur en prenant en compte le rapport bénéfice-risque, notamment quant au risque de lymphome malin non hodgkinien.

Une attention particulière devrait être accordée devant une altération des patients atteints de Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sous Immunosuppresseurs en rémission afin de ne pas passer à côté d'un lymphome.



## *Résumé*



## **Résumé**

**Titre** : Lymphome et Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin traitées par immunosuppresseurs.

**Auteur** : Lomdo Massama Kassirath Sultani.

**Mots-clés** : Lymphome-Immunosuppresseurs-Azathioprine-MICI.

**Buts de l'étude** :Soulever le risque réel de survenue de lymphomes chez des patients suivis pour MICI sous Azathioprine en identifiant certains facteurs de risque.

**Introduction** : Les traitements immunosuppresseurs sont largement prescrits au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Ces traitements posent aux praticiens des problèmes quant à leur implication dans la survenue des lymphomes. Une confirmation de ces données est donc nécessaire.

### **Observations**

Observation 1 : Patient de 58 ans suivi pour Maladie de Crohn iléo-caecale, opéré mis sous Imurel®(100mg/J). 2 ans après, le patient a développé sous traitement un lymphome non Hodgkinien de type T mis sous chimiothérapie en rémission complète actuellement.

Observation 2 : Patient de 49 ans suivi pour Maladie de Crohn colique et ano-périnéale mis sous Imurel (50mg /J). 7 mois après, Il a développé un lymphome non Hodgkinien de type B compliqué rapidement d'un choc septique non contrôlé à la suite duquel le patient est décédé.

**Discussion et conclusion**: Ces deux observations illustrent que le risque de survenue des lymphomes au cours des traitements par immunosuppresseurs est bien réel . Conformément aux données de la littérature, les facteurs de risque identifiés sont l'âge, la présence d'inflammation muqueuse et le sexe masculin. La durée de prise de l'AZA supérieure à 5 ans qui est largement reprise dans la littérature n'a pas été retrouvée dans nos observations. Une surveillance clinico-biologique rigoureuse des patients traités par immunosuppresseurs pour des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin doit être de mise.

## **Abstract**

**Title:** Lymphoma and Inflammatory Bowel Disease Treated by Immunosuppressive therapy

**Author:** Lomdo Massama Kassirath Sultani

**Keywords:** lymphoma-Immunosuppressive therapy-Azathioprine-MICI

**Aims :** the purpose of this study is to investigate through prioritizing the risk of lymphomas diseases among patients followed for MICI under Azathioprine; and identify certain risk factors.

**Introduction:** Immunosuppressive therapies are widely prescribed during inflammatory bowel disease; this treatment poses problems to the practitioners for its implications in lymphomas diseases. A confirmation of these data is thus necessary.

### **Observations**

Observation 1: It was about a 58-year-old patient followed for Crohn's Disease. He received Imurel ® (100mg/day) for a duration of 2 years, and he developed a Non-Hodgkin lymphoma of type T during the treatment with complete restoration under chemotherapy.

Observation 2: It was about a 49-year-old patient followed for Crohn's disease. He received Imurel ® (50mg / day ) for a duration of about 7 months, and he developed a Non-Hodgkin lymphoma type B during treatment. His evolution was marked by death through an uncontrolled septic shock.

**Discussion and conclusion:** These two observations show us that the risk of lymphoma disease during treatment with immunosuppressive agents is very real. In accordance with literary data, the risk factors identified in this study are the ages, the male gender and mucosal inflammation. The duration of treatment by Azathioprine for more than 5 years which is widely found in literature has not been found in our study. A rigorous clinical and biological monitoring of patients that are treated with immunosuppressive agents for chronic inflammatory bowel disease has to be done.

## ملخص

**العنوان:** سرطان الغدد اللمفاوية و امراض التهاب الامعاء المزمنة المعالجة بكابتات المناعة

**من طرف:** لومدو ماصاما كاسيرات سلطاني

**الكلمات الأساسية:** سرطان الغدد اللمفاوية- كابتات المناعة-ازاثيوبيرين- امراض التهاب الامعاء المزمنة

**أهداف الدراسة:** ابرازخطر نشوء سرطان الغدد اللمفاوية عند المرضى المصابين بأمراض التهاب الامعاء المزمنة و المعالجين بالازاثيوبيرين, وتحديد بعض عوامل الخطر.

**مقدمة:** توصف مثبطات المناعة على نطاق واسع خلال امراض التهاب الامعاء المزمنة, وتسبب مشاكل للممارسين نظرا لتورطها في ظهور الاورام اللمفاوية, وتأكيد هذه البيانات امر ضروري.

### الحالات

**الحالة 1:** يتعلق الامر بمريض عمره 58 سنة, يعاني من مرض كرون, عولج بالجراحة و ب100 ملغ من ايموريل, وقد طور بعد سنتين ورما لمفاويا غير هودجكيني من نوع ت وضع تحت العلاج الكيماوي مع شفاء تام.

**الحالة 2:** مريض عمره 49 عاما, مدخن مقلع, يعاني من مرض كرون عولج ب50 ملغ من ايموريل لمدة 9 اشهر وقد طور خلال علاجه ورما لمفاويا غير هودجكيني من نوع ب وقد توفي اثر صدمة سمية.

**المناقشة:** عوامل الخطر المحددة, حسب معطيات المؤلفات, هي العمر, وجود التهابات بالمخاطية, الجنس الذكري, العلاج بالازاثيوبيرين لمدة اطول من خمس سنوات, ووجود فيروس ابشتاين بار.

**الاستنتاج:** إن خطر سرطان الغدد الليمفاوية اثناء العلاج بكابتات المناعة حقيقي, والحالتان المدروستان تثيران انتباهنا الى ضرورة المراقبة السريرية والبيولوجية الصارمة لمرضى التهاب الامعاء المزمنة المعالجين بكابتات المناعة.



## *Références*



- [1] Sawadogo A, Boursier J, Calès P, Oberti F. Lymphome malin non Hodgkinien au cours d'une hépatite chronique auto-immune traitée par Azathioprine. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2008;32: 143-146.
- [2] Baumgart Daniel C, Sandborn William J. Inflammatory bowel disease: Clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-57.
- [3] Siegel C A. Safe and effective use of immunomodulators for inflammatory bowel disease. *Practical gastro-enterology* 2006; 31-44.
- [4] Lemann M. Imurel dans la maladie de Crohn ; Quand ? seul ou en association avec anti-TNF ? Combien de temps ? Congrès national sur les MICI . 2004.
- [5] Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 343 (8908):1249-52.
- [6] Olivier I. Les tissus adipeux mésentériques et le tissu rampant dans l'inflammation intestinale : Description et implication physiopathologique. Thèse de physiopathologie . Université de Toulouse 2011; n°1318.
- [7] Rigoli L, Romano C, Caruso RA, Lo Presti MA, Di Bella C, Procopio V and al. Clinical significance of NOD2/CARD15 and Toll-like receptor 4 gene single nucleotide polymorphisms in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(28):4454-61.
- [8] Lakatos PL, Lakatos L, Szalay F, Willheim-Polli C, Osterreicher C, Tulassay Z, and al. Toll-like receptor 4 and NOD2/CARD15 mutations in Hungarian patients with Crohn's disease: phenotype-genotype correlations. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(10):1489-95.

- [9] Van der Linde K, Boor PP, Houwing-Duistermaat JJ, Crusius BJ, Wilson PJ, Kuipers EJ, and al. CARD15 mutations in Dutch familial and sporadic inflammatory bowel disease and an overview of European studies. *Eur J GastroenterolHepatol*. 2007; 19(6):449-59.
- [10] Lakatos L, Lakatos PL, Willheim-Polli C, Reinisch W, Ferenci P, Tulassay Z, Molnár T, Kovács A, Papp J, Szalay F. NOD2/CARD15 mutations and genotype-phenotype correlations in patients with Crohn's disease. *OrvHetil*. 2004; 145(27):1403-11.
- [11] Hansen TS, Jess T, Vind I, Elkjaer M, Nielsen MF, Gomborg M, Munkholm P. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *J CrohnsColitis*. 2011;5(6):577-84.
- [12] Elkihal L, Benelbarhdadi I, Ajana F Z, Affi R, Benazzouz M, Essaid A. Epidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Médecine du Maghreb*. 2006; 140 : 22-28.
- [13] Van der Heide F, Wassenaar M, Van der Linde K, Spoelstra P, Kleibeuker JH, Dijkstra G. Effects of active and passive smoking on Crohn's disease and ulcerative colitis in a cohort from a regional hospital. *Eur J GastroenterolHepatol*. 2011; 23(3):255-61.
- [14] Van der Heide F, Dijkstra A, Weersma RK, Albersnagel FA, Van der Logt EM, Faber KN, Sluiter WJ, Kleibeuker JH, Dijkstra G. Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(8):1199-207.
- [15] Mawdsley J E and Rampton D S. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut*. 2005 October; 54(10): 1481–1491.

- [16] Anne-Flore Martin, Troillard A. Place des Biothérapies dans la prise en charge des MICI : Etude rétrospective évaluant le profil et le type de prise en charge des patients traités par Infliximab (efficacité et tolérance) au CHU de Grenoble de 2000 à 2008. Thèse de Pharmacie, 2009 n°7055.
- [17] Xavier R, Podolsky D. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448(7152):427-34.
- [18] Caprilli R, Angelucci E, Cocco A, Viscido A, Annese V, Ardizzone S, and al. Appropriateness of immunosuppressive drugs in inflammatory bowel diseases assessed by RAND method: Italian Group for IBD (IG-IBD) position statement. *Dig Liver Dis.* 2005; 37(6):407-17.
- [19] Fraser A, Orchard T, Jewell D. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease. *Gut* 2002 ; 50: 485-489
- [20] Thaunat O, Morelon E. Cancers et immunosuppression : effet pro et antitumoral des traitements immunosuppresseurs. *Néphrologie et Thérapeutique* 2005(1)23-30.
- [21] Bär F, Sina C, Fellemann K. Thiopurines in inflammatory bowel disease revisited. *World Journal of Gastroenterology* 2013 21; 19(11): 1699-1706.
- [22] Frei P, Biedermann L , Nielsen O H , Rogler G. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19(7): 1040-1048.
- [23] Tanis A. Azathioprine in inflammatory bowel disease: a safe alternative?. *Mediators of inflammation* 1998; 7: 141-144.
- [24] Colombel JF, Sandborn W, Reinisch W, and al. Infliximab; Azathioprine, or combination therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-95.

- [25] Karoui S, Serghini M, Boubaker F, Filali A. Les infections au cours de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Revue Tunisienned'Infectiologie* 2008; 2 (4), 6-9.
- [26] Lewis R, Maron D. Efficacy and complications of surgery for Crohn's Disease. *Gastroenterology and Hepatology* 2010; 6 (9): 587-596.
- [27] Papa A, Mocci G, Scaldaferri F and al. New therapeutic approach in inflammatory bowel disease. *European review for medical and pharmacological sciences* 2009; 13: 33-35.
- [28] Kwon J H, Farell R J. The risk of lymphoma in the treatment bowel of inflammatory bowel disease with immunosuppressive agents. *Critical reviews in Oncology /Hematology* 2005; 56: 169-178.
- [29] Aithal G P, Mansfield J C .The risk ok Lymphoma associated with inflammatory bowel disease and immunosuppressive treatment. *Aliment PharmacolTher* 2001; 15:1101-1108.
- [30] Farell R J, Ang Y, Kileen P, O'Briain D S, Kelleher D, Keeling P W N, and al. Increased incidence of non –hodgkin's lymphoma in inflammatory bowel disease patients on immunosuppressive therapy but overall the risk is low. *Gut* 2000; 47: 514-519.
- [31] Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med* 1985; 78: 44-9.
- [32] Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, et al . 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory boxeldisease: shortend long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111(8):641-9.

- [33] Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, et al .Long term follow-up of patients with Crohn's disease treated withazathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996; 347(8996):215-19.
- [34] Korelitz BI, Mirsky FJ, Fleisher MR, Warman JI, Wisch N, Gleim GW. Malignant neoplasms subsequents to treatments of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(11):3248-53.
- [35] Glazier KD, Palance AL, Griffel LH, et al .The 10-year single-center experience with 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease.*J Clin Gastroenterol* 2005;39(1):21-6.
- [36] Kandiel AE, Fraser AJ, Korelitz BI, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine use for inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2004; 126(4):19.
- [37] Kandiel A , Fraser A G , Korelitz B, Brensinger C , Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-1125.
- [38] Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, et al. Long term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Aliment PharmacolTher* 2002; 16:1225-32.
- [39] Korelitz BI, Mirsky FJ,Fleisher MR, et al . Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine . *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3248-53.
- [40] Lewis JD, Bilker W, Brensinger C, Deren J, Vaughnand D ,Strom B. Inflammatory Bowel disease Is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001; 121:1080-1087.

- [41] Bewtra M, Lewis J D. Update on the risk of lymphoma following immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease. *Expert Rev ClinImmunol.* 2010 July; 6(4): 621-631.
- [42] Rutgeerts P, D'Haens G , Targan S , et al . Efficacy and and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117:761-9.
- [43] Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al . Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease . *N Engl J Med* 1999; 340:1398-405.
- [44] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al.Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359(9137):1541-9.
- [45] Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease . *N England J Med* 2004; 350(9):876-85.
- [46] Colombel JF, Loftus Jr EV, Tremaine WJ , et al . The safety profile of infliximab in paatients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126(1):19-31.
- [47] Lichtenstein GR, Cohen RD, Feagan BG, et al. Safety of infliximab in Crohn's disease: data from the 5000-patient TREAT registry. *Gastroenterology* 2004; 126(4):54.
- [48] Vos AC, Bakkal N, Minnee RC, Casparie MK, de Jong DJ, Dijkstra G, and al. Risk of malignant lymphoma in patients with inflammatory bowel diseases: a Dutch nationwide study. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Sep; 17(9):1837-45.

- [49] Lewis JD, Bilker W, Brensinger C, Deren J, Vaughn D, Strom B. Inflammatory Bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001; 121:1080-1087.
- [50] Beaugerie L. Risque de lymphomes au cours des traitements par immunosuppresseurs et anti-TNF dans les maladies inflammatoires. Congrès national des MICI. 2007.
- [51] Acharki M, Ajana FZ, Benazzouz M, Essaid A, Amrani N. Lymphome non hodgkinien secondaire à un traitement par azathioprine au cours d'une hépatite chronique auto-immune. *Cancerodig* 2009, 1(1): 22-24.
- [52] Tchenbou J, De Muret A, Dumont P, Bacq Y. Maladie de Hodgkin au cours d'un traitement par Azathioprine (Imurel) pour hépatite chronique auto-immune. *GastroentéroClinBiol* 2004 ; 28 : 316-18.
- [53] Larvol L, Soule JC, Le Tourneau A. Reversible Lymphoma in the setting of azathioprine therapy for crohn's disease. *The New England journal of medicine* 1994; 331 (13):883-884.
- [54] Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, et al. Long term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Aliment pharmacol Ther* 2002; 16:1225-32.
- [55] Raphaël M, Duval A, Antoine-Poirel H, Borie C, Tertian G, Besson C. Syndromes lymphoprolifératifs et immunosuppresseurs. *Hématologie* 2007 ; 13(3) :177-85.

- [56] Dayharsh G , Loftus E , Sandborn W, Tremaine W, Zinsmeister A, WitzgT,and al. Epstein –Barr Virus –Positive Lymphoma in Patients with inflammatory Bowel Disease Treated with Azathioprine or 6-Mercaptopurine. *Gastroenterology* 2002; 122 72-77.
- [57] Losco A, Gianelli U, Cassani B, Baldini L, Conte D , Basilisco G. Epstein – Barr Virus Associated Lymphoma in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:425-429.
- [58] Beaugerie L , Brousse N, Bouvier A M , Colombel J F , Lémann M, Cosnes J , and al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374: 1617 -25.
- [59] Le risque de lymphome est-il accru par les immunosuppresseurs au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ? Le maillon manquant pour légitimer l'immunosuppression précoce. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 :218-220.

## *Serment d'Hippocrate*

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

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

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

## سرطان الغدد اللمفاوية والأمراض الالتهابية المزمنة المعالجة بكابتات المناعة

بصدد حالتين

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

**الآنسة: لومدو ما صاما كاسيرات سلطانبي**

المزودة في: 04 ماي 1990 بلومي (الطوكو)

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:** سرطان الغدد اللمفاوية - كابتات المناعة - ازاثيوبيرين -  
أمراض التهاب الامعاء المزمنة.

**تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة**

رئيس	السيد: عزيز زنطار
مشرف	أستاذ في جراحة الأحشاء السيد: عزيز أوراغ
أعضاء	أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي السيد: توفيق أمزيان
	أستاذ في الطب الباطني السيد: حسن الصديق
	أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي السيدة: نادية بن الزوبير
	أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي