

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE-RABAT

ANNEE: 2016

THESE N °: 207

**MALADIE DE CROHN ET AMYLOSE RENALE :
A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE**

« SERVICE DE GASTRO-ENTEROLOGIE I »
HÔPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMED V DE RABAT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. JAMAL SARA

Née le 24 Mai 1988 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat-Salé

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS-CLES : Maladie de Crohn, manifestations extra-digestives, syndrome néphrotique, amylose rénale, biothérapies « anti-TNF alpha », évolution.

JURY

Mr A. AOURARH

Professeur d'hépatogastroentérologie.

PRESIDENT

Mme F. ROUBAA

Professeur d'hépatogastroentérologie

RAPPORTEUR

Mr D. EL KABBAJ

Professeur de Néphrologie.

Mr H. SEDDIK

Professeur d'hépatogastroentérologie.

JUGES

Mme I. ERRABIH

Professeur d'hépatogastroentérologie.





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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

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

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

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

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
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. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
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. 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

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
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

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie

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. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
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. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOURI Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Ophthalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophthalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophthalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
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 *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajac
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. 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*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. 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

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
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

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

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 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 IDRISSE 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. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed

Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 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
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie

Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

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

Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

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

Anesthésie Réanimation

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

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. 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. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*

Cardiologie
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
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. 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 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

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. ARKHA Yassir
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
Hématologique
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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
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. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

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

Mai 2012

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

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

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie



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

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



JE DEDIE CETTE THESE ...

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

la mémoire de mon très cher père YACOUB JAMAL

Avec lequel je n'aurais pas le plaisir de partager cet événement, mais qui est et qui demeurera dans mon cœur et à jamais.

J'espère que je serai à la hauteur des valeurs que tu as semé en nous.

Tu me manque énormément, la vie sans toi est fade, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation. Tu m'as inculqué l'amour de la science et le respect de mes maîtres, ta bonté et ta modestie me guident sans cesse.

Tu m'as apporté tout l'amour, toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin.

Tu as veillé sur mon bien être avec le plus grand soin.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour... Mais le destin en a décidé autrement...

J'espère que tu es fier de moi papa...

Je t'aime... tu es le MEILLEUR PAPA au monde

Que ton âme repose en paix...



A

mon adorable mère TAHRA LASFAR

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et le degré d'amour que je te porte.

Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de ma vie, et tu as été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.

Sans tes précieux conseils, tes prières, ta générosité et ton dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Tu es pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

Sans toi je ne suis rien, je te dois tout.

A travers ce modeste travail, je te remercie et prie ALLAH le tout puissant qu'il te protège et te garde en bonne santé et te procure une longue vie pleine de bonheur.

Je t'aime mami Hbibba



A mon adorable Sœur:

IBTIHAL JAMAL

*Les mots ne sauraient exprimer l'étendue de l'affection
que j'ai pour vous.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur,
de santé et de prospérité..*



A mon adorable frère :

MOHAMED AMINE JAMAL

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments d'amour
que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.*

*Je vous souhaite une bonne santé et un avenir plein de joie, de bonheur
et de réussite dans votre vie.*

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.



A mes chères ami(e)s

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour vous exprimer mon affection et mes pensées,
vous êtes pour moi des frères, soeurs et des amis sur
qui je peux compter. En témoignage de l'amitié
qui nous uni et des souvenirs de tous les moments
que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail
et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A tous mes proches et tous mes miens
Je dédie ce modeste travail.*



Remerciements



A

NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Aziz AOURARH

Professeur d'Hépatogastroentérologie

Nous sommes très honorés par votre présence dans la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences professionnelles, vos qualités humaines et votre disponibilité pour vos étudiants.

Nous vous prions, cher Maître, d'accepter ce travail en témoignage à notre grande estime et profonde gratitude.

A

NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Madame Fadoua ROUIBAA

Professeur d'Hépatogastroentérologie

Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail.

Tout au long de ce travail, vous nous avez aidés et guidés avec sympathie et immense amabilité.

Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction.

Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité et votre rigueur sont pour nous le meilleur exemple à suivre.

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Professeur Driss EL KABBAJ

Professeur de Néphrologie

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury.

Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.

Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre grand respect.

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Professeur Hassan SEDDIK

Professeur d'Hépatogastroentérologie

Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse.

Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.

Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, respect et admiration les plus sincères.

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :

Madame Ikram ERRABIH

Professeur d'Hépatogastroentérologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous avons apprécié vos qualités d'enseignant et de médecin, votre dynamisme et votre extrême sympathie.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance et notre gratitude.

LISTE DES ABREVIATIONS :

MC	: Maladie de Crohn
RCH	: Rectocolite Hémorragique
VCE	: Vidéocapsule endoscopique
ASP	: Abdomen sans préparation
ANCA	: Anticorps antisacchaomyces cerevisiae
ASCA	: Anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.
FOGD	: Fibroscopie oeso-gastro-duodénale.
TDM	: Tomodensitométrie.
LAP	: Lésions ano-périnéales.
IMC	: Indice de masse corporelle
CRP	: Protéine C réactive
FC	: Fréquence cardiaque
FR	: Fréquence respiratoire
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
NFS	: Numération formule sanguine
IRC	: Insuffisance rénale chronique
IRA	: Insuffisance rénale aiguë.
PAS	: Periodic Acid Schiff
HTA	: Hypertension artérielle.
RC	: Rouge congo
SN	: Syndrome néphrotique
NG	: Néphropathie glomérulaire.
EPP	: Electrophorèse des protéines.
IRCT	: Insuffisance rénale chronique terminale.
TNF	: Tumor Nécrosis Factor

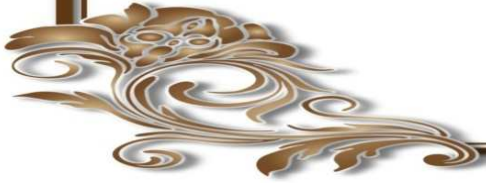
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
CDAI	: Crohn Disease Activity Index
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
TD	: Tube digestif.
ARA II	: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
PBR	: Ponction biopsie rénale.
ECBU	: Examen cyto-bactériologique des urines.
DAI	: dernière anse iléale.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
VGM	: Volume glomérulaire moyen.
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.
Cpm	: Cycle par minute.
Bpm	: Battement par minute.
ECG	: Electrocardiogramme.
ETT	: Echographie trans-thoracique.
EMG	: Electromyogramme.
MA	: Marge anale.

SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
GENERALITES	5
Maladie de crohn :.....	6
1. Définition :.....	6
2. Epidémiologie : [6]	7
3. Physiopathologie :.....	8
4. Clinique :.....	14
5. Evolution, complications : [45]	46
6. Traitement :.....	49
CAS CLINIQUE	65
DISCUSSION	103
1) Prévalence :.....	Erreur ! Signet non défini.
2) Caractéristiques démographiques :	Erreur ! Signet non défini.
3) Délai d'apparition de l'atteinte rénale au cours de la MC :.....	118
4) Topographie des lésions :	119
CONCLUSION	128
RESUMES	131
ANNEXE	135
BIBLIOGRAPHIE :.....	138

INTRODUCTION



La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire cryptogénétique de l'intestin. Elle fait partie des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Elle touche essentiellement le sujet jeune avec une nette prédominance féminine. Elle peut atteindre tous les segments du tube digestif, mais avec une prédilection pour l'iléon terminal, le côlon et l'anus. Les causes de l'inflammation au cours de la MC ne sont pas encore connues et sont vraisemblablement multiples, impliquant des facteurs génétiques, auto-immuns et environnementaux [1].

La MC se manifeste cliniquement par des signes digestifs représentés par des douleurs abdominales, une diarrhée, de la fièvre et une dénutrition, auxquelles peuvent s'associer des signes extra-digestifs.

Les manifestations extra-digestives au cours de la MC sont assez fréquentes et variables, survenant aussi bien en période de poussée que de quiescence de la maladie. Leur prévalence varie entre 25 à 40 %. Elles sont dominées essentiellement par les manifestations ostéo-articulaires, qu'on retrouve chez 9 à 53% des patients atteints de MICI, suivies ensuite par les manifestations cutanées (2 à 34 % des cas), oculaire dans 10 % et hépato-pancréato-biliaires dans 9 % des cas [2].

Il existe d'autres manifestations extra-digestives beaucoup plus rares représentées par les atteintes pulmonaires et rénales. Les manifestations rénales sont exceptionnelles. L'amylose rénale représente une complication systémique rare mais potentiellement sévère de la MC. Sa fréquence varie de 0,6 à 8,2 % selon la littérature. Il s'agit d'une amylose rénale de type AA, qui se manifeste en générale, dix ans après les premiers signes de la maladie, sous forme d'un syndrome néphrotique voire même au stade d'insuffisance rénale. Le diagnostic est histologique et repose sur la réalisation d'une biopsie rénale ou des glandes

salivaires. La survenue de cette atteinte aggrave le pronostic vital et peut aboutir au décès du patient. Un dépistage systématique avec une prise en charge précoce spécifique associée à un traitement de la maladie inflammatoire digestive pourrait permettre d'améliorer le pronostic de cette atteinte [3].

Le diagnostic de la MC repose sur des données cliniques, endoscopiques, radiologiques et anatomo-pathologiques. L'évolution de cette maladie est chronique, marquée par la survenue de poussées entrecoupées de périodes de rémission (spontanées ou induites par un traitement).

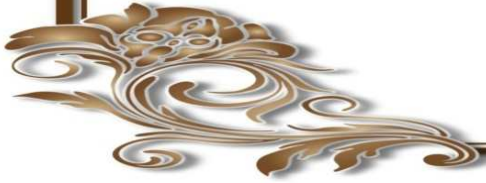
Le traitement au cours de la MC a pour but d'induire et de maintenir la rémission clinique voire même endoscopique (cicatrisation endoscopique des lésions muqueuses). Les différentes classes thérapeutiques utilisées dans le traitement de la MC sont représentées par les amino-salicylés, les corticoïdes, les immunosuppresseurs et surtout par les biothérapies. L'arrivée de ces derniers dominés par les anti-TNF alpha (Tumor necrosis factor), a eu un impact positif sur la prise en charge des MICI, permettant ainsi un contrôle de la maladie et une amélioration de la qualité de vie des patients. Cependant la chirurgie reste nécessaire en cas de complications ou dans les formes résistantes au traitement médical.

Cependant, quel est le lien de causalité entre maladie de Crohn et amylose rénale ? Existe-t-il une relation entre eux ou est ce qu'il s'agit de deux entités à part ? Qu'elle en est la prévalence et quels sont les facteurs de risque de cette atteinte ? Et comment peut-on prendre en charge les patients en cas de cette association ?

Le but de notre travail est de démontrer à travers l'analyse d'un cas clinique d'une patiente hospitalisée à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat pour prise en charge d'une maladie de Crohn colique et ano-périnéale

complicée d'une amylose rénale ainsi que d'une large revue de la littérature, la rareté de cette association, d'identifier le lien de causalité entre MC et amylose rénale sans oublier d'analyser les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques ainsi que les modalités thérapeutiques au cours de cette association.

GENERALITES



Maladie de crohn :

1. Définition :

La maladie de Crohn fait partie des Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales appelées MICI. C'est une affection inflammatoire chronique pouvant atteindre n'importe quelle partie du tube digestif. Elle atteint le plus souvent l'iléon terminal (fig. 1), le côlon et l'anus avec une tendance scléro-ulcéro-nécrotique.

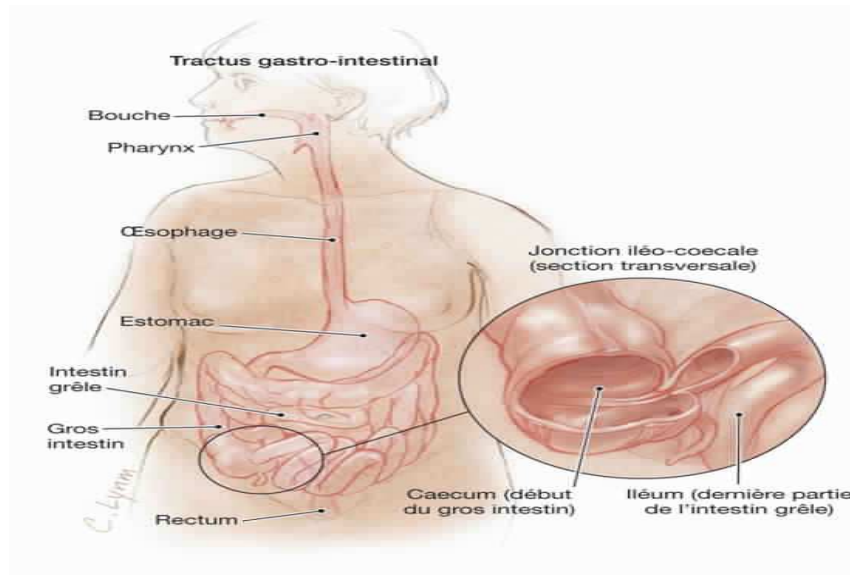


Figure 1. Schéma montrant les différentes localisations de la MC sur le tube digestive et surtout sa prédilection au niveau de l'iléon terminal [4].

Les lésions intéressent l'ensemble de la paroi intestinale : la couche interne, la muqueuse ainsi que les couches plus profondes. Ceci explique la survenue fréquente de sténoses et de fistules [5].

2. Epidémiologie : [6]

En Europe, l'incidence de la maladie de Crohn varie de 0.3 à 9.8 pour 100.000 habitants et présente une constante augmentation dans les pays occidentaux. Sa prévalence varie de 8,3 à 214 cas pour 100 000 personnes.

Elle est plus fréquente dans les pays riches que dans le pays en voie de développement. En Europe, il existe en outre un gradient Nord-Sud comme le montre la carte de la prévalence de la MC (fig.2). La population blanche de souche européenne est la plus à risque quel que soit le pays. Elle est en outre plus fréquente en milieu urbain qu'en milieu rural.

La maladie de Crohn est une pathologie de l'adulte jeune débutant généralement entre 20 et 30 ans. Il existe un second pic de fréquence entre 50 et 80 ans. Les deux sexes sont également atteints, mais avec une légère prédominance féminine. Le ratio homme/femme est en effet de 0,8.

Prévalence de la MC pour 100 000

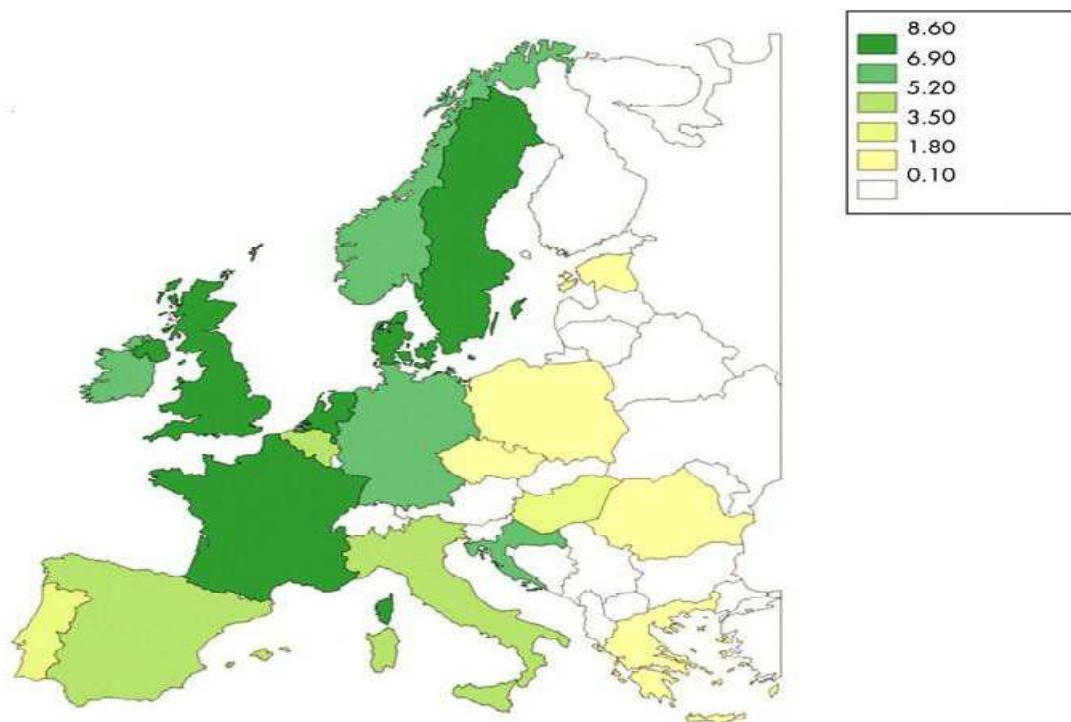


Figure 2. Prévalence de la maladie de Crohn en Europe. Frangos 2010 [7].

3. Physiopathologie :

La MC est une maladie plurifactorielle avec une implication importante du système immunitaire stimulé par son environnement. Elle est caractérisée par une réaction inflammatoire excessive et chronique au niveau de la muqueuse intestinale. On observe une hyper activation du système immunitaire local, dont la cause reste inconnue. La flore commensale est cependant incriminée dans une réponse immunitaire inadaptée chez un individu génétiquement susceptible [8]. On détermine donc 4 paramètres importants dans la physiopathologie de la MC : la génétique, l'immunité, l'environnement et la flore intestinale.

✓ Facteurs génétiques:

Les études épidémiologiques ont mis en évidence un caractère familial de la MC dans 8 à 30% des cas [9]. De ce fait les scientifiques ont recherché une altération génétique dans cette maladie. Ils ont découvert une mutation du gène NOD2 (fig.3) (ou CARD 15) ce qui a apporté un nouvel éclairage physiopathologique.

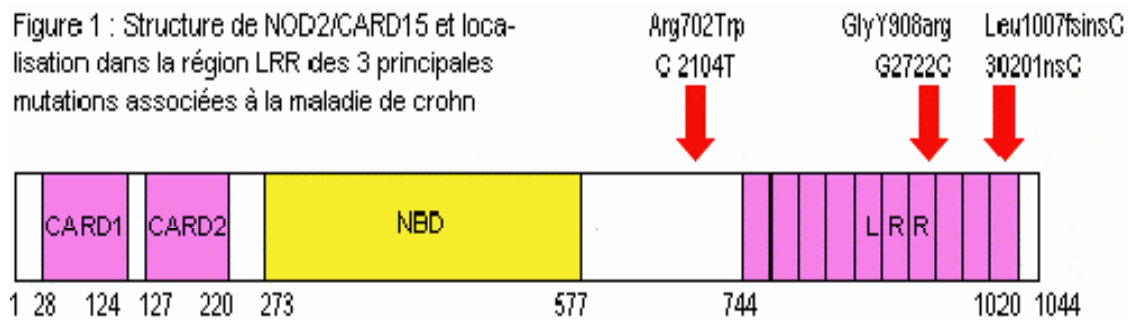


Figure 3 : Schéma illustrant la structure de NOD2/CARD15 et la localisation dans la région LRR des principales mutations associées à la maladie de Crohn.

Chez l'individu sain, les macrophages sont le site principal d'expression du gène NOD2. Celui-ci code une protéine qui appartient à une grande famille de récepteurs cellulaires. NOD2 permet la reconnaissance d'éléments viraux ou bactériens par les macrophages. La protéine NOD2 se lie avec une haute affinité aux peptidoglycanes des bactéries. A la suite de cette liaison, la protéine NOD2 se dimérise et participe à une cascade d'activation avec production de facteurs pro-inflammatoires dont le TNF- α [9].

Les variantes NOD2 associés à la MC entraînent une perte de fonction de NOD2 et donc une modification de la réponse des macrophages aux bactéries.

Le gène NOD2 est également exprimé dans les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale, dans les cellules de Paneth des cryptes coliques ainsi que dans les cellules dendritiques. Toutes sont impliquées, à des degrés divers, dans la protection non immune contre les micro-organismes présents dans la lumière intestinale [10]. La figure 4 illustre l'impact de l'inactivation de NOD2 au niveau de la lumière intestinale.

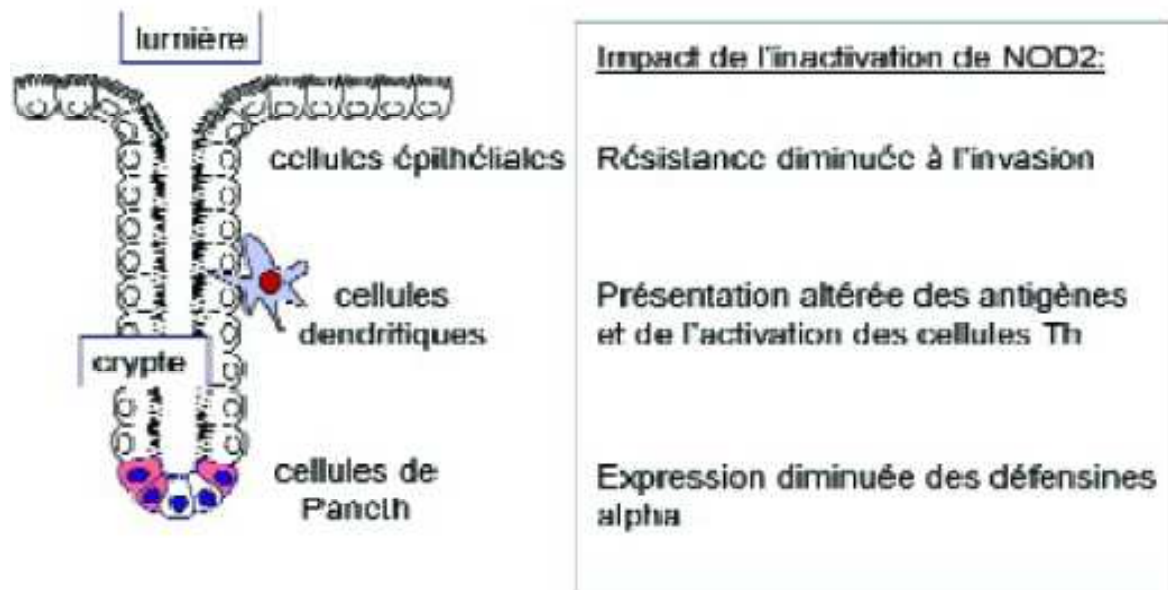


Figure 4. Impact de l'inactivation de NOD2 dans la lumière intestinale. Michetti 2004.

La mutation de NOD2 est le facteur de risque le plus important de la maladie de Crohn : le 1/3 des patients sont porteurs de cette mutation. Les mutations du gène NOD2 sont trouvées à l'état hétérozygote dans 30 à 40 % des cas (15% dans la population générale) et dans 15 % des cas à l'état homozygote[5].

✓ **Facteurs immunologiques: [11].**

Il a été reconnu que les patients atteints de maladie de Crohn présentent une réponse immunitaire spécifique contre des composants de leur flore intestinale. Le rôle initiateur de l'immunité dans le déclenchement de la maladie n'est pas établi. Son implication dans la chronicisation de la MC semble cependant acquise.

L'intestin présente un microbiote bactérien assurant la bonne physiologie et la fonctionnalité du système digestif. Ainsi, l'intestin est en perpétuel contact avec des antigènes exogènes. Cette présentation d'antigènes initiale est faite par les cellules dendritiques. En fonction de l'origine antigénique bactérienne, les cellules dendritiques vont provoquer la différenciation des lymphocytes T facilitateurs naïfs (T helper 0 ou Th0) selon trois profils :

- le profil Th1 pro-inflammatoire,
- le profil Th2 anti-inflammatoire,
- le profil Th3/reg régulateur [12].

Les cellules Th3/reg sont des cellules régulatrices qui jouent un rôle important dans l'établissement de la tolérance immunitaire envers les antigènes non pathogènes comme ceux de la flore intestinale. Ces cellules freinent les réponses Th1 et Th2 stimulatrices.

Dans la MC, il existe une orientation prédominante vers le profil Th1 comme le montre la figure 5. On observe une prolifération et une activation exagérée des lymphocytes T, responsables de mécanismes inflammatoires. Il existe une production préférentielle de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) entraînant une inflammation. Le TNF- α joue un rôle central dans la genèse des lésions intestinales. Il cause une stimulation de l'endothélium des

veinules de la sous-muqueuse, augmentant l'expression d'adresses vasculaires, récepteurs responsables de l'extravasation des lymphocytes et des neutrophiles dans les tissus (infiltration inflammatoire). Le TNF- α contribue à la dégranulation d'enzymes et de radicaux libres par les neutrophiles et les fibroblastes. Ces produits cellulaires sont à la base des lésions épithéliales et du remaniement tissulaire observés dans les zones affectées du tractus digestif. Le TNF- α augmente aussi la perméabilité de l'épithélium et exerce ainsi une activité de renforcement positif de la présentation d'antigènes, contribuant à perpétuer la réaction inflammatoire.

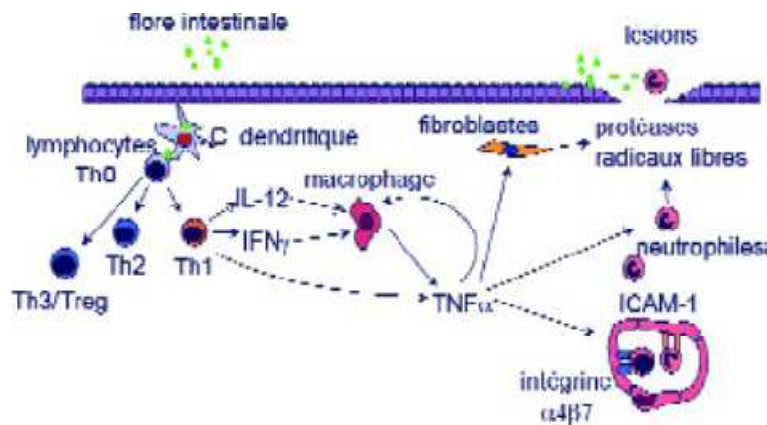


Figure 5. Cascade immuno-inflammatoire dans la MC. Michetti 2004.

✓ **Facteurs environnementaux:**

Il est quasiment certain que les facteurs environnementaux ont un rôle important dans l'étiologie de la maladie de Crohn. Des études ont montré l'implication de plusieurs facteurs tels que le tabac, l'alimentation, le stress et les infections.

Les mécanismes par lesquels ces facteurs induisent ou réactivent une MC quiescente ne sont pas encore bien compris. De façon générale, ces facteurs

pourraient altérer l'intégrité de la muqueuse, la réponse immunitaire ou la flore intestinale et favoriser l'inflammation.

Le tabagisme actif est le seul facteur environnemental clairement identifié. Plus de 50% des patients atteints de la MC sont des fumeurs. Le tabac augmente le risque d'apparition de la MC, aggrave l'évolution des lésions, et augmente le recours aux traitements immunosuppresseurs [13].

Le gradient Sud-Nord de la MC pourrait être attribué à des facteurs environnementaux. En effet, dans les pays favorisés - du fait d'une « trop bonne hygiène » - le système immunitaire n'aurait pas été correctement « éduqué » dans l'enfance pour répondre de manière adéquate à certaines bactéries de la flore intestinale. Le système immunitaire présente une réaction exacerbée vis-à-vis des antigènes bactériens nouveaux [13].

Une infection entérique ou une stimulation aiguë du système immunitaire peuvent jouer un rôle dans l'apparition de la maladie ou dans la survenue d'une rechute. Une incidence accrue de maladie et de rechute a en effet été rapportée dans les suites d'une entérite infectieuse aiguë [14].

Du fait du blocage des cyclo-oxygénases nécessaires au maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale, la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut entraîner une augmentation de la perméabilité épithéliale. Cela représente également un facteur de risque [14].

Le stress a longtemps été proposé comme facteur de risque dans la pathogenèse des maladies inflammatoires de l'intestin. L'étude rétrospective de Goodhand et al. a montré une réduction des rechutes symptomatiques chez les patients traités par des antidépresseurs. Cependant le lien de causalité entre stress et MC reste à démontrer [15].

✓ **Rôle de la flore digestive :**

La flore digestive joue probablement un rôle majeur dans l'induction et l'entretien des lésions intestinales, ceci étant notamment suggéré par l'amélioration en cas de dérivation du flux fécal. Des arguments s'accumulent en faveur du rôle inducteur et amplificateur des bactéries de la flore saprophyte endogène dans l'inflammation intestinale, cependant les recherches bactériologiques ou microbiologiques sont pour l'instant peu concluantes [16] [17].

4. Clinique :

Le diagnostic de Maladie de Crohn doit être évoqué devant toute diarrhée prolongée associée à des douleurs abdominales inexplicables et une altération de l'état général [18].

La conduite diagnostique est variable selon la richesse symptomatique de la poussée, et dépend des données anamnestiques, cliniques, biologiques, morphologiques et des données histo-pathologiques.

Le diagnostic de la MC repose sur un faisceau d'arguments cliniques et para-cliniques. Il est généralement établi lors des périodes de poussées.

Manifestations digestives : [13]

- Diarrhées glairo-sanglantes :

Elles sont le signe le plus fréquent et représentent généralement le premier motif de consultation; et peuvent représenter le seul signe d'appel de la maladie.

- Douleurs abdominales :

Très fréquentes au cours des poussées. Les caractéristiques de la douleur permettent d'orienter vers le siège et la nature des lésions. Elles sont en général peu intenses et évoluant par crises. On peut également observer un syndrome de

Koenig;

- **Syndrome appendiculaire :**

Ce sont l'ensemble des symptômes qui miment une appendicite aigue, sans atteinte anatomique;

- **Manifestations ano-périnéales :**

Sont caractéristiques de la MC et ont une grande valeur diagnostique d'où l'intérêt de faire un examen proctologique minutieux voire une anoscopie pour un faire un bilan lésionnel complet à la recherche de (fissures latérales, ulcérations endo-anales, pseudo-marisques ulcérées, abcès ou fistules complexes). Leur prévalence est variable, estimée entre 20-80% selon les études. Elles sont inaugurales dans 1/3 des cas, mais le plus souvent synchrones de la maladie intestinale ou émaillent son évolution. Elles sont d'autant plus fréquentes et graves que la maladie d'amont est distale :

- ❖ En cas d'iléite isolée : les lésions ano-périnéales sont retrouvées dans 12% et sont de type inflammatoires.
- ❖ En cas de proctite dominante : les lésions ano-périnéales retrouvées dans 92% de type suppuratives/pénétrantes voire sténose fibreuse.

Il peut s'agir de fissures multiples, abcès récidivant, fistules complexes et/ou récidivantes.

Il n'existe pas de présentation clinique classique dans la MC car les symptômes sont variables en fonction de la localisation, de la sévérité, du mode évolutif de la maladie et de la présence ou non de manifestations extradigestives.

A chaque localisation de la MC sont associés différents symptômes [19]:

- **Formes jéjunales :**

Douleurs et amaigrissement;

- **Formes iléo-coliques droites :**

Diarrhée plutôt hydrique, douleurs de la fosse iliaque droite parfois pseudo-syndrome appendiculaire ou palpation d'une masse droite ;

- **Formes grêliques :**

Un syndrome occlusif est possible avec syndrome de Koëning, douleurs d'intensité croissante soulagées par une débâcle gazeuse.

- **Formes coliques :**

Diarrhée sanglante accompagnée de douleur de type colique précèdent l'émission de selles ;

- **Formes ano-périnéales :**

Douleurs anales, ulcérations, fistules, ou abcès de l'anus.

 **Manifestations générales :**

- L'asthénie.
- La fièvre, généralement modérée mais pouvant prendre une allure septicémique en cas de complications (abcès).
- L'amaigrissement.

 **Manifestations extra-digestives :**

Les manifestations extra-digestives de la MC sont relativement fréquentes, leur prévalence est de 20 à 30 % de tous les patients porteurs de MICI. Elles précèdent, accompagnent ou peuvent paraître indépendantes de la maladie intestinale sous-jacente. Elles sont d'autant plus fréquentes que la maladie digestive est étendue [20].

• **Manifestations articulaires : [21].**

Ce sont les manifestations extra-digestives les plus fréquentes 25 à 30 % des patients porteurs de MICI souffrent de manifestations ostéo-articulaires. On distingue les atteintes périphériques et axiales :

- Les atteintes périphériques : toutes les articulations peuvent être

touchées, mais le plus souvent se sont les genoux, les chevilles, les poignets, les coudes ou les articulations métacarpo-phalangiennes.

- Les atteintes axiales : regroupent la sacro-iléite et la spondylarthrite ankylosante. Ces derniers évoluent de façon indépendante de la MC.

- **Manifestations cutané-muqueuses et oculaires :**

- Au moment des poussées évolutives : L'érythème noueux, une aphtose buccale ou génitale, une épisclérite ou une uvéite antérieure.
- Le Pyoderma Gangrenosum peut apparaître lors des poussées mais également avoir une évolutivité indépendante de la MC.

- **Manifestations hépatobiliaires :**

- La cholangite sclérosante primitive (CSP) représente la principale manifestation.

- **Manifestations diverses exceptionnelles :**

- Pulmonaires : bronchite chronique, dilatation des bronches, pneumopathies interstitielles.
- Pancréatiques : pancréatites aiguës ou chroniques.
- Neurologiques : thromboses artérielles ou veineuses cérébrales.
- Hématologiques et vasculaires.
- Systémiques : manifestations rénales dont l'amylose rénale, complication rare de la MC, que nous allons détailler par la suite.

-

➤ **L'amylose rénale :**

✚ **Définition : [22]**

L'amylose est une maladie rare qui se caractérise par la présence de dépôts extracellulaires de protéines insolubles sous forme de fibrilles amyloïde (fig.6) dans les tissus. Les principaux organes atteints sont : le rein, le cœur, le tube digestif, le foie, la peau, le nerf périphérique et l'œil. C'est une maladie sévère qui peut évoluer jusqu'à la destruction des organes atteints. Le type d'amylose dépend de la protéine en. Il existe deux types d'amylose :

- **Amyloses systémiques généralisées :**

Elles peuvent être acquises ou liées à une anomalie génétique. On distingue deux types :

• **L'amylose primitive ou amylose de type AL :**

La plus fréquente, elle est de type AL, parfois liée à un myélome, avec sécrétion de chaînes légères libres, mais plus souvent seulement associée à une sécrétion anormale d'immunoglobulines monoclonales.

• **L'amylose secondaire ou de type AA :**

Elle est dite secondaire à une maladie inflammatoire chronique au long cours. Elle devient plus rare compte tenu des thérapeutiques actuelles. Elle est le plus souvent secondaire à une polyarthrite rhumatoïde, à la fièvre méditerranéenne familiale, aux MICI surtout à la MC.

- **Amyloses localisées :**

Elles peuvent prendre un caractère pseudo-tumoral, par exemple dans le larynx, le poumon, la peau, la vessie et la langue. Elles sont souvent constituées de dépôts AL.

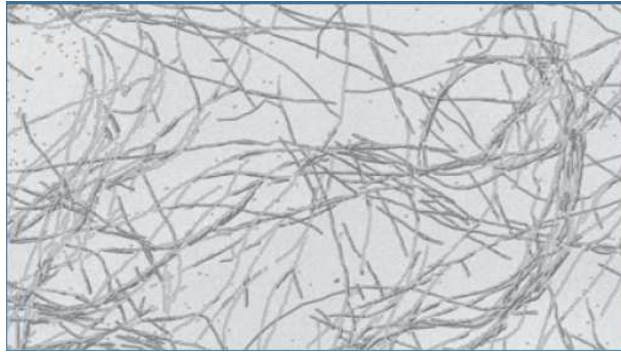


Figure 6. Photo de fibrille amyloïde par microscopie électronique (in vitro).

Les MICI notamment la maladie de Crohn, se compliquent rarement d'amylose rénale. Il s'agit d'une amylose rénale de type AA. Cette dernière se définit par la présence au niveau du rein de dépôts extracellulaires d'une substance amorphe, anhiste, de nature protéique, de structure fibrillaire et d'aspect β plissé en cristallographie aux rayons lui conférant des caractéristiques tinctoriales particulières.

L'amylose rénale réalise un tableau de néphropathie glomérulaire. Son diagnostic est purement histologique. Au cours de la maladie de Crohn, l'atteinte rénale conditionne le pronostic car elle peut évoluer vers l'insuffisance rénale chronique (IRC). Elle représentait la première cause de décès avant l'avènement des techniques d'épuration extra-rénale.

Epidémiologie :

Les maladies inflammatoires et infectieuses chroniques représentent des conditions préalables à l'apparition de l'amylose AA. Dans les pays industrialisés, les cas d'amylose AA sont le plus fréquemment associés à des maladies rhumatismales sous-jacentes telles que la polyarthrite (PR). Sa prévalence varie selon la nature de la maladie inflammatoire, la population de patients et la méthode de diagnostique utilisée.

✚ Prévalence de l'amylose rénale au cours de la maladie de Crohn :

L'amylose rénale représente une manifestation extra-digestive rare au cours de la maladie de Crohn (MC), sa prévalence varie 0,5 à 25 % dans la littérature. Sa survenue aggrave le pronostic [3].

✚ Physiopathologie de l'association maladie de Crohn / Amylose rénale :

L'amylose AA reste une complication de l'inflammation chronique, bien que son incidence diminue dans les pays occidentaux et probablement dans d'autres pays comme la Tunisie. L'existence d'une inflammation prolongée est toujours le pré-requis de la survenue d'une amylose AA.

Au cours des 30 dernières années, une meilleure maîtrise de l'inflammation qu'elle soit d'origine infectieuse, tumorale, génétique ou liée à une maladie inflammatoire chronique explique probablement la diminution de l'incidence de l'amylose AA. D'autres facteurs que le degré d'inflammation, sont mis en jeu dans les mécanismes de l'amylose AA et des progrès dans leur compréhension ont rendu possible la conception de traitements réellement novateurs en cours d'application clinique [23].

La survenue d'une amylose de type AA est en relation avec l'existence d'une inflammation chronique. La protéine SAA est une apolipoprotéine associée aux lipides de haute densité et appartient à la famille des protéines de l'inflammation, phase pendant laquelle sa concentration sérique est multipliée par 100 à 1000, sous l'influence essentiellement de l'interleukine (IL)-6, de l'IL-1 et du tumor necrosis factor (TNF) (Fig.7). L'élévation chronique de la SAA sérique est le facteur essentiel qui contribue à la formation de l'amylose au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Cependant, tous les

malades qui ont une maladie inflammatoire intestinale chronique et une augmentation prolongée de la SAA sérique ne développent pas forcément d'amylose AA. Il existe donc des facteurs supplémentaires génétiques et environnementaux qui favorisent la survenue de cette complication [24].

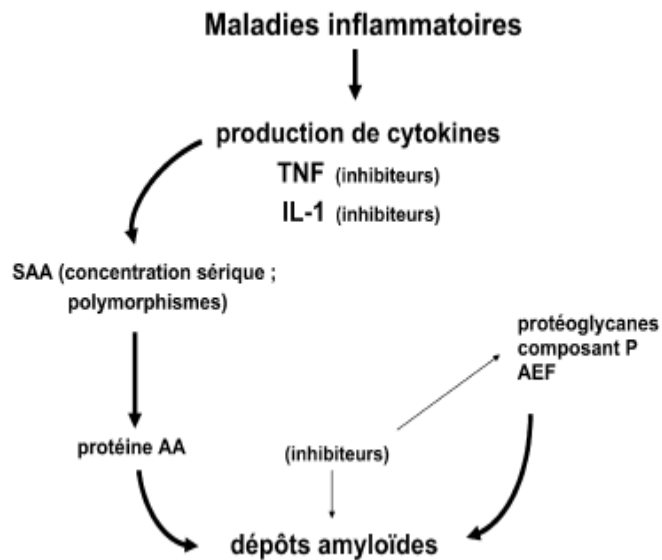


Figure 7.

Le facteur déterminant de la formation des dépôts amyloïdes dans l'amylose AA est la production soutenue de la protéine SAA. Elle est sous la dépendance des cytokines majeures de l'inflammation, TNF et IL-1, dont les inhibiteurs spécifiques sont de puissants traitements anti-inflammatoires et en conséquence des médicaments susceptibles d'empêcher la constitution de l'amylose au cours des maladies inflammatoires chroniques, mais aussi de permettre une régression des dépôts lorsque ceux-ci sont installés. La formation des dépôts amyloïdes fait intervenir d'autres molécules, non liées à la réaction inflammatoire, principalement le composant amyloïde P et des protéoglycanes (essentiellement l'héparane sulfate).

Parmi les facteurs qui pourraient être impliqués dans la survenue de l'amylose AA, il existe :

- **Des facteurs génétiques : [23].**

Parmi les gènes modificateurs qui pourraient influencer le risque de survenue de l'amylose figurent au premier rang les gènes codant les protéines SAA. Il existe trois gènes, dont deux sont régulés en cas d'inflammation, qui codent les protéines SAA et plusieurs variant polymorphes des protéines SAA1 et SAA2, et circulent dans le sang d'un même individu.

- **Rôle des composants communs des dépôts amyloïdes : [25]**

Les composants communs des dépôts amyloïdes sont nombreux, mais les travaux les plus solides portent sur les protéoglycanes, et particulièrement sur

l'héparane sulfate, qui est la molécule la plus impliquée. De nombreux arguments ont été apportés en faveur du rôle de l'héparane sulfate comme facteur de la formation initiale et de l'expansion des fibrilles amyloïdes par interaction avec la protéine SAA (tableau 1).

L'amylose AA comme complication des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, reste un sujet d'étude actif car de nombreux aspects de ses mécanismes restent à élucider.

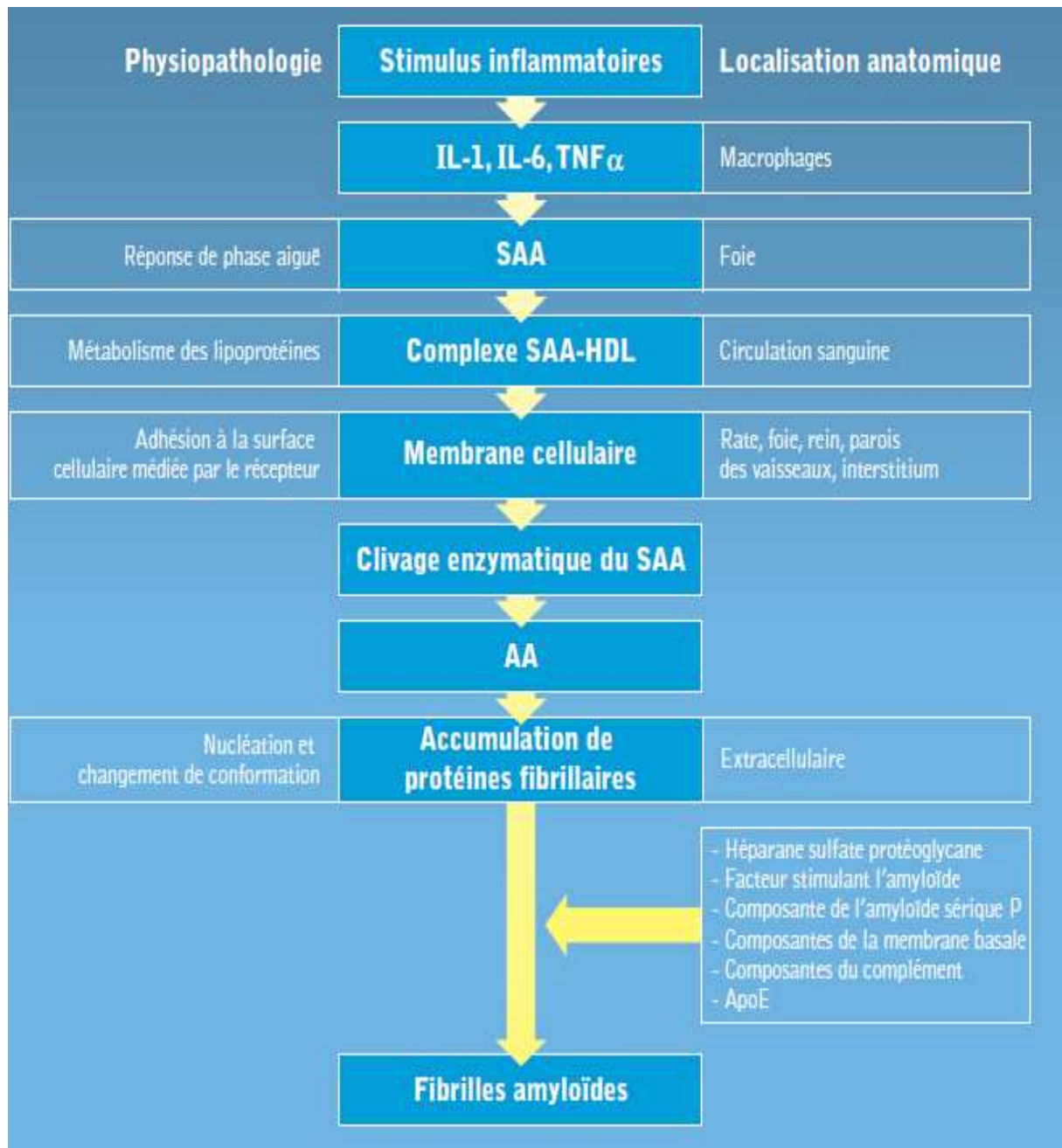


Tableau 1. Mécanisme pathogénique menant à la formation et au dépôt de Fibrille AA. [26]

✚ **Diagnostic positif de l'amylose rénale: [27]**

Au cours de l'amylose rénale, les dépôts amyloïdes touchent tous les composants du néphron mais l'atteinte rénale est essentiellement glomérulaire.

❖ **Clinique :**

Les signes cliniques sont représentés par :

- Des œdèmes de type rénal, d'intensité variable allant des simples œdèmes des membres inférieurs, bouffissure du visage, à l'état d'anasarque. La pression artérielle (PA) est souvent normale ou basse même au stade d'IRC. La survenue d'une HTA (hypertension artérielle) est souvent rare.
- L'examen des urines à la bandelette urinaire retrouve une protéinurie sans hématurie.

❖ **Paraclinique :**

○ **Biologie :**

L'amylose rénale se manifeste par un syndrome néphrotique avec une protéinurie qui est constante et le plus souvent massive, une hypo-albuminémie et une hypo-protidémie. La fonction rénale est le plus souvent normale au début puis évolue progressivement vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). On retrouve également une hyperlipidémie, une hypogammaglobulinémie à l'EPP et des troubles de l'hémostase représentés par une hypercoagulabilité en rapport avec le syndrome néphrotique.

Les marqueurs de l'inflammation (VS et CRP) sont souvent augmentés en rapport avec la maladie causale.

○ **L'échographie rénale :**

L'échographie rénale montre en générale des reins hyperéchogène le plus souvent de taille normale.

○ **Données anatomo-pathologiques :**

Le diagnostic de certitude de l'amylose rénale est histologique. Il repose sur la réalisation d'une PBR (ponction biopsie rénale).

➤ **Macroscopie:**

Le rein amyloïde est habituellement volumineux, blanchâtre, de consistance lardacée à la loupe qui montre une corticale blanche ivoire caractéristique. L'atrophie rénale est rare.

➤ **Microscopie optique :**

▪ Colorations usuelles :

- Eosine : rose pale.
- PAS (Periodic Acid Schiff): rose.
- Coloration argentique : Absence.

▪ Colorations spéciales :

- Cristal violet : méthachromasie rouge pourpre sur un fond bleu.
- Thioflavine T : fluorescence vert jaune en lumière ultraviolette.
- La coloration Rouge Congo++++ : la plus spécifique en rapport avec la structure β plissé : biréfringence vert pomme en lumière polarisée (fig.8-9).

▪ Technique de Wright:

Test de Permanganate de K : technique d'oxydation appliquée avant le RG. Les dépôts persistent en cas d'amylose AL et disparaissent s'il s'agit d'une amylose AA.

➤ **Immunofluorescence** : Sérums anti chaînes légères lambda ou kappa, sérum anti protéine A.

➤ **Immuno-histochimie** : Anti sérum anti P et anti autres composants fibrillaires.

- **Microscopie électronique** : structure fibrillaire, disposition au hasard, aspect en feuillet β plissé.

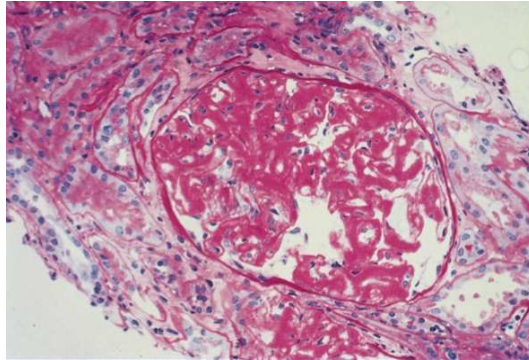


Figure 8. Dépôts amyloïdes-biopsie d'un rein Humain, colorée au Rouge Congo en lumière normal

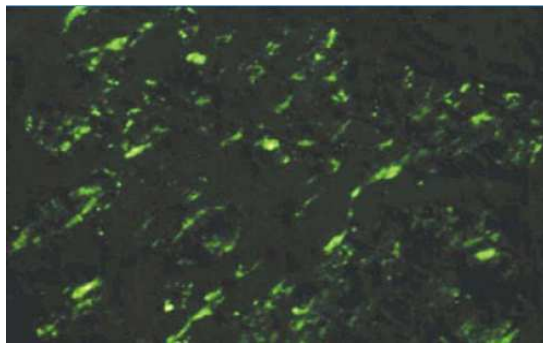


Figure 9. Dépôts amyloïdes-biopsie d'un rein coloré au Rouge Congo- caractérisés par une biréfringence vert pomme en lumière polarisée.

L'évolution peut être soit :

- ✓ Favorable avec rémission du syndrome néphrotique après traitement, ou ;
- ✓ Défavorable, avec aggravation de progressive de la fonction rénale et évolution

vers le stade d'insuffisance rénale terminale.

✓ **Paraclinique :**

✚ **Examens biologiques : [19]**

Aucun critère biologique n'est spécifique de la MC. Cependant la biologie apporte des arguments en faveur de l'organocité et donc permet la poursuite des explorations. Elle permet d'apprécier le retentissement et l'évolutivité de la maladie et est indispensable au diagnostic différentiel en éliminant une cause infectieuse ou parasitaire.

Les anomalies biologiques qui sont souvent associées :

- Un syndrome inflammatoire :
 - Elévation de la CRP et de la VS.
 - A La numération formule sanguine (NFS) on peut retrouver une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une thrombocytose, une anémie microcytaire par carence martiale (ferritinémie) pure ou associée à une composante inflammatoire.
- L'hypo-albuminémie : reflète l'exsudation intestinale, la restriction alimentaire et le catabolisme accru, ou peut rentrer dans le cadre d'un syndrome néphrotique lors de la survenue d'une amylose rénale.
- La fonction rénale (urée et créatinine) à la recherche d'une atteinte rénale (néphropathie amyloïde).
- Les transaminases (ASAT et ALAT) et un bilan de cholestase (gamma-GT avec les phosphatases alcalines) en cas de suspicion d'une cholangite sclérosante.

- État nutritionnel et recherche de carences en vitamines et micronutriments : vitamine B12 et folates.
- Une Coproculture ainsi qu'un examen parasitologique des selles est indispensable au diagnostic différentiel à la recherche d'une cause infectieuse ou parasitaire.
- Un bilan phtysiologique (IDR à la tuberculine, BK dans les crachats, PCR) surtout dans notre pays (endémique) en cas de doute sur une tuberculose intestinale.
- D'un point de vue sérologique, deux types d'anticorps peuvent orienter le diagnostic de MICI :

Plusieurs travaux ont montré la fréquence élevée d'anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) et anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) respectivement au cours de la MC et de la rectocolite hémorragique (RCH). Le profil sérologique ASCA+/ANCA- est compatible avec une MC. La valeur prédictive positive de ces sérologies est bonne mais leur sensibilité est inférieure à 60%, ce qui limite leur utilisation dans le diagnostic initial de la MC [28].

Examens morphologiques :

- Explorations endoscopiques

Les explorations endoscopiques sont indispensables dans le bilan de la Maladie de Crohn, elles permettent :

- De préciser le diagnostic, en montrant des aspects endoscopiques évocateurs de la maladie ;
- De réaliser des biopsies étagées (en zones pathologique et saine) ;
- D'apprécier l'extension des lésions.

En outre, l'endoscopie peut avoir parfois un rôle thérapeutique, elle permet en cas de sténose relativement courte, une dilatation pneumatique, voire la mise en place d'une endo-prothèse extractible [29].

Les caractéristiques des lésions retrouvées à l'endoscopie au cours de la MC : [30]

La distribution des lésions est segmentaire, asymétrique et discontinue, laissant des zones plus ou moins étendues de muqueuse saine (fig.35). Le rectum est respecté macroscopiquement une fois sur deux. L'atteinte iléale, hautement évocatrice de la MC, n'est présente que dans 20 à 30 % des cas. Dans un même territoire peuvent cohabiter des lésions évolutives et des lésions cicatricielles.

Les lésions retrouvées à l'endoscopie sont principalement des ulcérations muqueuses: aphtoïdes (fig.10) (de 1 à quelques millimètres), linéaires ou en carte géographique (fig.11), superficielles ou profondes (fissures), des pseudo-polypes et parfois des sténoses et/ou des fistules. La figure 12 montre l'aspect endoscopique d'une iléite terminale.

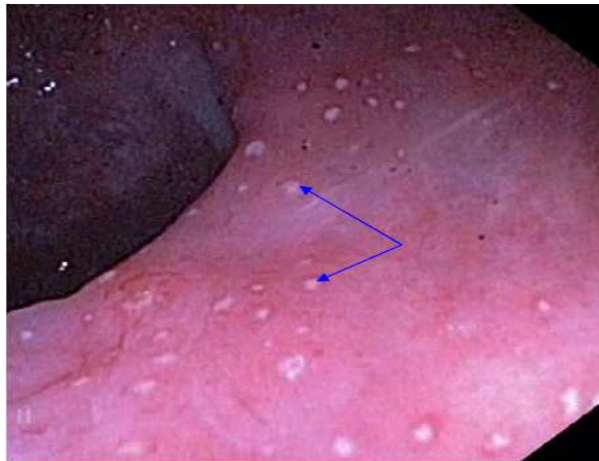


Figure 10. Ulcérations muqueuses avec intervalles de muqueuse saine (flèches)



Figure 10.Ulcérations en carte géographique avec intervalles de muqueuse saine(Flèche), au cours d'une maladie de Crohn [31].

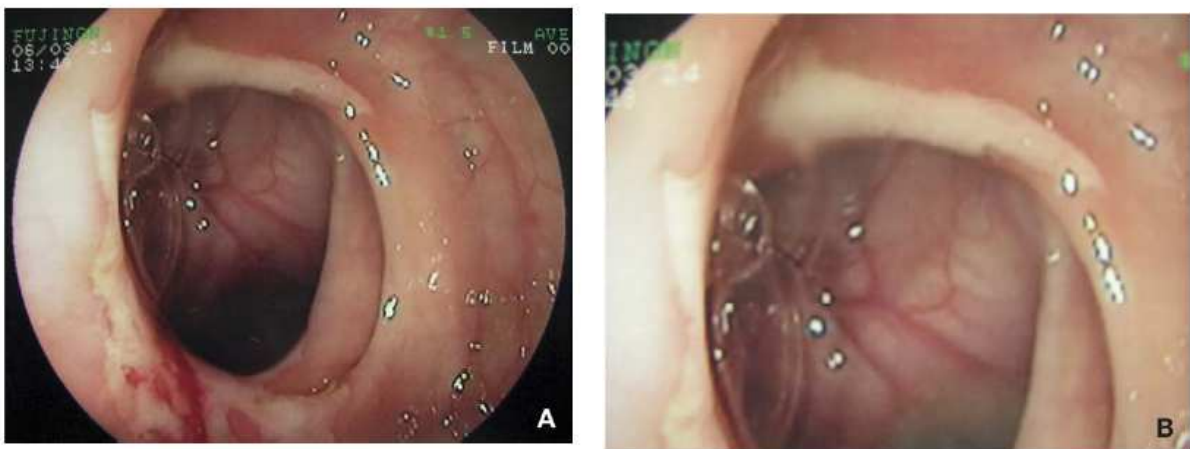


Figure 12 (A+B) : Iléite terminale [32]

A. Coloscopie. Agrandissement.

B. Présence d'ulcérations.

Les différentes explorations endoscopiques sont :

➤ **L'iléo-coloscopie :** [33].

Dans l'évaluation initiale de la MC, l'iléocoloscopie complète avec biopsies est indispensable au diagnostic positif et différentiel. Elle nécessite une préparation préalable du côlon. Elle permet de visualiser directement les lésions de la muqueuse intestinale.

La présence d'ulcérations aphtoïdes est assez évocatrice de la maladie (fig.13). On observe un intestin sain et l'intestin d'un patient atteint de MC sur la figure 14.

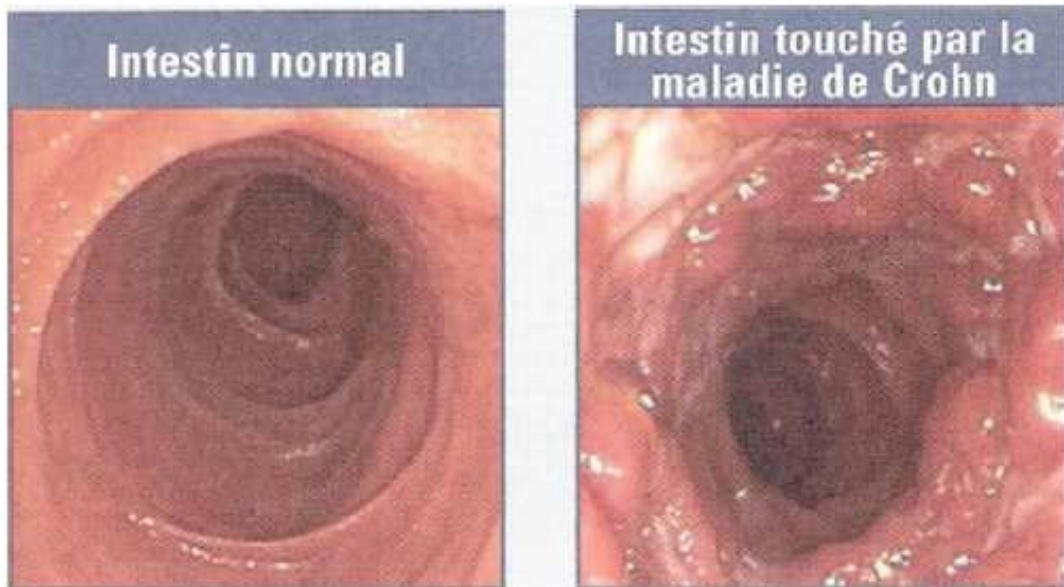


Figure 14. Comparaison entre un intestin normal et l'intestin touché par la maladie de Crohn [34].

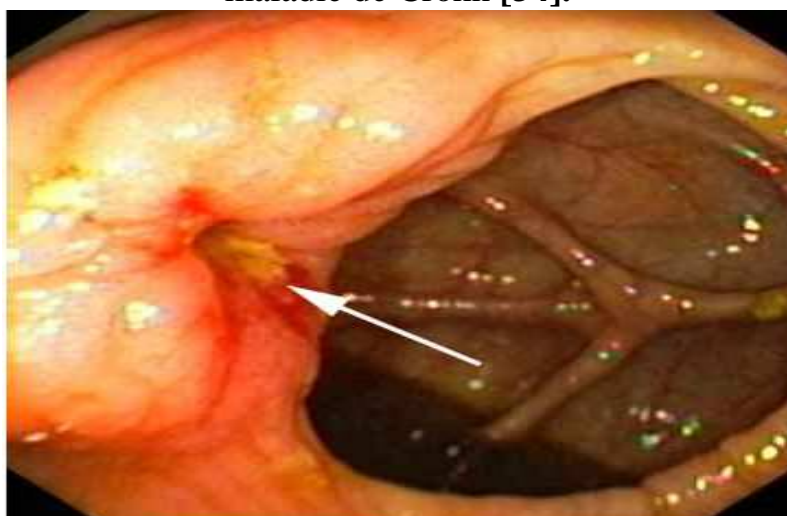


Figure 13. Ulcération (Flèche) au niveau de la valvule de Bauhin. (source Gastrolab)

Lorsque la MC est déjà connue, l'iléocoloscopie trouve plusieurs indications. Elle peut :

- montrer une modification des lésions, pouvant aboutir à un changement thérapeutique ;
- objectiver l'activité luminale de la maladie lorsque les symptômes sont difficiles à interpréter ;
- permettre la réalisation de biopsies pour exclure une surinfection, notamment virale, en cas d'évolution réfractaire.

Le troisième type d'indication relève du dépistage de la dysplasie, qui est indiqué après 8 ans d'évolution d'une forme pan-colique. Pour atteindre une bonne spécificité, la coloscopie de dépistage devrait être effectuée chez des patients en rémission.

L'iléocoloscopie occupe donc une place centrale dans le diagnostic de la maladie de Crohn mais également dans la surveillance, elle permet pour visualiser la cicatrisation des lésions et le dépistage des lésions dysplasiques en cas de MC ancienne et étendue (à partir de 8 ans en cas de pancolite et à partir de 15 ans en cas de colite gauche) [5].

➤ **La fibroscopie oeso-gastro-duodénale :**

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsies devrait être effectuée systématiquement lors du diagnostic, une atteinte du tractus digestif supérieur étant présente dans plus de 5 % des cas [35].

Toutes les lésions retrouvées lors de l'iléocoloscopie peuvent être rencontrées au niveau du tube digestif supérieur. Les plus fréquentes sont l'épaississement des plis, les érosions, les ulcérations longitudinales ou serpiginieuses voire des sténoses [36] (fig.15).



Figure 15. FOGD. Duodénum : œdème, plis épais et petites ulcérations au cours de la MC.

➤ **Vidéocapsule endoscopique (VCE) : [37].**

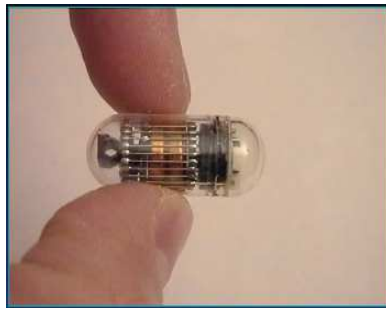


Figure 16. Images illustrant une vidéo-capsule endoscopique [38].

Est une sorte d'appareil photo numérique (fig.16) capable de prendre de 2 à 8 images par seconde et de les envoyer par ondes radio vers des capteurs cutanés reliés à un boîtier-enregistreur. La petite taille de la vidéo-capsule (26 x 11 millimètres, pour un poids de 3,7 grammes) permet de l'avaler sans difficulté. Elle va progresser au travers de tout l'appareil digestif sous l'effet du péristaltisme intestinal. L'ensemble des images réceptionnées forme un film d'au moins 50.000 images qui pourra être lu ultérieurement par un médecin.

L'usage de la vidéocapsule dans le bilan de routine de la MC est limité par le coût de cette technique, le risque de rétention en amont d'une sténose digestive. Il est contre-indiqué de réaliser d'emblée cet examen chez un patient ayant des symptômes évocateurs de sténose intestinale. Dans ce cas, il est impératif de vérifier préalablement l'absence de sténose par un transit baryté du grêle ou un entéroscanner.

Bien que la vidéocapsule ne permet pas de réaliser des prélèvements biopsiques, mais elle permet de montrer des lésions caractéristiques de la MC (fig.17)



Figure 17. Vidéo-capsule endoscopique : MC du grêle. Large ulcère (flèche) et une sténose (étoile).

➤ **L'entéroscopie : [39]**

L'entéroscopie peut être utile au diagnostic en cas de suspicion de MC non confirmée par le bilan radiologique et endoscopique conventionnel. L'entéroscopie est également utile pour la réalisation des biopsies et d'éventuelles dilatations hydrauliques en cas de sténoses jéjunales ou iléales accessibles (fig. 18).



Figure 18. Lésions à l'entéroscopie au cours d'une maladie de Crohn à localisation iléale [40].

➤ **L'échoendoscopie :**

Pourrait être particulièrement intéressante dans le bilan d'extension des formes périnéales en montrant notamment les trajets fistuleux passés inaperçus à l'examen proctologique.

- **Explorations radiologiques :**

➤ **L'abdomen sans préparation (ASP) :**

L'ASP est surtout utile dans les formes graves pour dépister un pneumopéritoine ou une colectasie.

➤ **Echographie abdominale :**

Grâce à l'amélioration technologique des échographes de haute résolution, la majorité des anomalies pariétales peuvent se voir à l'ETG : épaissement pariétal (fig 19), souvent échogène. L'échographie abdominale a surtout un

intérêt dans le diagnostique des complications abdominales (abcès, phlegmons, fistules). Elle peut également objectivée d'autres signes tel qu'un épanchement péritonéal, une thrombose porte ou une dilatation des VBIH/EH). Couplée au doppler, elle a surtout un intérêt lors des poussées de la maladie (hyperhémie, thrombose inflammatoire).

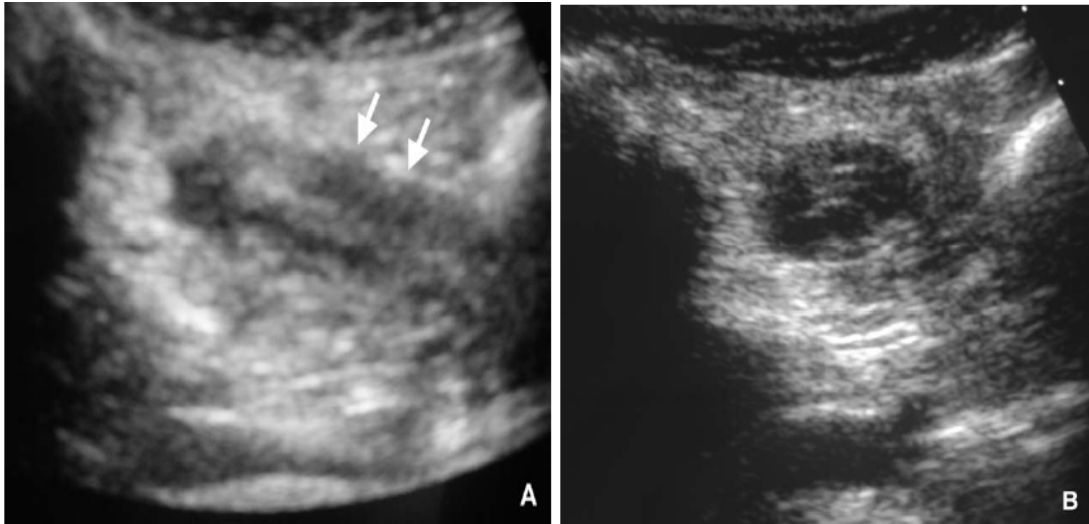


Figure 19. Atteinte iléale. L'échographie montre un épaississement des parois (flèches) (A, B) [32].

➤ **Tomodensitométrie (TDM) abdominale :**

La tomodensitométrie avec opacification digestive et vasculaire a un triple intérêt, diagnostic, thérapeutique et recherche de complications.

La TDM abdominale permet de montrer une inflammation et un épaississement des parois digestives avec infiltration de la graisse en regard.

Dans MC, l'épaississement digestif est en règle régulier, modéré compris entre 10-20mm, circonférentiel et symétrique.

Elle permet également de préciser l'étendue de l'atteinte digestive et d'évaluer l'activité de la MC par l'appréciation du rehaussement pariétal

intestinal, ainsi lors des :

- poussées aiguës, on observe un rehaussement max du versant muqueux de la paroi avec une image « en cible » et au niveau mésentérique, l'image typique en « dent de peigne » (fig.20).
- stades chroniques caractérisés par une fibrose de toute la paroi, le rehaussement est homogène et modéré.



Figure 20. Épaississement circonférentiel régulier de la dernière anse iléale avec infiltration en dent de peigne du mésentère [41].

Par ailleurs, la TDM abdominale représente la méthode d'imagerie de référence pour détecter les complications abdominales liées à la maladie : Abscès (mésentérique et pelvien++), phlémons, fistules (fig21), occlusion intestinale.

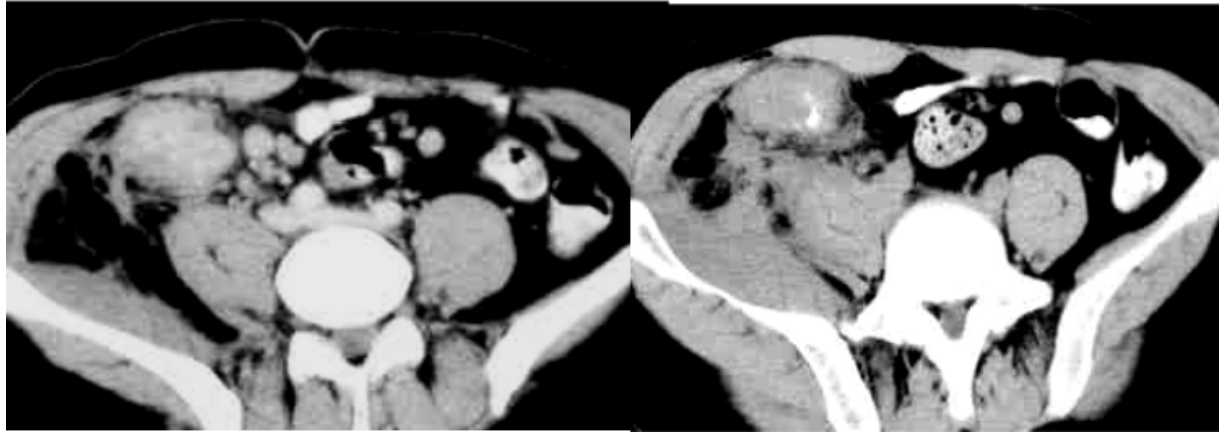


Figure 21. Important épaissement pariétal irrégulier avec masse dense péri-digestive contenant en son sein du produit de contraste témoignant de la présence d'une fistule digestive [41].

La TDM abdominale peut jouer un rôle thérapeutique, elle permet le guidage pour un éventuel drainage d'abcès.



Figure 22. Atteinte iléale, TDM abdominale avec injection du produit de contraste(D) [32].

➤ **Entéro-scanner :**

Explore mieux les anomalies endo-luminales et pariétales du grêle, avec mise en évidence des fistules entéro-entérales et entéro-coliques souvent méconnues par le scanner conventionnel.

En cas de sub-occlusion, l'entéro-TDM permet de préciser le siège de l'obstacle, la nature de la sténose (fig.23) (inflammatoire ou fibreuse cicatricielle) et d'apprécier sa hauteur.

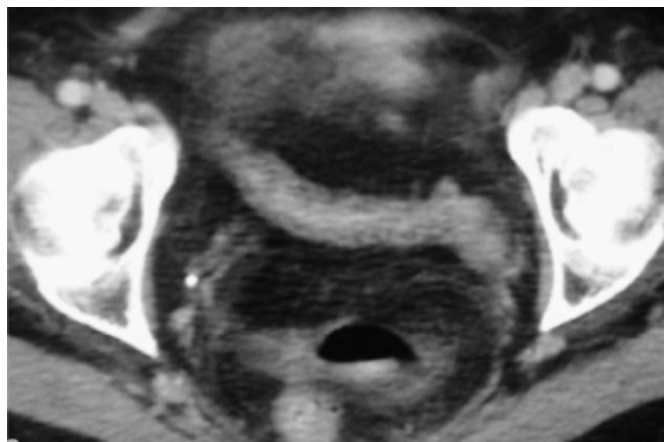


Figure 23. Entéro-scanner. Sténose de la dernière anse iléale [32].

➤ **Entéro-IRM : [42]**

Même résolution spatiale que la tomodensitométrie (TDM) avec l'avantage d'être non irradiant, non invasif et donc renouvelable. Elle permet une bonne évaluation tant du grêle que des structures adjacentes.

- Présente une sensibilité de 100% pour détection et la localisation des segments atteints (fig.24).
- Représente la technique la plus performante pour analyser de façon précise les fistules et leurs trajets abdominaux et surtout ano-périnéaux, et les collections des espaces pelvi-périnéaux,

elle permet également de différencier les sténoses d'origine inflammatoire et fibreuse (fig.25).

- Moins performante pour évaluer l'activité de la MC.

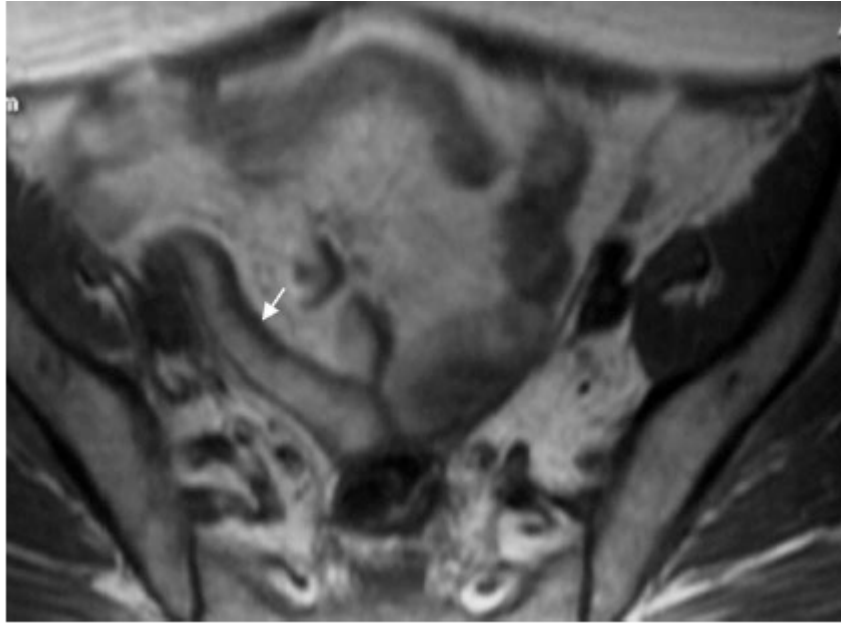


Figure 24. Maladie de Crohn en rémission. Entéro-IRM. Noter l'épaississement pariétal sur le bord mésentérique (flèche) [32].

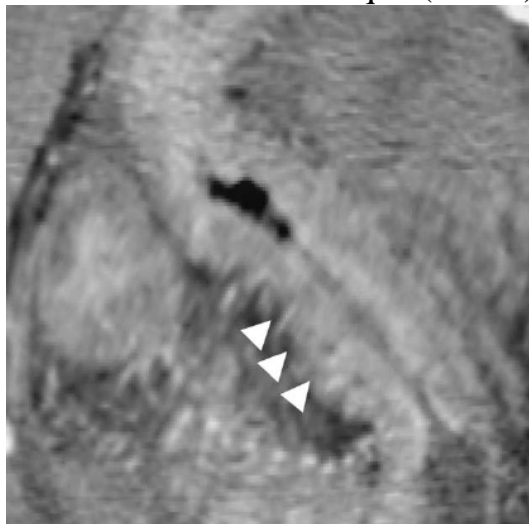


Figure 25. Sténose de la dernière anse. Entéro-IRM, noter l'épaississement pariétal transmurale (têtes de flèches) avec réhaussement après injection de produit de contraste et oedème sous-muqueux [32].

➤ **IRM pélvienne :**

Examen de référence en cas de lésions anopérinéales (LAP) complexes.

Elle précise :

- Le siège des orifices primaires et secondaires.
- La cartographie des trajets fistuleux (fig. 26 et 27).
- Le siège des collections ainsi que l'état de l'appareil sphinctérien



Figure 26. IRM montrant une fistule trans-sphinctérienne (flèche) [32].

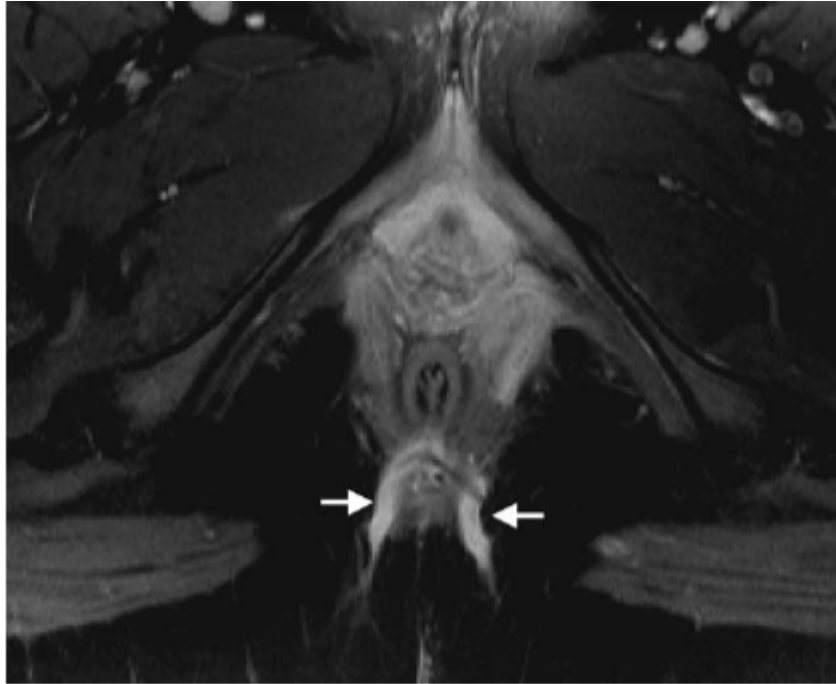


Figure 27. IRM. Fistule en « fer à cheval » (flèches) [32].

✚ Données histopathologiques :

L'examen histologique représente l'élément essentiel pour la confirmation de la maladie de Crohn. Les biopsies au cours de l'iléo-coloscopie doivent être étagées et effectuées en muqueuse pathologique et en muqueuse macroscopiquement saine.

Les arguments les plus forts du diagnostic positif de maladie de Crohn sont le caractère discontinu et multi-segmentaire des lésions, les fissures transmurales histologiques et surtout la présence de granulomes épithélioïdes et géo-cellulaires à l'examen anatomo-pathologique.

✓ Macroscopie :

On peut distinguer cinq lésions macroscopiques principales :

- 1- les ulcérations muqueuses, qui peuvent être aphtoïdes, à l'emporte-pièce,

ou longitudinales (fig.28) en regard du versant mésentérique



Figure 28. Ulcération longitudinale au cours de la MC.

- 2- les sténoses, plus fréquentes au niveau de l'intestin grêle.
- 3- l'aspect en pavé : aspect en relief de la muqueuse séparé par de nombreuses fissures longitudinales et transversales
- 4- les fistules entre différents segments du tube digestif ou faisant communiquer le tube digestif avec la peau, la cavité abdominale ou d'autres organes creux du voisinage hypertrophie de la graisse mésentérique avec sclérolipomatose.

Distribution des lésions :

L'intestin grêle et le côlon représentent le siège de prédilection de la MC :

- Formes grêliques pures 30 à 40 %
- F. Coliques pures 20 à 30 %
- F. Grêlo-coliques : 40 à 50%

La MC peut atteindre l'ensemble du tube digestif de la bouche à l'anus. La fréquence des localisations oeso-gastro-duodénales peut atteindre 28 % des cas quand on les recherche systématiquement par endoscopie et biopsies.

Les manifestations ano-périnéales (MAP) sont caractéristiques de la MC. Elles sont d'autant plus fréquentes que la maladie de Crohn est distale : quasiment constantes dans les localisations rectales, leur fréquence est de 50 à 60 % dans les MC coliques et de 30 % en moyenne dans les formes iléales ou iléo-coliques.

✓ **Microscopie :**

Les cryptes peuvent associer un aspect bifide, irrégulier, une perte de l'aspect parallèle et rectiligne ou une atrophie.

Au niveau iléal, les villosités deviennent irrégulières et arrondies.

Les modifications inflammatoires ayant une valeur diagnostique sont :

- l'augmentation de l'intensité de l'infiltrat inflammatoire de la lamina propria,
- la plasmocytose basale (fig. 29),
- la présence d'amas lymphoïdes
- le granulome épithélioïde (fig.30) (principal signe histologique permettant de séparer la MC de la RCH). Le granulome épithélioïde est défini par l'association d'au moins 5 cellules épithélioïdes avec ou sans cellules géantes sans nécrose caséuse ni corps étranger .Il est retrouvé dans 5 à 60 % des cas. Seule la réalisation d'un nombre important de biopsies (>6) portant sur des lésions macroscopiques augmente les chances de le découvrir.
- Les lésions inflammatoires sont transmurales et discontinues.

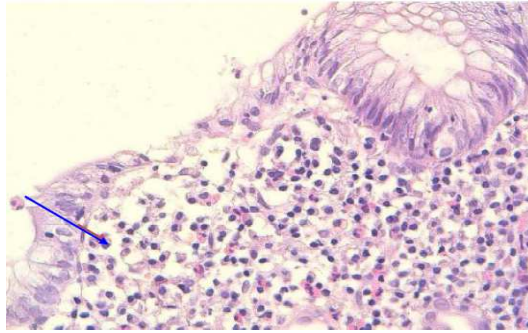


Figure 29. Plasmocytose basale (flèche) avec raréfaction des cryptes en faveur d'une MICI

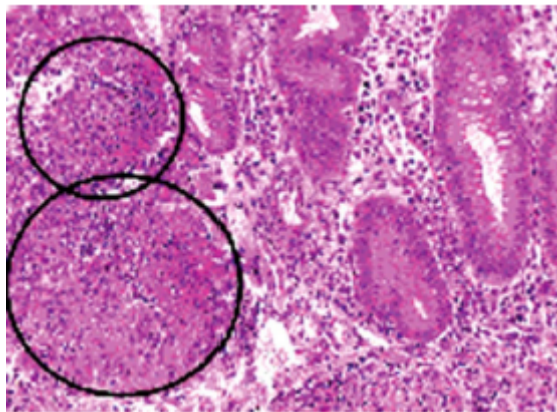


Figure 30. Granulomes épithélioïdes et gigantho-cellulaires au cours de la maladie de Crohn. (Les granulomes sont des groupements de cellules contenant en proportions variables des cellules épithélioïdes des cellules géantes et des lymphocytes)[43].

✓ **Index de sévérité : [44]**

Le suivi des patients atteints de MC est très important car il permet de prévenir l'extension de la maladie et la survenue de complications. Il existe divers index de sévérité cliniques et endoscopiques. Cependant le gold standard à l'heure actuelle est l'indice de Best ou CDAI (Crohn's disease activity index). Il est établi sur une période d'observation de 7 jours. Il tient compte de 8 critères cliniques et biologiques qui sont pondérés de manière différente (voir annexe I).

On obtient un score en fonction des 7 paramètres suivis. Si l'indice de Best

est inférieur à 150, on considère que la maladie est inactive ; s'il est supérieur à 450 la maladie est sévère.

5. Evolution, complications : [45]

L'évolution de la MC est imprévisible, elle est marquée par des poussées de durée et de gravité variable, entrecoupées de rémissions. L'expression de la maladie varie d'un individu à l'autre.

On distingue trois phénotypes évolutifs de la MC : les formes pénétrantes (ou perforantes), les formes sténosantes et les formes ni perforantes ni sténosantes, dites inflammatoires. D'autres auteurs ont prouvé que ce phénotype est très lié au siège initial des lésions, l'atteinte du grêle se complique de sténose et de perforation, tandis que l'atteinte colique reste longtemps inflammatoire, sans sténose ni perforation, l'atteinte jéjunale est essentiellement sténosante et les lésions ano-périnéales sont quasi-exclusivement perforantes, c'est-à-dire compliquées de fistules et d'abcès.

Lors de l'évolution de la maladie, il y a un important recours à la chirurgie ; en effet environ

80% des patients atteints par la MC subiront un jour une intervention chirurgicale. Après 10 ans d'évolution de la maladie inflammatoire, il existe un risque accru de cancer colo-rectal par rapport à la population générale, ce qui nécessite un dépistage régulier. Une coloscopie totale avec biopsies est recommandée :

- Tous les 2 à 3 ans en cas de pan-colite après 10 ans d'évolution.
- Tous les 2 à 3 ans en cas de colite gauche après 15 ans d'évolution.
- Tous les ans en cas de cholangite sclérosante primitive après 8 ans d'évolution.

Les complications au cours de la maladie de Crohn peuvent être locales ou générales : (tableau 2).

- ✓ Complications locales représentées par :
 - L'occlusion intestinale, secondaire à la sténose, précédée parfois d'un syndrome de Koenig.
 - L'abcédation et la fistulisation.
 - La perforation.
 - Hémorragies intestinales massives mais qui sont rares.
- ✓ Les complications générales et nutritionnelles se présentent sous la forme d'une malabsorption en amont d'une sténose et de carences nutritionnelles :
 - Anémie, lymphopénie, sidéropénie, hypo-protidémie, ostéomalacie, hypocalcémie et déficit vitaminiques (B12, E, D).
 - Les complications générales sont également représentées par les complications des manifestations extra-digestives et des pathologies associées à la MC. Comme le montre le tableau 6, ces complications sont nombreuses et affectent les différents systèmes du corps.

Maladies musculo-squelettiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arthrite septique ▪ Ostéoporose et ostéonécrose ▪ pharmaco-induite
Maladies mucocutanées	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fissures anales/Fistules ▪ Purpura ▪ Glossites ▪ Perte de cheveux ▪ Perlèche ▪ Candidose ▪ Mucosites/stomatites ▪ Exanthème allergique
Maladies oculaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kératites ▪ Infections opportunistes
Maladies hépatobiliaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hépatite stéatosique ▪ Cholélithiases
Maladies pancréatiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pancréatite biliaire ▪ Pancréatite pharmaco-induite
Maladies rénales	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lithiases rénales ▪ Insuffisance rénale ▪ Amyloidose ▪ Néphrite interstitielle aigue
Maladies broncho-pulmonaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fibrose ▪ Pleurésie ▪ Infections opportunistes
Maladies cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Péricardite
Maladies neurologiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuropathies périphériques ▪ Leucoencéphalopathies

Tableau 2. Complications extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. (adapté de World Journal of Gastroenterology. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases).

6. Traitement :

➤ **But :**

Actuellement, le traitement de la MC a pour but d'induire et de maintenir la rémission non seulement clinique et biologique mais surtout une cicatrisation endoscopique des lésions muqueuses, surtout avec l'avènement des biothérapies (anti-TNF alpha). Les nouvelles stratégies thérapeutiques visent surtout une rémission profonde.

➤ **Moyens et indications thérapeutiques :**

Différents moyens thérapeutiques sont utilisés au cours de la maladie de Crohn :

Traitement médical :

Les principales classes thérapeutiques utilisées sont les corticoïdes, les aminosalicylés

(5 ASA), les immunosuppresseurs, et les biothérapies notamment les anti-TNF alpha.

✓ Les dérivés salicylés :

Les dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) exercent un effet anti-inflammatoire par contact avec les lésions muqueuses, ils sont réservés généralement aux poussées légères à modérées.

La sulfasalazine (Salazopyrine®) est efficace à fortes doses (4 à 6 g/24 h) dans les poussées de MC coliques ou iléo-coliques. Elle n'a pas d'intérêt dans la prévention des rechutes ainsi que dans les formes grêliques de la MC. D'après le consensus ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) mis à jour en 2010, la sulfasalazine n'est indiquée en première intention que dans la MC modérément active et localisée au côlon. Ces effets indésirables sont nombreux et fréquents (5 à 40% des cas) [46].

La mésalazine a des effets indésirables 2 à 3 fois moins fréquents que la sulfasalazine. Elle est indiquée dans les poussées légères à modérées de la MC. Elle n'a pratiquement aucune place dans le traitement d'entretien d'une rémission induite médicalement. L'intérêt thérapeutique de la mésalazine dans la prophylaxie des rechutes post-chirurgicales semble limité selon certains auteurs, elle prévient efficacement les récurrences post-opératoires. Pour d'autres, son action est faible. Les études récentes ne retrouvent pas une efficacité de la mésalazine dans la prévention des rechutes post-chirurgicales [47].

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation des 5-ASA (Mésalazine) :

- Maux de tête, nausées, vomissements (généralement plus fréquents en début de traitement), perte de cheveux et diarrhées.
- De rares cas d'insuffisance rénale ont été rapportés (risque inférieur à 1/500). La surveillance de la fonction rénale par dosage de la créatinine sanguine et la recherche de protéinurie sont recommandées.
- Par voie rectale, des réactions locales d'intolérance peuvent être observées : démangeaisons, douleurs anales.

✓ Les corticoïdes : [48].

Les corticoïdes sont le traitement de choix dans les poussées sévères de la MC. Dans les poussées légères à modérées, la corticothérapie est indiquée en deuxième intention, la posologie usuelle est de 1 mg /kg/j de prednisolone pendant 3 à 7 semaines avant d'envisager la dégression progressive par palier. La corticothérapie est le traitement le plus efficace des poussées évolutives des MICI quelle que soit leur topographie. Elle permet d'obtenir une rémission complète dans 63 %, 80 % et 92 % des cas à 4, 5 et 7 semaines respectivement.

Ses principales limites sont la fréquence des rechutes après sevrage, la cortico-dépendance, ainsi que les effets indésirables. Plusieurs études confirment que les corticoïdes n'ont aucun intérêt dans le traitement d'entretien. À faibles doses, ils sont en règle inefficaces et à fortes doses, leurs effets indésirables sont trop importants. Ces limitations justifient l'utilisation des corticoïdes sur de courtes périodes et incitent en cas de cortico-dépendance ou de poussées fréquentes à rechercher d'autres alternatives.

✓ Les immunosuppresseurs : [49].

L'Azathioprine et son métabolite actif la 6-mercaptopurine (6-MP) sont les immunosuppresseurs les plus utilisés. Leur efficacité est reconnue dans la MC pour le contrôle des formes chroniques actives ou à poussées fréquentes : le pourcentage de succès défini par la rémission clinique et le sevrage des corticoïdes est voisin de 70 % après un an de traitement. Ils constituent un traitement d'entretien majeur après rémission induite médicalement ou par chirurgie. Ils sont utilisés dans les traitements d'entretien des formes cortico-dépendantes ou chez les malades présentant des poussées fréquentes. Ils sont en outre prescrits dans les lésions ano-périnéales et chez les patients ayant des lésions étendues ou ayant eu une ou plusieurs résections compliquées d'un syndrome de l'intestin court. La posologie efficace est de 2 à 2,5 mg/kg/j pour l'Azathioprine et 1,5 mg/kg/j pour la 6-Mercaptopurine.

Le Méthotrexate est utile en cas d'intolérance ou d'échec du traitement par Azathioprine ou 6-MP.

✓ Les immunorégulateurs ou Anticorps monoclonaux anti-TNF Alpha :

Trois médicaments antagonistes du TNF α sont actuellement commercialisés en France : deux anticorps monoclonaux anti-TNF α (l'infliximab et l'adalimumab)

et un récepteur soluble du TNF α (l'étanercept). Ce dernier n'est pas indiqué dans la maladie de Crohn et seuls les deux anticorps monoclonaux ont une indication dans la maladie de Crohn [50].

Il est primordial de réaliser un bilan pré-thérapeutique complet et surtout un bilan physiologique avant de démarrer un traitement par les biothérapies et ceci pour éviter une réactivation d'une tuberculose latente, et à la recherche d'une contre-indication à ce traitement (voire annexe II).

➤ **L'Infliximab (Remicade®) :**

C'est un anticorps spécifique du TNF- α qui est une protéine produite en excès au cours de la MC. C'est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 produit dans des cellules hybridomes murines par la technique de l'ADN recombinant, qui neutralisant le TNF-alpha circulant et transmembranaire (fig.31). L'infliximab représente le premier anti-TNF Alpha utilisé pour le traitement de la MC.

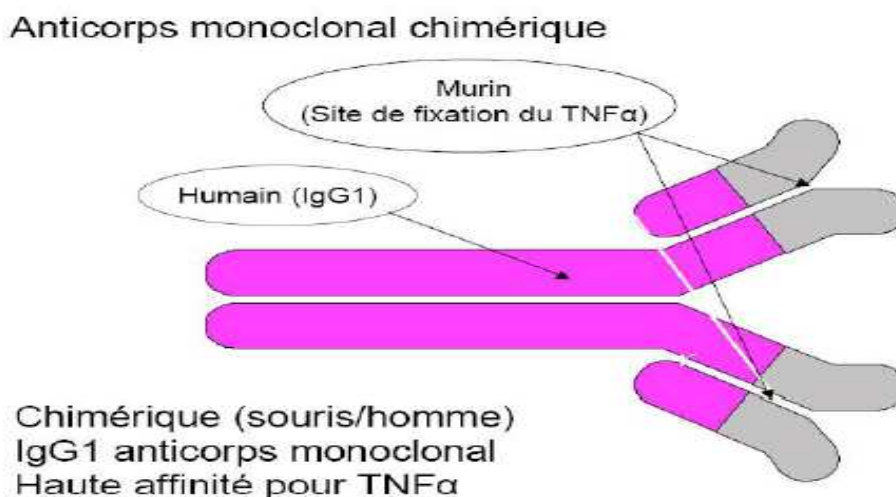


Figure 31. Schéma montrant la fixation de l'anticorps monoclonal sur le TNF-alpha.

L'inflammation intestinale dans la maladie de Crohn est associée à une production locale accrue de TNF- α . Dès lors, l'utilisation d'un anticorps monoclonal a été proposée. L'Infliximab et l'Adalimumab sont en général réservés aux formes actives sévères chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement par corticothérapie ou immunosuppresseurs ou aux formes avec des fistules.

Des examens histologiques de biopsies coliques obtenues chez des patients atteints de MC avant et après 4 semaines de d'administration d'Infliximab ont révélé une réduction du TNF-alpha circulant [51].

Posologie :

La dose recommandée est de 5 mg/kg d'Infliximab en perfusion intraveineuse unique dans le traitement de la MC modérée à sévère avec une indication de re-traitement dans les quatorze semaines si les signes et symptômes réapparaissent. Un dédoublement de la dose à 10 mg/kg peut être envisagé en cas de non réponse.

Indications dans la MC : [52]

L'efficacité de ce traitement a été démontrée et l'AMM a été obtenu en Europe en 1999 dans les indications suivantes :

- le traitement de la MC active, modérée à sévère, chez des patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par des corticoïdes et/ou immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
- le traitement de la MC active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel appropriés et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et

thérapie immunosuppressive).

❖ La combothérapie : [53]

Les études ont démontré que l'association d'un immunosuppresseur type azathioprine à l'Infliximab réduisait significativement la formation d'anticorps antiinfluximab et augmentait significativement le taux sanguin d'Infliximab.

Pour l'Infliximab, les résultats de l'étude internationale SONIC plaident en faveur de l'association anti-TNF α -azathioprine dans le traitement de la MC. En effet, chez les patients atteints d'une MC modérée à sévère, naïfs de tout traitement immunosuppresseur, l'étude a montré que l'association Infliximab-Azathioprine, était plus efficace que l'Infliximab seul pour induire une rémission sans corticoïdes (aux semaines 26 et 50). De plus, la tolérance au traitement était la même dans les deux groupe (fig.32)

Traitement combiné AZA – IFX versus AZA ou IFX

•MC active (220 < CDAI < 450), naïfs d'IS et d'IFX

Rémission sans corticoïdes (%)

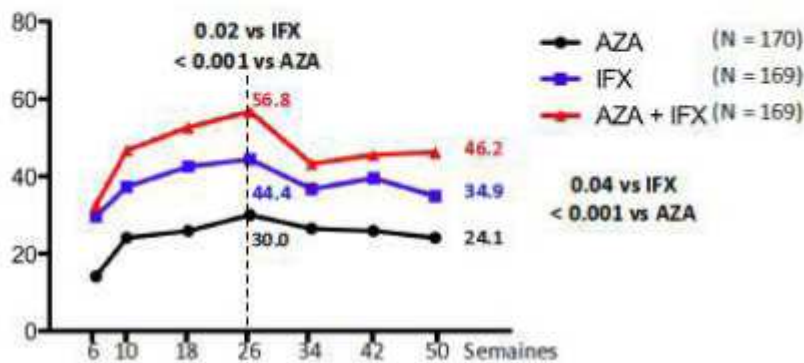


Fig 32. Traitement combiné azathioprine-Infliximab versus azathioprine ou infliximab [54].

- **L'Adalimumab (Humira®)**

L'adalimumab est un anticorps monoclonal produit dans des cellules isolées d'origine humaine. Il est commercialisé sous le nom de l'Adalimumab. Il se lie spécifiquement au TNF alpha soluble et membranaire dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs p55 et p75 du TNF situés à la surface cellulaire.

Une diminution rapide de la concentration sérique de la CRP a également été observée chez les patients atteints de la MC et de RCH après traitement par l'Adalimumab. Chez les patients atteints de MC, une réduction du nombre de cellules mononuclées exprimant les marqueurs de l'inflammation dans le côlon ainsi qu'une réduction significative du TNF-alpha a été observée. Des études endoscopiques sur la muqueuse intestinales ont mis en évidence une cicatrisation de la muqueuse chez les patients traités par l'Adalimumab [55].

La posologie : [56]

La posologie d'induction recommandée de l'Adalimumab pour les patients âgés de plus de 15 ans atteints d'une forme sévère de MC s'appuie sur les résultats de l'étude CLASSIC 1. Elle est de 80 mg en semaine zéro (S0), suivie par 40 mg en semaine deux (S2) de traitement puis 40 mg en traitement d'entretien toutes les deux semaines. S'il est nécessaire d'obtenir une efficacité plus rapide au traitement, les patients peuvent être traités par 160 mg d'Adalimumab à S0, suivi d'une dose de 80 mg en S2 de traitement puis 40 mg en traitement d'entretien toutes les deux semaines.

Indications dans la MC : [52]

L'Adalimumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2003 en Europe dans la MC dans les indications suivantes :

- Le traitement de la MC active modérée à sévère, chez les

patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

L'adalimumab est administré en injection sous-cutanée grâce à un stylo injecteur ou une seringue pré-remplie.

Ces différentes molécules ont démontré une diminution du recours à la chirurgie, une diminution du nombre d'hospitalisation, une augmentation du sevrage des corticoïdes, une cicatrisation muqueuse endoscopique, une amélioration de la qualité de vie et une persistance de la rémission. Malgré leur efficacité, ces molécules présentent des effets indésirables.

- **Le Certolizumab (Cimzia®) : [56]**

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

- **Anticorps anti intégrine $\alpha 4\beta 7$:**

L'intégrine $\alpha 4\beta 7$ est un acteur essentiel de l'adhérence lymphocytes-cellule endothéliale, ce qui permet par la suite la colonisation des tissus lymphoïdes associés à l'intestin par les lymphocytes. Il existe actuellement deux anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ en développement.

Le vedolizumab [57] est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$. Il est administré par injection intra-veineuse. Le vedolizumab

se lie de façon spécifique à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ au niveau de la muqueuse intestinale. Ceci entraîne l'inhibition de la liaison de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ à la molécule d'adhérence MadCAM-1, qui est préférentiellement exprimée au niveau des vaisseaux sanguins et lymphatiques du tractus gastro-intestinal. Le vedolizumab est développé par le laboratoire japonais Takeda.

➤ **Effets indésirables des anti-TNFalpha : [14].**

Le principal inconvénient de ces traitements est une augmentation du risque d'infection. Cependant le risque de réactivation de la tuberculose est accru chez des patients ayant une infection latente et non traitée, ce qui justifie un bilan infectieux pré-thérapeutique complet avant de démarrer ces traitements y compris un bilan phytisiologique (radiographie pulmonaire, recherche de BK dans les crachats, le quantiféron).

➤ **Les différentes stratégies thérapeutiques :**

○ Step-up classique :

Consiste à commencer dans un premier temps par un traitement à base de corticoïdes seuls et en cas de non réponse on associe ces derniers à un traitement par les immunosuppresseurs.

En cas de non réponse aux corticoïdes + immunosuppresseur, on garde les immunosuppresseurs et on les associe à un traitement par les anti-TNF alpha.

○ La stratégie ascendante ou step-up accéléré : [58]

La stratégie thérapeutique ascendante de la MC (Fig.33,34) consiste à adapter individuellement, sur une base séquentielle, le niveau du traitement anti-inflammatoire à la sévérité anatomo-clinique de la maladie. Elle suppose un «round d'observation » allant au-delà de quelques mois pour apprécier si la

maladie, passé le cap du traitement avec succès de la première poussée, s'avère «chronique active» ou sévère, c'est-à-dire responsable de symptômes chroniques ou de poussées rapprochées. Elle rend compte également des indications actuellement admises en 2006 des thiopurines dans la MC, réservées, en plus des contre-indications/ échecs/ dépendances aux corticoïdes, aux malades ayant une maladie de Crohn sévère, c'est-à-dire chez lesquels on s'est donné le temps de constater que la maladie était sévère, donc un tant soit peu invalidante. Elle explique enfin pourquoi l'utilisation en pratique clinique de l'Infliximab n'est autorisée aussi bien dans la MC sévère que dans la MC fistulisante, qu'après échec ou contre-indication d'un immunosuppresseur.

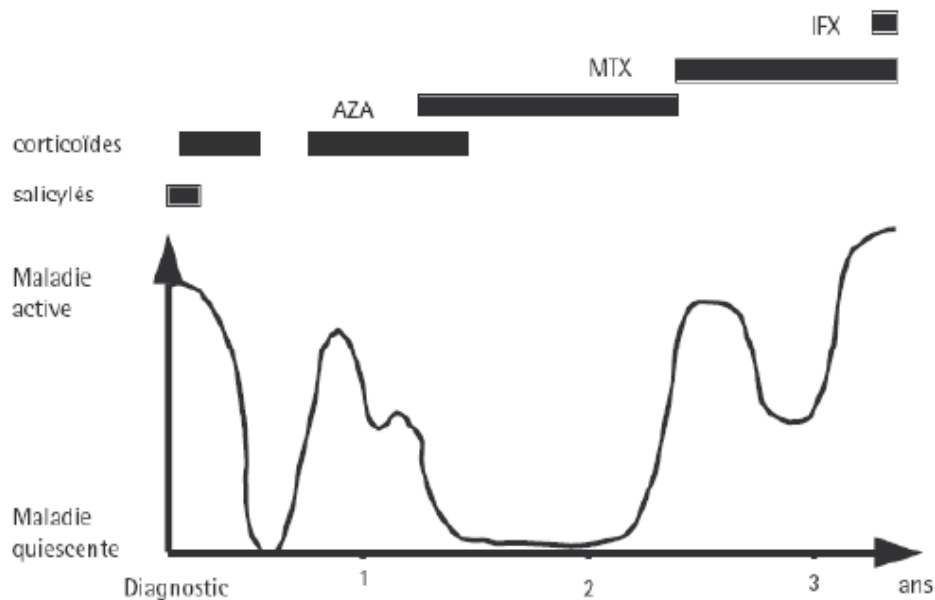


Fig33. Exemple de stratégie thérapeutique ascendante chez un patient atteint de MC (AZA: azathioprine, MTX: méthotrexate, IFX: infliximab)

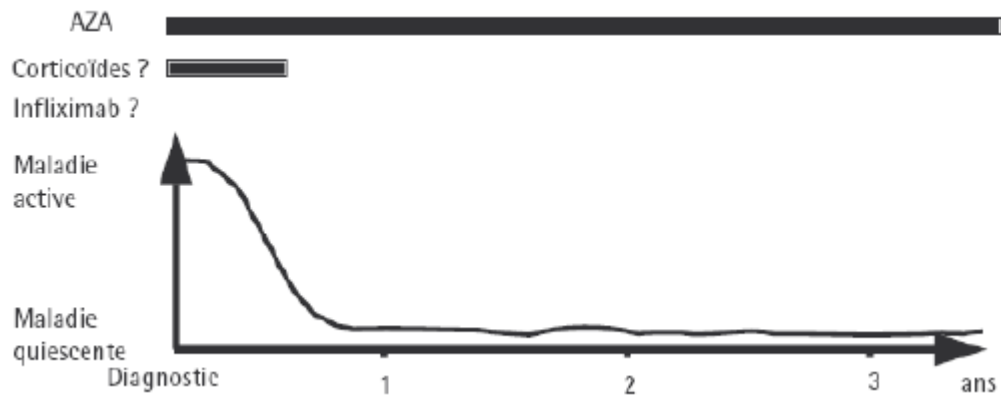


Fig34. Exemple de stratégie thérapeutique ascendante chez un patient atteint de MC (AZA: azathioprine)

La stratégie ascendante suppose un passage presque obligé par les corticoïdes systémiques, dont les complications sont très diverses et de fréquence mal connue malgré un recul d'utilisation ancien.

La stratégie ascendante, telle qu'elle est actuellement pratiquée, n'a pas transformé le risque chirurgical, donc le pronostic global de la MC. Les données 2004-2005 de la cohorte nationale CESAME (mixte, hospitalière et libérale) indiquent que la proportion de malades atteints de MC recevant des thiopurines croît régulièrement dans les 5 ans suivant le diagnostic, passant de 15% à un an à 60 % à 5 ans, pour se stabiliser ensuite.

La stratégie ascendante est donc bien appliquée en France, les malades étant considérés comme sévères, donc mis sous thiopurines, progressivement au fil des 5 premières années de la maladie. Des données concordantes suggèrent que cette façon de faire n'a pas réduit le risque de résection chirurgicale des premières années de la maladie, même si la proportion de malades opérés pour complication mécanique révélant la maladie (péritonite, occlusion) restera par définition incompressible.

- la stratégie descendante ou top-down : [59]

Les buts de la stratégie descendante sont de faire en sorte que la MC se résume le plus souvent à la poussée inaugurale, quitte à ce que de rare rechutes surviennent faisant alors l'objet d'ajustement thérapeutiques Ceci correspond à une vie très proche de la normale mais suppose, grâce à un traitement intensif d'emblée, de cicatriser le plus complètement et durablement les lésions intestinales pour éviter les complications mécaniques ultérieures.

Actuellement, deux stratégies descendantes sont testées dans le cadre d'essais randomisés:

- La première étude en cours en Europe du Nord et au Canada compare à la stratégie classique un traitement associant dès la première poussée l'Azathioprine et un traitement d'induction par 3 perfusions d'Infliximab.

Cette stratégie, qui exclut toute corticothérapie, a permis à 94 % des 65 patients traités d'être en rémission à un an.

- La deuxième étude qui vient de débiter dans le cadre du GETAID (étude RAPID), compare à la stratégie classique l'institution de l'Azathioprine dans les 6 mois suivant le diagnostic de la maladie, en laissant libre le recours à la corticothérapie pour traiter la première poussée de la MC. Cette stratégie de l'Azathioprine d'emblée s'était déjà avérée cliniquement efficace à court terme dans une étude contrôlée pédiatrique.

L'application de cette stratégie descendante reste limitée par le risque infectieux engendré par les anti-TNF alpha et le risque accru de lymphome attribuable aux immunosuppresseurs.

Le schéma suivant (fig.35) résume ces 3 stratégies thérapeutiques : Step-up classique, Step-up accéléré et le Top-down.

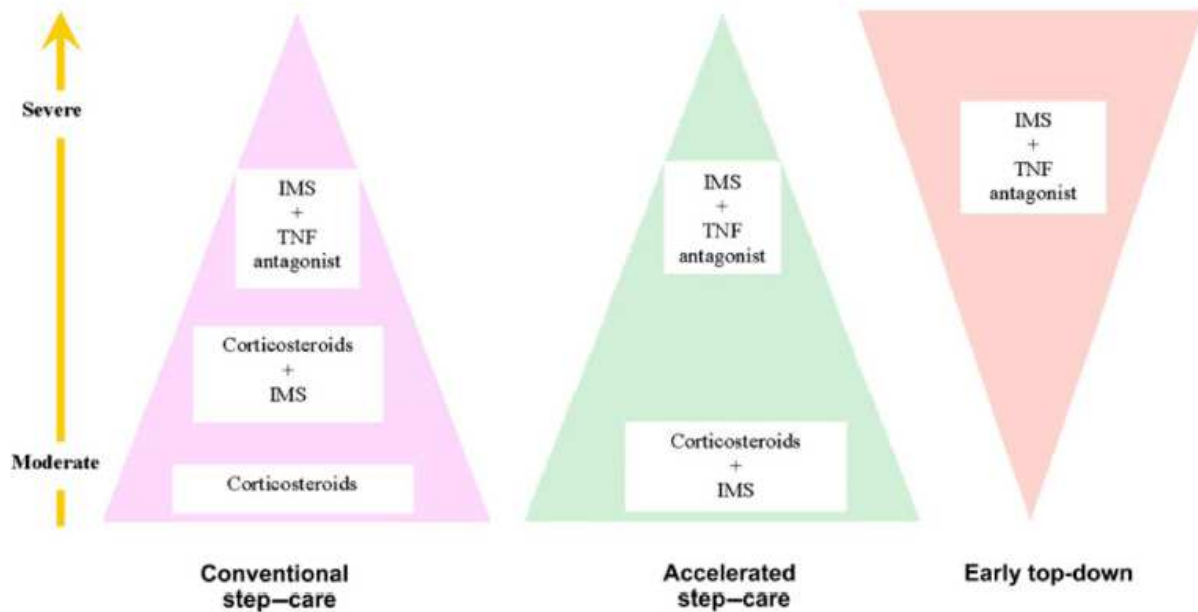


Fig35. Schéma résumant les 3 stratégies thérapeutiques dans la MC.

✓ Les antibiotiques :

Les antibiotiques (métronidazole ou ciprofloxacine) peuvent être efficaces dans les poussées d'intensité légère ou modérée mais sont surtout utilisés dans les atteintes ano-périnéales [60].

✓ L'alimentation orale : [61]

L'alimentation n'influe pas sur le cours de la maladie. Elle ne déclenche pas l'inflammation de l'intestin ni ne l'aggrave. En revanche, elle peut transitoirement en accentuer les symptômes.

• **En période de poussée :**

Un régime d'épargne intestinale peut être prescrit transitoirement (régime sans fibres : sans fruits, ni légumes, ni crudités) afin de limiter les symptômes

digestifs.

- **En période de rémission :**

Il n'est pas nécessaire d'imposer un régime particulier. L'alimentation doit être la plus diversifiée et équilibrée possible afin d'éviter les carences.

- ✓ La nutrition artificielle :

La nutrition artificielle par voie entérale ou parentérale est indiquée en cas de dénutrition, de cortico-résistance ou dans certaines formes compliquées. Ce traitement est cependant quasiment abandonné car son efficacité est transitoire et il n'est pas bien toléré [5].

- ✓ Le traitement symptomatique :]62[

Il comprend:

- La correction d'une anémie par un traitement martial, une supplémentation en vitamine B12, ou une transfusion sanguine.
- La prévention d'une thrombose veineuse profonde par héparinothérapie. Au cours de la MC, le syndrome inflammatoire, la thrombocytose et l'hypoalbuminémie constituent un facteur de risque thromboembolique
- La prescription d'antispasmodiques et/ou d'antalgiques en cas de douleurs abdominales.
- La correction des troubles hydro-électrolytiques.
- Le traitement des manifestations extra-intestinales quand elles existent.

- ✓ Les mesures associées :

Les mesures associées à la prise en charge médicamenteuse comportent l'arrêt du tabac qui est un facteur délétère dans la MC, la correction des carences et une psychothérapie de soutien.

- ✚ **Traitement endoscopique :**

La dilatation hydrostatique per-endoscopique est proposée comme

alternative au traitement chirurgical pour les sténoses symptomatiques au cours de la MC. Elle est indiquée pour les sténoses fibrosées, courtes (5cm), de préférence unique et siégeant sur un segment intestinal accessible à l'endoscopie. Les sténoses anastomotiques semblent être les meilleures indications de la dilatation hydrostatique [63].

Le taux d'amélioration clinique varie entre 62% et 78%. Cette amélioration est souvent limitée dans le temps, le taux de re-sténose est de 40% à 1 an et de 63% à 5 ans, nécessitant soit une nouvelle séance de dilatation endoscopique, soit une résection chirurgicale. Selon certains auteurs l'injection locale de corticostéroïdes (Bétaméthasone 5 mg) au niveau de la sténose diminue le risque de re-sténose. L'incidence des complications après une dilatation endoscopique atteint 11%. Le traitement des sténoses intestinales par la mise en place d'endo-prothèses métalliques auto- expansibles a été récemment décrit, avec une morbidité immédiate quasi-nulle, et un effet plus durable (le taux de récurrence à 3 ans est nul) [64].

Traitement chirurgical : [14]

Les interventions chirurgicales sont indiquées en cas de MC compliquée : sténose iléale avec syndrome de Koenig invalidant et échec du traitement médical (notamment en cas d'atteinte périnéale), abcès intra-abdominaux après contrôle de l'abcès par antibiothérapie ou fistule vésicale.

Plus de 80% des patients atteints de MC auront au moins une intervention chirurgicale. Celle ci doit être la plus économe possible car elle ne guérit pas la maladie. En effet, l'exérèse des segments atteints ne met pas à l'abri d'une récurrence. Cette dernière se produit généralement au-dessus de l'anastomose iléo colique et environ la moitié des patients opérés nécessitent une ré-intervention dans les 10 ans qui suivent la première chirurgie. C'est pour cette raison que le

traitement chirurgical de la MC doit se limiter à l'ablation des segments lésés du grêle ou du côlon.

CAS CLINIQUE



Il s'agit de Mme C.F, âgée de 35 ans.

En 2004 : hospitalisée en rhumatologie pendant 2 mois pour des coxalgies droites.

Septembre 2008 : Admise au service de Gastro-entérologie I de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat pour prise en charge d'une diarrhée glairo-sanglante.

L'histoire de sa maladie remonte au mois de Mai 2006 par la survenue de diarrhées liquidiennes glairo-sanglantes abondantes diurnes et nocturnes, à raison de 6 selles par jours, évoluant par poussées entrecoupées de rémission, associées à un syndrome rectal fait de faux besoins et de douleurs abdominales diffuses modérées à intenses, ainsi que d'arthralgies de la hanche de type inflammatoire. Le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état générale, d'amaigrissement non chiffré.

On a noté à l'admission une PSA de 11/6, une FC à 80 bpm, une FR à 20 cpm et une température à 37 °C, des conjonctives normalement colorées, un poids à 60 kg pour une taille d'1,65m, soit un IMC à 22 kg/m².

L'examen clinique avait mis en évidence un abdomen souple avec une sensibilité abdominale diffuse plus marquée en péri-ombilicale. L'examen proctologique avait mis en évidence la présence d'une fistule anale avec au toucher rectal un doigtier souillé de sang. L'examen cutanéomuqueux avait retrouvé un érythème noueux au niveau de la face antérieure des jambes. Les aires ganglionnaires étaient libres et le reste de l'examen somatique était sans particularité.

Le bilan biologique avait révélé une anémie à 10.4 g/dl, hypochrome (CCMH : 23.9pg) microcytaire (VGM à 73.9fl), avec une thrombocytose à 552 000 éléments/ mm³, sans hyperleucocytose. L'ionogramme sanguin était

normal en dehors d'une hypo-albuminémie à 19 g/l. La fonction rénale était correcte avec urée à 0.20 g/l et une créatinine à 5 mg/l.

L'électrophorèse des protides (EPP) avait objectivé une hypo-protidémie avec une importante hypo-albuminémie associée à un syndrome inflammatoire modéré (CRP à 50 mg/l).

Une iléo-coloscopie avait montré des ulcérations coliques éparses, en carte de géographie avec des espaces de muqueuse saine, en faveur d'une colite ulcérée faisant évoquer une maladie de Crohn. L'étude anatomo-pathologique des biopsies coliques était en faveur d'une maladie de Crohn.

Nous avons complété par une FOGD (fibroscopie oeso-gastroduodénale) qui n'a objectivé qu'une simple gastrite antrale.

La copro-parasitologie des selles était normale.

Un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) avait révélé une leucocyturie significative (GB à 42500/ml) sans bactériurie.

L'examen ophtalmologique de la patiente était sans particularité.

Une radiographie des sacro-iliaques montrant un respect des interlignes articulaires, sans signes de sacro-iléite (fig.36).



Fig36. Radiographie des sacro-iliaques sans anomalies.

Une échographie abdomino-pelvienne a été réalisée est revenue sans particularités.

Le mois 10/2008 : le diagnostic d'une maladie de Crohn ano-périnéale et colique de sévérité modérée a été retenu devant des critères clinique, biologique, endoscopique et anatomopathologique.

La patiente avait bénéficiée initialement d'un traitement d'attaque à base de Mésalazine (Pentasa 1g : 2cp × 3 par jour) associée à une corticothérapie par voie orale Prédnisone 20 mg (Cortancyl 20 mg : 3 cp par jour pendant 2 mois) avec dégression progressive des doses de corticothérapie par palier de 5 mg par semaine jusqu'à la dose de 10mg.

L'évolution à deux mois de traitement était favorable marquée par la normalisation du transit avec des selles à raison d'une à deux selles par jour sans glaire ni sang, avec disparition des arthralgies.

Une surveillance au rythme d'un contrôle tous les 3 mois a été instauré avec un bilan biologique de contrôle fait d'une NFS (numération formule

sanguine), d'une CRP (protéine C réactive) et d'un bilan hépatique (ASAT, ALAT).

Le mois 02/2009 :

La patiente avait présenté une corticodépendance. Elle avait fait une rechute à partir de la dose de 10 mg et a été réadmise au service pour poussée de sa maladie faite de diarrhées glairo-sanglantes à raison de 5 à 6 selles par jour associés à des douleurs abdominales diffuses et intenses.

L'examen clinique trouvait une patiente stable sur le plan hémodynamique avec une TA à 13/06, une FC à 80 bpm, apyrétique à 37°C. L'abdomen était souple avec une sensibilité abdominale diffuse. L'examen proctologique ainsi que le toucher rectal avait noté la présence de selles glairo-sanglante sans lésions ano-périnéales associées.

Le bilan biologique avait révélé la persistance de l'anémie à 10.8 g/dl, hypochrome (CCMH : 25.2pg) microcytaire (VGM à 76.1fl), avec une thrombocytose à 479 000 éléments/ mm³, avec un léger syndrome inflammatoire, la CRP étant à 20 mg/l sans hyperleucocytose. Une béta-2-microglobuline normale.

La patiente fut mise sous traitement d'entretien à base d'Azathioprine (Imurel 150 mg/j)

et de Mésalazine 6 cp par jours avec une bonne évolution clinique et biologique suivie d'une dégression progressive des doses de corticoïdes de 5 mg par semaine et un contrôle dans 1 mois.

Entre 2009 et 2011 : patiente en rémission clinique et biologique

En Août 2011 : la patiente a été réadmise pour une nouvelle poussée modérée. La conduite à tenir était d'augmenter la dose de Mésalazine à 8 comprimés par jour, avec bonne évolution clinique.

La patiente est restée en rémission clinique sous Mésalazine et Azathioprine pendant environ 2 ans et demi.

Février 2014 : la patiente a présenté un syndrome œdémateux fait d'une bouffissure du visage avec des œdèmes des membres inférieurs.

Le bilan biologique est revenu en faveur d'un syndrome néphrotique pur avec une protéinurie de 24 h à 2399 mg avec une diurèse de 500 ml/24h, une hypo-protidémie à 53,3 g/l et une hypo-albuminémie à 14 g/l et une fonction rénale altérée.

Une échographie rénale réalisée, avait montré des reins de taille normale avec une bonne différenciation cortico-médullaire.

La patiente fut hospitalisée en néphrologie avec réalisation d'une PBR (ponction biopsie rénale), dont l'examen anatomo-pathologique avec complément immuno-histochimique est revenu en faveur d'une amylose rénale glomérulaire et vasculaire de type AA.

La patiente a été mise sous un traitement comprenant l'association d'anti-agrégants plaquettaires, de statine et d'ARA II (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) : Kardégic 75 mg 1 sachet par jour, Simvastatine 20 mg 1 cp par jour le soir et Valsartan (Tareg 40 mg) 1/2cp le matin.

Un bilan dans le cadre de l'extension de son amylose rénale a été réalisé comprenant (ECG, ETT et EMG) était normal.

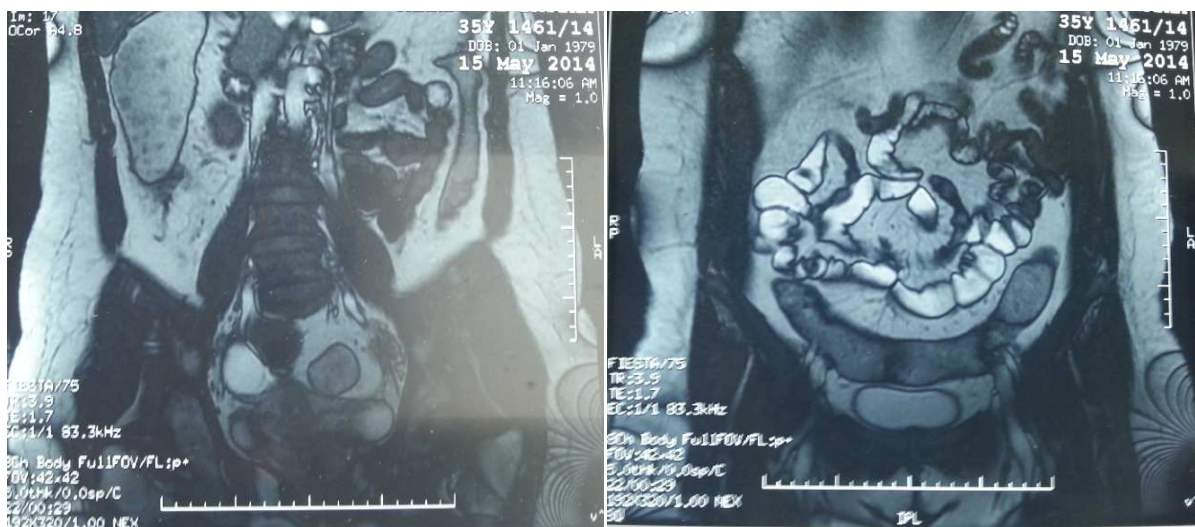
L'évolution après traitement anti-protéique a été marquée par la normalisation de la fonction rénale mais avec la persistance du syndrome néphrotique avec des valeurs de protéinurie des 24 heures qui variaient :

- A 1 mois : 4017 mg/l soit 3615 mg/24h et diurèse de 900 ml/24h
- A 4 mois : 5168 mg/l soit 5943 mg/24h avec une diurèse de 1150 ml/24h.

- A 6 mois : 1598 mg/l soit 2317 mg/24h avec diurèse de 1450 ml/24h.
- A 7 mois : 948 mg/l soit 1801 mg/24h avec une diurèse de 1900 ml/24h.

Une colonoscopie totale dans le cadre de l'évaluation endoscopique de l'activité de la maladie a été réalisée, ayant objectivé la présence d'une sténose colique gauche ulcérée pseudopolypoïde infranchissable biopsiée, avec une muqueuse colique gauche et recto-sigmoïdienne érythémateuse, érosive et siège d'ulcérations superficielles par endroits, avec intervalle de muqueuse saine. L'examen anatomo- pathologique de la sténose biopsiée n'avait pas montré de signes de malignité.

Une Entéro-IRM (fig.37) était réalisée ayant objectivé une alternance de zones de dilatation et de sténoses coliques avec un épaississement cicatriciel de la dernière anse iléale mesurant 8 mm d'épaisseur.



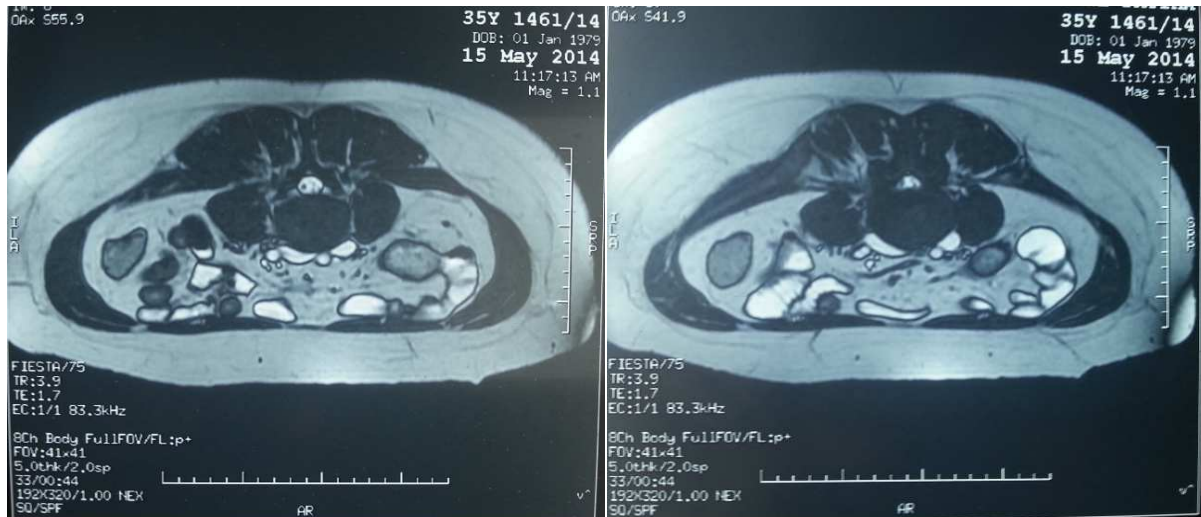


Fig37. Entéro-IRM. Alternance de zones de dilatation et de sténoses coliques avec épaissement de la DAI mesurant 8 mm.

Après discussion entre gastro-entérologue et néphrologue, la décision était d'arrêter le traitement par la Mésalazine (Pentaza) et d'envisager l'instauration d'un traitement par les biothérapies, notamment par les anti-TNF alpha (l'Infliximab).

Un bilan pré-thérapeutique (pré-biothérapies) complet a été réalisé :

- En premier lieu un bilan phthisiologique comprenant (Radiographie pulmonaire (fig.38), recherche de BK dans les crachats, quantiféron), afin d'éliminer l'existence d'une infection tuberculeuse latente est revenu normal.



Fig38. Radiographie pulmonaire normale.

- Les sérologies virales (HIV, HVB, HVC) revenues négatives.
- Les radiographies des sinus et panoramique dentaire était sans particularités
- ECBU (examen cyto-bactériologique des urines) avait objectivé la persistance de la leucocyturie aseptique.
- PV (prélèvement vaginal) était revenu stérile.

ne contre-indiquant pas ainsi un traitement par les anti-TNF alpha (l'Infliximab).

Août 2014 : La patiente a bénéficiée d'un traitement d'induction à base d'Infliximab à S0, S2 puis à S6, suivi d'un traitement d'entretien à raison d'une cure toutes les 8 semaines avec bilan de contrôle avant chaque cure (NFS, CRP et bilan hépatique).

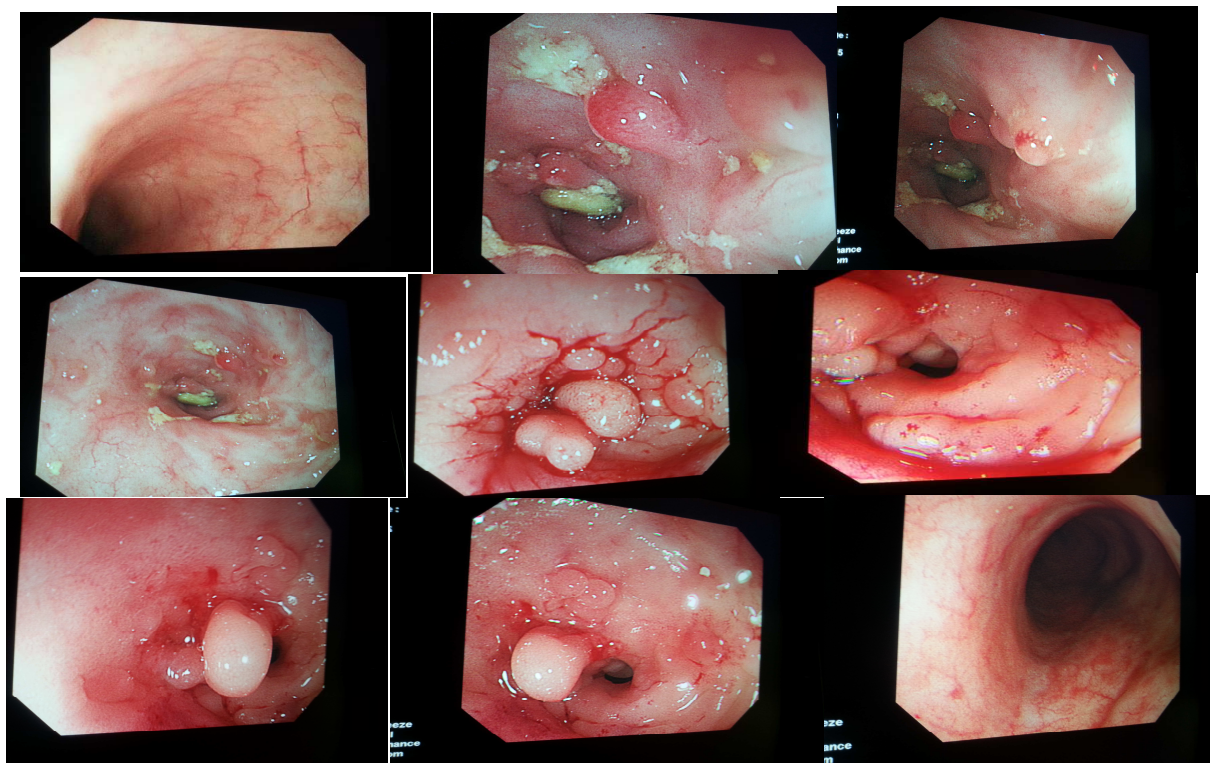
L'évolution à 2 mois du traitement d'induction par l'Infliximab était favorable, avec bonne évolution clinique, biologique ainsi qu'endoscopique, la rectosigmoidoscopie ayant montré 2 plaques pseudopolypoides à 60 cm de la MA et deux ulcérations superficielle à 15 cm de la MA avec à l'examen anatomo-

pathologique une muqueuse pseudopolypoïde siège de remaniements inflammatoires chroniques non spécifiques.

La patiente avait bénéficié depuis d'une cure d'Infliximab toutes les 8 semaines avec bilan biologique de contrôle.

Au cours du suivi de notre patiente, on a observé une rémission biologique du syndrome néphrotique après la 7^{ème} cure d'Infliximab, avec une protéinurie à 273 mg/l et diurèse conservée à 1300 ml/24h et une normalisation du taux d'albumine (35 g/l).

Actuellement, la patiente a reçu un total de 12 cures d'Infliximab. En rémission clinique (1 selle par jours, pas de sang ni de glaire), biologique (CRP négative, calprotectine fécale négative) et endoscopique, la dernière colonoscopie totale de contrôle (voire figure) ayant objectivée une sténose colique gauche pseudo-polypoïde avec une cicatrisation des lésions muqueuses. La décision était de continuer le traitement par l'Infliximab.



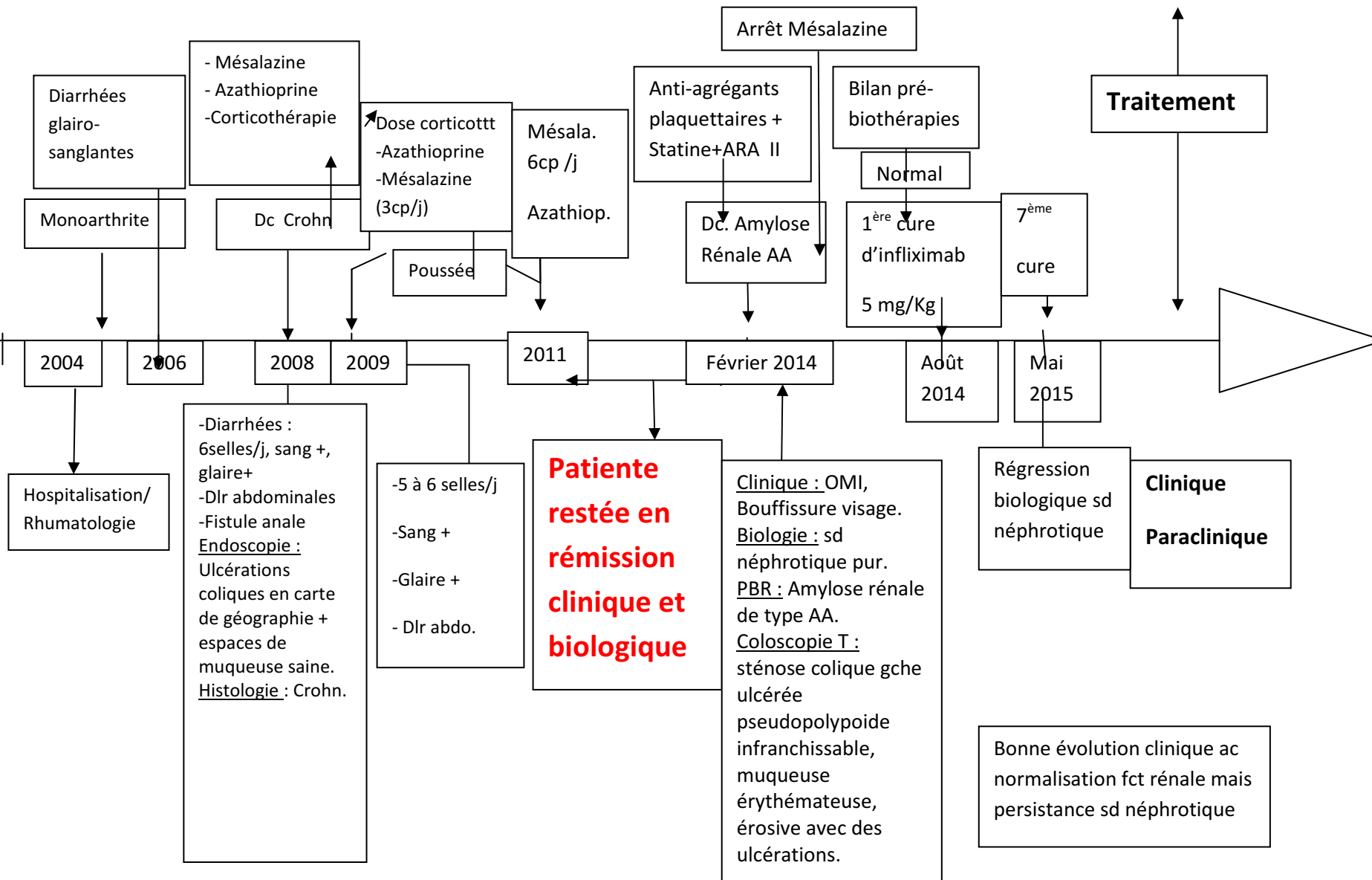


Fig40. Tracé chronologique résumant les différentes étapes évolutives de la maladie de Crohn chez notre patiente.

DISCUSSION



Association Amylose rénale et maladie de Crohn :

1) Prévalence :

L'amylose rénale survient rarement au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La maladie de Crohn se complique d'amylose rénale plus souvent que la RCH. En effet, sa prévalence varie entre 0,5 et 25 % dans la littérature ; en revanche elle ne dépasse pas 1 % au cours de la RCH[65] [70].

Différentes revues de la littérature ont déjà souligné la rareté de l'amylose rénale comme complication de la maladie de Crohn : Y Said et al, L.Larvol et al, K. Muro et al, S. Becker et al, ont rapporté des cas sporadiques de MC compliquée d'amylose rénale [66] [67][68] [69].

Par contre, d'autres séries ont rapporté plusieurs cas de cette association, parmi lesquelles on retrouve :

Une étude américaine rétrospective menée par A. J. Greenstein et ses collaborateurs à l'Hôpital de Mount Sinai de New York, portant sur 1709 patients atteints de MC sur une période de 25 ans, chez qui l'association MC et amylose rénale était retrouvée chez 20 patients, soit une prévalence de 1,17 % [70]. L. B. Lovat et al, ont rapporté 4 cas ayant présenté l'association[71].

Une autre étude publiée en 2013 dans the European Journal of Clinical Investigation, menée par M. A. Denis et ses collaborateurs, rapportant le cas de 16 malades atteints de MC traités depuis 1976, ayant eu la complication [72].

En Tunisie, plusieurs séries ont rapporté des cas d'amylose rénale compliquant l'évolution de la MC. Une étude prospective réalisée sur une période de 2 ans par L. Rais, et ses collaborateurs au niveau des services de Gastro-entérologie A et de néphrologie de l'Hôpital Rabta en Tunis , incluant 100 malades porteurs de MC chez qui le diagnostic d'amylose rénale était retenu chez 7 patients, soit une prévalence de 7 % [39].S. Béjiet al, H. Elloumiet al, ont

rapporté respectivement 3 et 2 cas de MC compliquées d'amylose rénale au niveau des hôpitaux Charles Nicolle Tunis et Universitaire Sahloul à Sousse [73] [74].

Dans notre contexte Marocain, M. Ouabid et al, O. Kissani et al, ont rapporté respectivement 3 et 2 cas cette association, au niveau des CHU Ibn Rochd de Casablanca et Ibn-Sina de Rabat [75] [76], ainsi que le cas de notre patiente admise au service de Gastro-entérologie I de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

2) Caractéristiques démographiques :

Dans l'étude rétrospective Américaine menée par Greenstein AJ, et ses collaborateurs, portant sur 1709 patients atteint de MC dont 20 ayant l'association ainsi que dans l'étude prospective Tunisienne incluant 100 malades dont 7 ayant l'association, l'âge moyen des patients ayant présenté l'association était de 40 ans (28 et 58 ans), avec une prédominance masculine, 16 hommes pour 4 femmes dans l'étude Américaine (Fig.41) et 5 hommes pour 2 femme dans la série Tunisienne (fig.42).

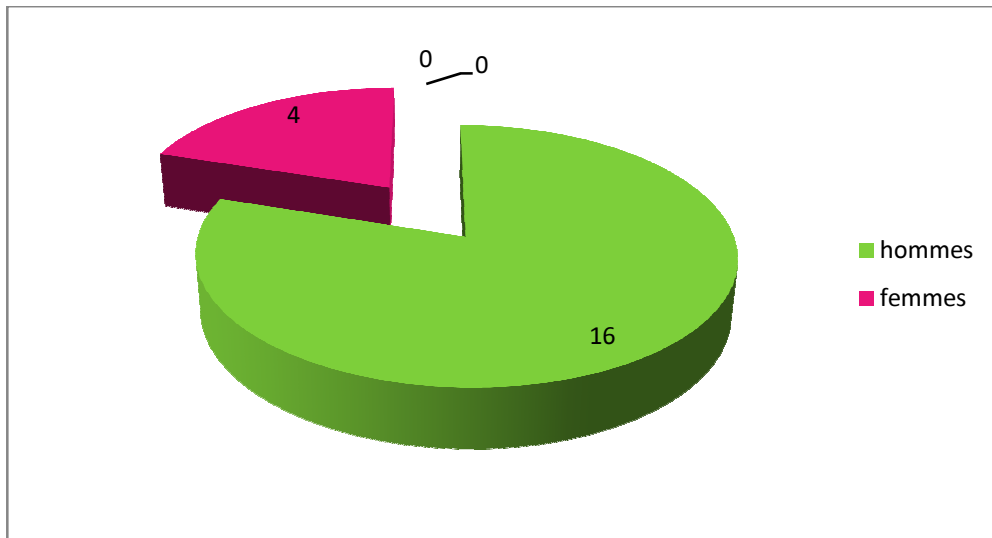


Fig41. Répartition des patients ayant l'association selon le sexe. (Etude Américaine).

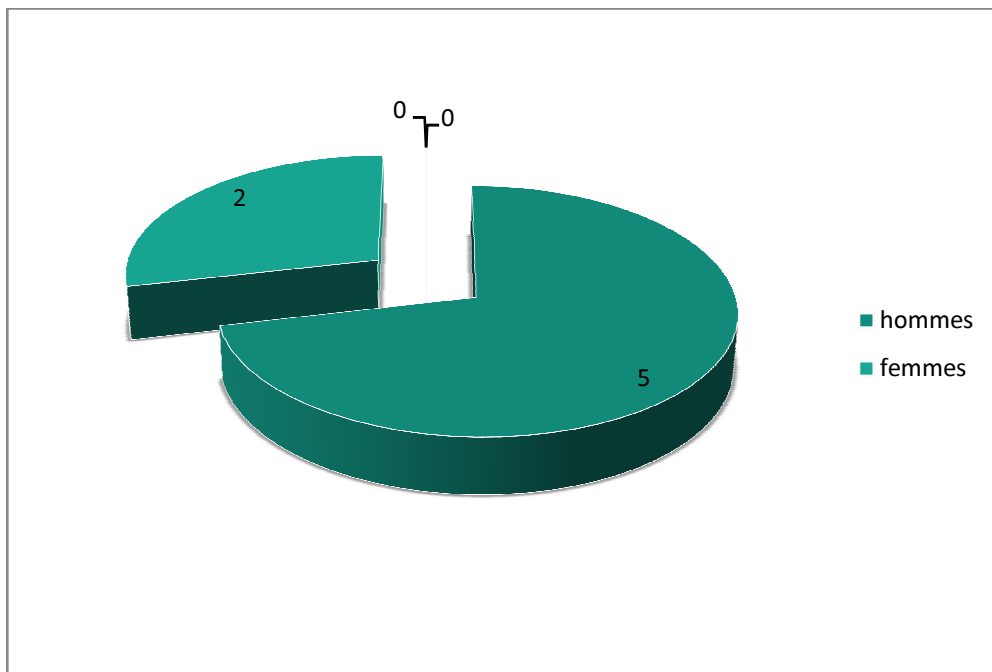


Figure 42. Répartition des patients ayant l'association selon le sexe. (Etude Tunisienne)

Par contre, dans l'étude publiée par M. A. Denis et ses collaborateurs, rapportant 16 cas de patients ayant eu la complication, l'âge moyen était de 23,5 ans (16-69 ans) avec une prédominance masculine, 13 hommes pour 3 femmes (figure 43).

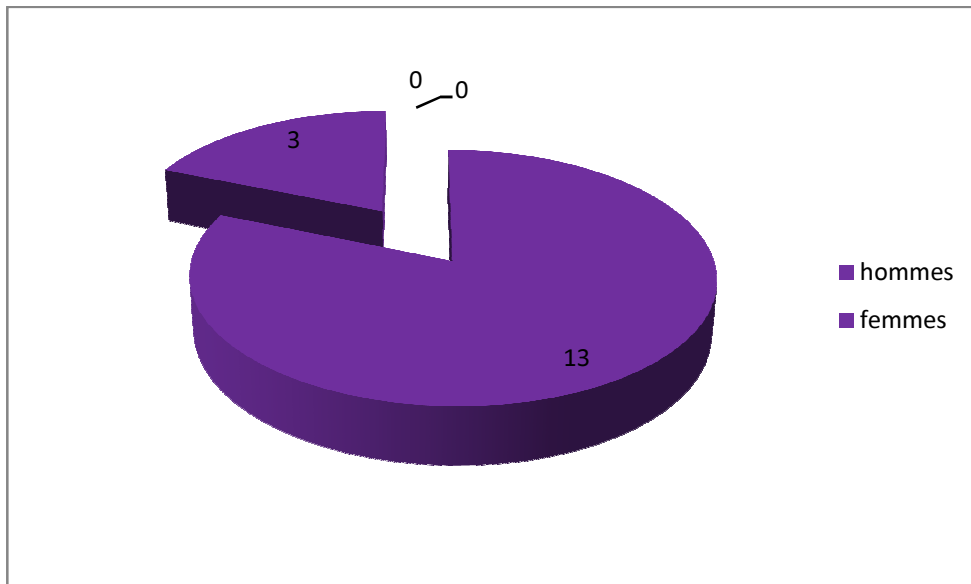


Figure 43. Répartition en fonction du sexe.

Le cas rapporté dans ce travail, est celui d'une patiente âgée de 35 ans.

3) Délai d'apparition de l'atteinte rénale au cours de la MC :

L'intervalle entre le début de la maladie de Crohn et le diagnostic de l'amylose rénale est très variable dans la littérature avec une prédominance entre la 3ème et la 15ème année d'évolution de la colite [77]. Toutefois, la découverte

simultanée de la maladie inflammatoire intestinale et de l'amylose a été rapportée dans certains cas.

Plusieurs facteurs prédisposant à la survenue d'amylose rénale au cours de la maladie de Crohn ont été rapportés : le sexe masculin, les facteurs environnementaux et une localisation iléo-colique de la maladie. Cependant, la durée d'évolution, l'étendue de la maladie et les complications suppuratives ne paraissent pas jouer un rôle dans le développement de l'amylose rénale[73].

Le délai de survenu de l'amylose rénale, rapporté dans l'étude Américaine était d'une moyenne de 15 ans (4-20 ans) d'évolution de la maladie de Crohn, de 16 ans dans le cas rapporté par l'équipe Japonaise (K. Muro et al.)[68]. Par contre, il était de 6 ans dans les séries Tunisiennes ce qui était en concordance avec notre cas.

4) Topographie des lésions :

Dans l'étude Américaine, incluant 1709 patients atteints de la MC dont 20 ayant l'association, la localisation iléo-colique était retrouvée chez 14 patients, colique dans 3 cas, ainsi qu'une atteinte iléale chez 3 patients (fig.44). La localisation iléo-colique était prédominante également dans l'étude Tunisienne, elle était présente chez 5 parmi 7 des patients ayant l'association.

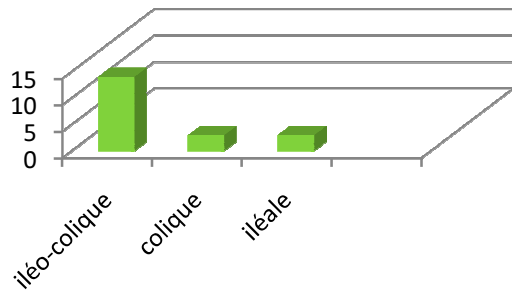


Figure 44. Répartition en fonction de la localisation de l'atteinte (étude américaine).

De même, dans la série de L. Rais et al, la MC était iléo-colique dans 80 % des cas, colique et iléo-anale isolée dans respectivement 19 % et 1 % des cas (fig.45)

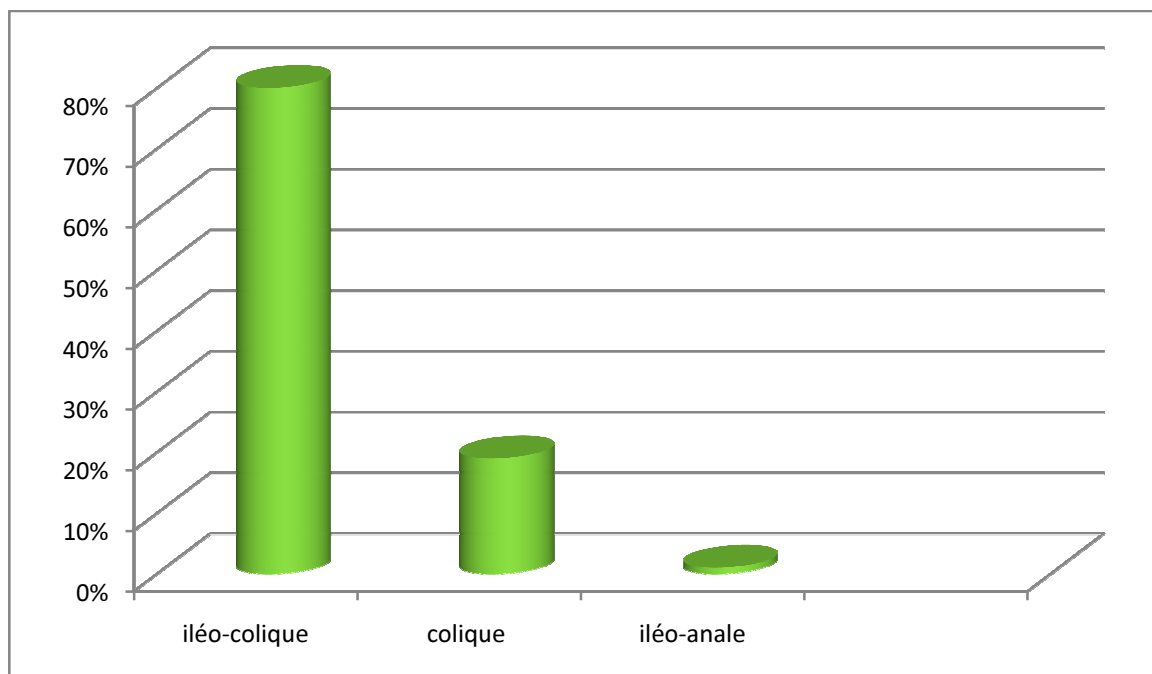


Figure 45. Répartition en fonction de localisation de la MC (série tunisienne).

Notre patiente avait une atteinte colique associée à des manifestations ano-périnéales.

➦ Diagnostic de l'association Amylose rénale à la MC :

❖ Clinique et Biologique :

Le diagnostic de cette association est le plus souvent de découverte fortuite, à l'occasion de la survenue d'œdèmes des membres inférieurs ou d'emblée d'un état d'anasarque en rapport avec un syndrome néphrotique chez les patients porteurs d'une MC.

L'intervalle entre le début de la maladie de Crohn et le diagnostic d'amylose est très variable dans la littérature avec une prédominance entre la 3^{ème} et la 15^{ème} année d'évolution de la colite [77]. Toutefois, la découverte simultanée d'une maladie inflammatoire intestinale et de l'amylose rénale a été rapportée dans certains cas [73].

Dans l'étude de A. J. Greenstein et ses collaborateurs [70], le diagnostic de l'association était retenu chez 20 patients. Ces patients ont présenté au cours de l'évolution de leur maladie un syndrome néphrotique associé à une insuffisance rénale chez 16 d'entre eux, majeur facteur contribuant à la mortalité des patients. 13 patients ont bénéficié d'une ponction biopsie rénale, qui est revenue en faveur d'une amylose rénale de type AA. Le diagnostic chez les 7 patients restants a été porté après autopsie en post mortem.

Par contre, dans l'étude Tunisienne (L. Rais et al), le diagnostic de la maladie a été retenu selon les critères cliniques, radiologiques, endoscopiques et histologiques. Tous les patients avaient bénéficié d'un dépistage systématique effectué à travers la recherche d'anomalies urinaires aux bandelettes réactives et l'analyse de la fonction rénale. Un syndrome néphrotique pur était retrouvé chez 7 patients et le diagnostic d'amylose était posé sur les données de la biopsie des glandes salivaires accessoires dans 5 cas et de la biopsie rénale dans 2 cas [2].

S. Béji et collaborateurs, ont rapporté le cas de 3 patients atteints d'une maladie de Crohn, t, qui ont été admis pour le bilan d'un syndrome néphrotique associé à une insuffisance rénale dans 2 cas [73]. L'examen clinique avait mis en évidence des œdèmes des membres inférieurs chez les 3 patients, une pression artérielle normale sans hypotension orthostatique et à la bandelette urinaire une protéinurie variant entre 3 et 4 croix sans hématurie microscopique ni glycosurie. Il existe dans 2 cas une macroglossie, associée pour l'un d'eux à un hippocratisme digital et à de gros nerfs cubitiaux. D'un point de vue biologique, il existe un syndrome néphrotique dans les 3 cas avec une protéinurie de 24 heures respectivement de 3, 10,2 et de 6.3 g/24h, une albuminémie à 29, 6.8 et à 17 g/l et une protidémie moyenne à 51,5 ,44 et 56 g/l, une insuffisance rénale dans 2 cas avec une créatinine plasmatique respectivement de 60, 320, et 70 $\mu\text{mol/L}$ et un syndrome inflammatoire chez tous les patients avec une vitesse de sédimentation élevée première une hyper-fibrinémie associées à une thrombocytose dans 2 cas. Le bilan lipidique était normal chez tous les patients. La radiographie du thorax et l'échographie abdominale étaient normales dans tous les cas. La radiographie des sacro-iliaques pratiquée chez ces patients ainsi que l'examen ophtalmologique étaient normaux.

Deux patients ont eu une biopsie rénale et le 3^{ème} patient a bénéficié d'une biopsie des glandes salivaires accessoires avec, à l'examen histologique, une amylose de type AA dans tous les cas.

Le tableau n° 1 illustre les caractéristiques cliniques et biologiques de ces 3 patients ayant l'association [73].

Obs	Age/sexe (ans)	Colite traitement	Durée évolution	Atteinte associée	Examen	Biologie	Biopsie	Traitement	Evolution
1	24/M	MC corticoïdes	2ans		OMI Macroglossie Hippocratisme digital TA nle Protéinurie++ +	Syndrome néphrotique Créat à 60 $\mu\text{mol/l}$	Rénale	Colchicine 1 cp/j	à 1 ans
2	32/M	MC	1 ans	SPA	OMI TA nle	Créat 320 $\mu\text{mol/l}$	Rénale	Corticoïdes 1mg/Kg/j	à 2ans et ½ : SN Créat 270 $\mu\text{mol/L}$ Rémission MC
3	37/M	MC	2 ans		OMI TA nle	Créat 70 $\mu\text{mol/l}$	Rénale		PDV

M : masculin ; MC : maladie de Crohn ; RCH : rectocolite hémorragique, OMI : oedèmes des membres inférieurs ; Nle : normale, Pt : protéinurie ; SN : syndrome néphrotique ; Créat : créatinine.)

Tableau 3: Maladie de Crohn et amylose rénale : 3 cas

L'équipe Japonaise (K. Muko et al)[68], avait rapporté le cas d'un jeune patient âgé de 26 ans, ayant été diagnostiqué porteur d'une maladie de Crohn en 1979. L'évolution a été marquée par l'apparition 16 ans plus tard d'une insuffisance rénale, l'urée était à 33,2 mg/dl avec une créatinine à 1,5 mg/dl et l'existence d'une protéinurie. Un an plus tard, sa fonction rénale s'est rapidement détériorer avec des chiffres d'urée atteignant 129,5 mg/dl et créatinine à 5,4 mg/dl,

évoluant vers l'insuffisance rénale terminale. Le patient avait bénéficié de plusieurs séances d'hémodialyse, puis finit par décéder en octobre 1996. En post mortem, une autopsie a été réalisée ayant objectivé la présence de dépôts amyloïdes dans de multiples organes (reins, cœur, glande thyroïde, foie,etc). L'analyse du type de la protéine amyloïde était en faveur d'une amylose de type AA.

Chez notre patiente âgée de 35 ans, suivie depuis 2008 pour maladie de Crohnano-périnéale et colique, le diagnostic de l'amylose rénale de type AA a été porté sur les données de la ponction biopsie rénale réalisée à la suite de la survenue d'un syndrome néphrotique pur avec une protéinurie massive 6 ans après le diagnostic de la MC.

Traitement de l'association amylose rénale et MC :

❖ Principes et moyens :

Le traitement de l'association de l'amylose rénale à la MC, n'est pas bien codifié selon les données de la littérature.

Dans les différentes séries et chez les cas rapportés dans la littérature, le traitement était :

- Dans la série américaine, les patients ont été traités dans 2 cas par la colchicine, avec régression du syndrome néphrotique, 5 patients avaient bénéficié d'une résection intestinale. 13 patients sont décédés par insuffisance rénale sévère. En 1979, R. Ravid et al [78] ont rapporté une nette amélioration des malades porteurs de la MC avec un syndrome néphrotique après la chirurgie suivie d'un traitement par la colchicine.
- Dans la série Tunisienne, le traitement était une association de

laSalazopyrine avec une corticothérapie dans 2 cas, Azathioprine seul dans 3 cas et une association Infliximab et Azathioprine dans 2 cas.

- Dans l'étude de S. Béji et al [73], apportant le cas de 3 patients. Un patient a été perdu de vue, un a été traité par les corticoïdes et le dernier par de la Colchicine.
- L'équipe Française (L. Larvolet al)[67], avait également rapporté le cas d'une patiente ayant bénéficié d'un traitement par corticothérapie (1 mg/kg/j) associé à la Colchicine (2mg/j) et à l'Azathioprine (100 mg/j).
- Notre patiente avait bénéficié d'un traitement d'attaque (corticothérapie et Mésalazine) puis mise sous Azathioprine + Mésalazine en traitement d'entretien. La survenue d'un syndrome néphrotique en rapport avec l'amylose rénale avait nécessité l'arrêt du traitement. La patiente avait bénéficié par la suite d'un traitement anti-protéique avec introduction d'un traitement par les biothérapies à base d'anti-TNF alpha (Infliximab) en traitement d'induction puis d'attaque.

Evolution :

Dans les différentes séries et les différents cas rapportés dans la littérature, la majorité des patients ayant l'association, ont bien évolué sous les différents traitements qui ont été envisagé. On a noté chez ces patients une rémission clinique (diminution du nombre de selles par jour, prise pondérale, disparition du sang et de la glaire, disparition des douleurs abdominales) ainsi que biologique portant sur la régression du syndrome néphrotique.

Dans les cas rapportés dans la littérature :

- Dans l'étude Américaine menée A. J. Greenstein et al, l'évolution été

défavorable chez la majorité des patients avec décès de 13 patients, régression du syndrome néphrotique chez les 2 patients traité par colchicine, 5 patients avaient bénéficié d'une résection intestinale avec bonne évolution clinique et biologique.

- Dans l'étude Tunisienne menée par L. Rais et ses collaborateurs [2], l'évolution après une moyenne de deux ans était marqué par la diminution de la protéinurie dans 5 cas, le passage à l'hémodialyse dans un cas et le décès dans un cas. Dans celle menée par S. Béjiet al [73], l'évolution après 16 mois de traitement a été marquée par l'installation d'une insuffisance rénale terminale dans 1 cas, l'amélioration de la fonction rénale dans 1 cas et le maintien d'une fonction rénale normale dans 1 cas. Chez aucun des patients il n'y a eu rémission du syndrome néphrotique. La réponse de l'amylose rénale au traitement de la colite inflammatoire chronique est variable. Les corticoïdes et la colchicine ont permis de stabiliser la fonction rénale chez 2 des patients mais sans rémission du syndrome néphrotique.
- Dans le cas rapporté par l'équipe française, l'évolution après traitement était lentement favorable, marquée par la disparition des œdèmes et le retour à un poids normal. La protéinurie diminuait progressivement et l'on observait la disparition du syndrome néphrotique 2 ans après. Une deuxième ponction biopsie rénale montrait la persistance des dépôts amyloïdes dont l'importance et la diffusion étaient tout à fait comparables à celles de la première biopsie rénale.

Dans notre cas, la patiente a bien évolué sous Infliximab, avec obtention d'une rémission clinique, biologique et régression du syndrome néphrotique après la 7ème cure, ainsi qu'une cicatrisation des lésions muqueuses endoscopique.

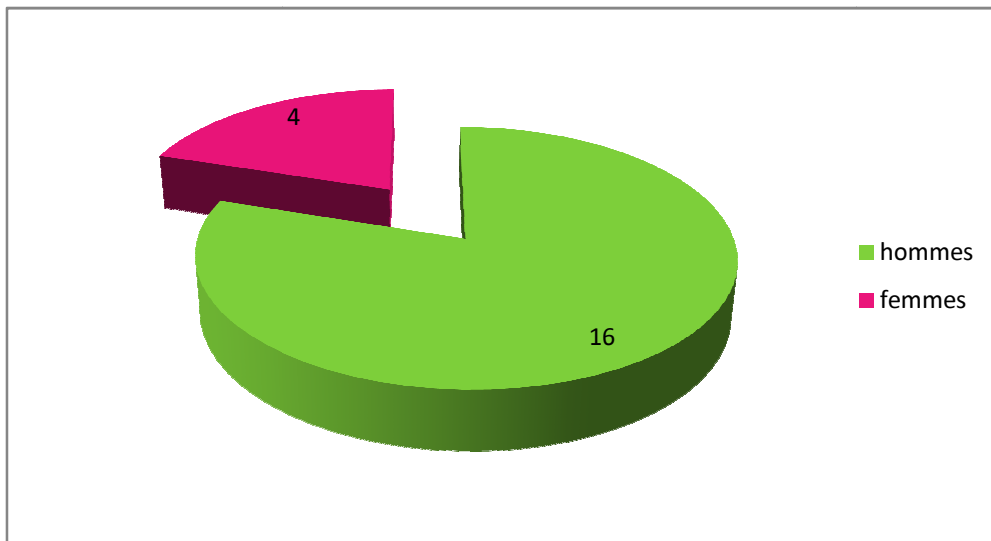


Fig41. Répartition des patients ayant l'association selon le sexe. (Etude Américaine).

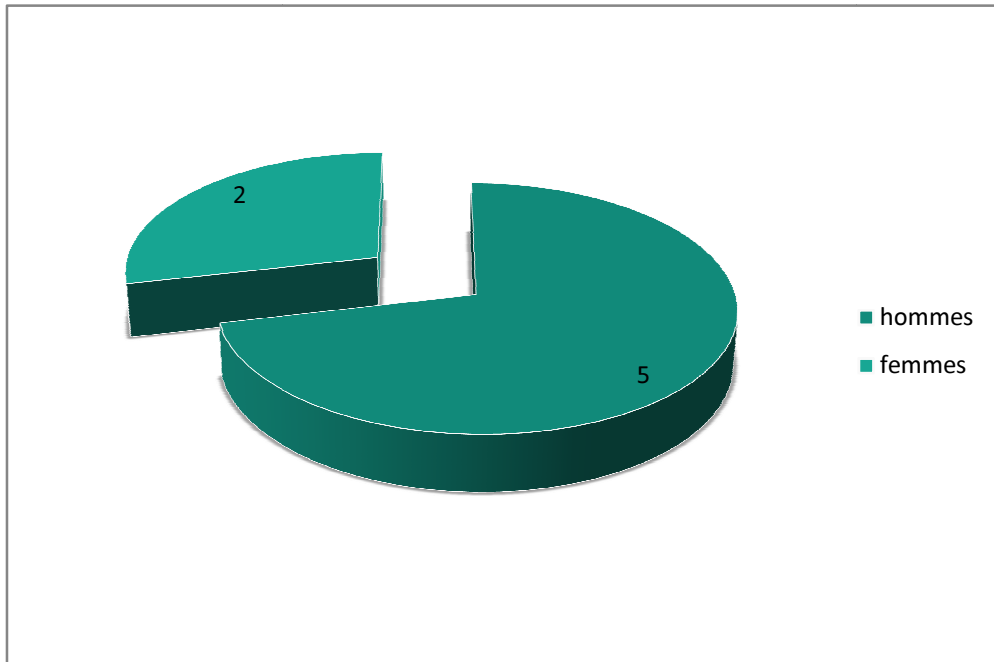


Figure 42. Répartition des patients ayant l'association selon le sexe. (Etude Tunisienne)

Par contre, dans l'étude publiée par M. A. Denis et ses collaborateurs, rapportant 16 cas de patients ayant eu la complication, l'âge moyen était de 23,5 ans (16-69 ans) avec une prédominance masculine, 13 hommes pour 3 femmes (figure 43).

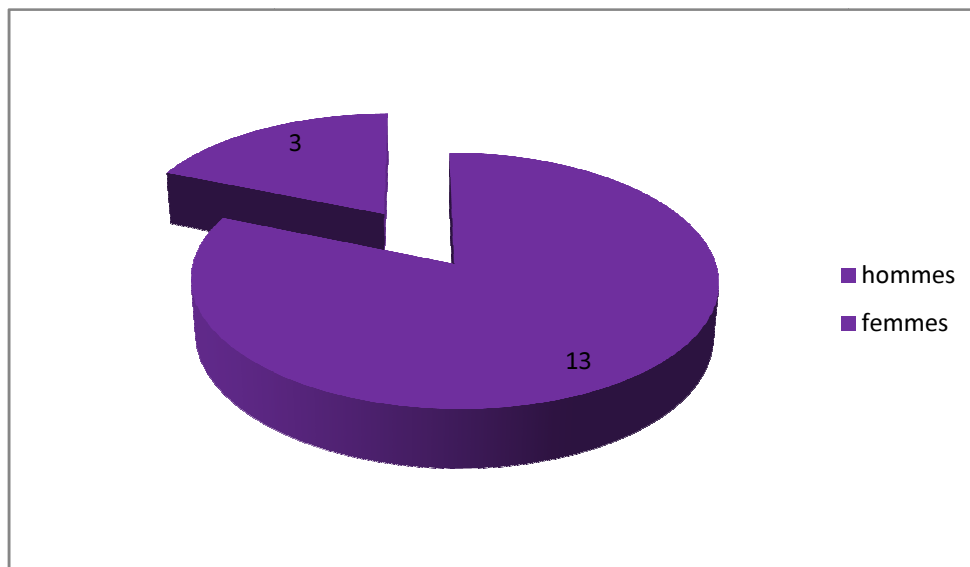


Figure 43. Répartition en fonction du sexe.

Le cas rapporté dans ce travail, est celui d'une patiente âgée de 35 ans.

5) Délai d'apparition de l'atteinte rénale au cours de la MC :

L'intervalle entre le début de la maladie de Crohn et le diagnostic de l'amylose rénale est très variable dans la littérature avec une prédominance entre la 3ème et la 15ème année d'évolution de la colite [77]. Toutefois, la découverte simultanée de la maladie inflammatoire intestinale et de l'amylose a été rapportée dans certains cas.

Plusieurs facteurs prédisposant à la survenue d'amylose au cours de la maladie de Crohn ont été rapportés : le sexe masculin, les facteurs environnementaux et une localisation iléo-colique de la maladie. Cependant, la durée d'évolution, l'étendue de la maladie et les complications suppuratives ne paraissent pas jouer un rôle dans le développement de l'amylose [73].

Le délai de survenu de l'amylose rénale, rapporté dans l'étude Américaine était d'une moyenne de 15 ans (4-20 ans) dévolution de la maladie de Crohn, de

16 ans dans le cas rapporté par l'équipe Japonaise (K. Muro et ses collaborateurs) [68]. Par contre il était de 6 ans dans les séries Tunisiennes ce qui était en concordance avec notre cas.

6) Topographie des lésions :

Dans l'étude Américaine, incluant 1709 patients atteints de la maladie dont 20 ayant l'association, la localisation iléo-colique était retrouvée chez 14 patients, colique dans 3 cas, ainsi qu'une atteinte iléale chez 3 patients (fig.44). La localisation iléo-colique était prédominante également dans l'étude Tunisienne, elle était présente chez 5 parmi 7 des patients ayant l'association.

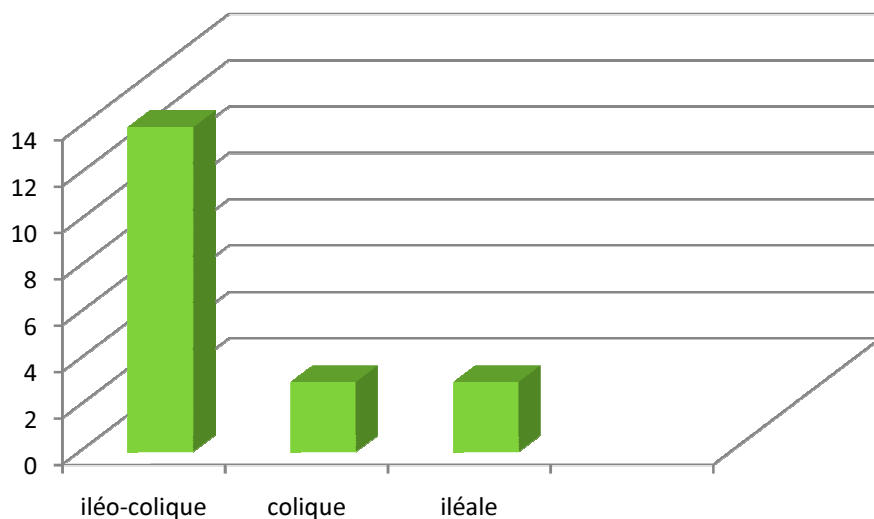


Figure 44. Répartition en fonction de la localisation de l'atteinte.

Notre patiente avait une atteinte colique associée à des lésions ano-périnéales.

✚ Diagnostic de l'association Amylose rénale à la MC :

❖ Clinique et Biologique :

Le diagnostic de cette association est le plus souvent de découverte fortuite, à l'occasion de la survenue d'œdèmes des membres inférieurs ou d'emblée d'un état d'anasarque en rapport avec un syndrome néphrotique chez les patients porteurs d'une MC.

L'intervalle entre le début de la maladie de Crohn et le diagnostic d'amylose est très variable dans la littérature avec une prédominance entre la 3^{ème} et la 15^{ème} année d'évolution de la colite [77]. Toutefois, la découverte simultanée d'une maladie inflammatoire intestinale et de l'amylose a été rapportée dans certains cas [73].

Afin d'évaluer la prévalence de l'amylose rénale chez les patients atteints de MC, l'étude l'américaine a été menée par Greenstein AJ, Sachar DB et leurs collaborateurs [70], incluant 1709 patients porteurs de MC admis à l'Hôpital de Mount Sinai de New York entre 1960 et 1985 soit une période de 25 ans. Le diagnostic de l'association était retenu chez 20 patients. Ces patients ont présenté au cours de l'évolution de leur maladie d'un syndrome néphrotique associé à une insuffisance rénale chez 16 d'entre eux, majeur facteur contribuant à la mortalité des patients. 13 patients ont bénéficié d'une ponction biopsie rénale, qui est revenue en faveur d'une amylose rénale de type AA. Le diagnostic chez les 7 patients restants a été porté après autopsie en post mortem.

Par contre, dans l'étude prospective Tunisienne réalisée entre Janvier 2009 et Décembre 2010 par L. Rais et ses collaborateurs, colligeant 100 patients atteints d'une maladie de Crohn, chez qui le diagnostic de la maladie a été retenu selon les critères cliniques, radiologiques, endoscopiques et histologiques. Tous ces patients ont bénéficié d'un dépistage systématique

effectué à travers la recherche d'anomalies urinaires aux bandelettes réactives et l'analyse de la fonction rénale par le calcul de la clairance de la créatinine. Un syndrome néphrotique pur était objectivé chez 7 patients et le diagnostic d'amylose était posé sur les données de la biopsie des glandes salivaires accessoires dans 5 cas et de la biopsie rénale dans 2 cas [2].

Une autre étude Tunisienne menée par Soumaya Béji et collaborateurs, rapportant le cas de 3 patients porteurs d'une maladie de Crohn, tous de sexe masculin, âgés respectivement de 24, 32 et 37 ans, qui ont été admis pour le bilan d'un syndrome néphrotique associé à une insuffisance rénale dans 2 cas [73]. Ces patients sont suivis depuis 2 ans pour une maladie de Crohn, iléocolique dans 2 cas et iléo-anale dans l'autre cas. L'examen clinique avait mis en évidence des œdèmes des membres inférieurs chez les 3 patients, une pression artérielle normale sans hypotension orthostatique et à la bandelette urinaire une protéinurie variant entre 3 et 4 croix sans hématurie microscopique ni glycosurie. Il existe dans 2 cas une macroglossie, associée pour l'un d'eux à un hippocratisme digital et à de gros nerfs cubitiaux. D'un point de vue biologique, il existe un syndrome néphrotique dans les 3 cas avec une protéinurie de 24 heures respectivement de 3, 10,2 et de 6.3 g/24h, une albuminémie à 29, 6.8 et à 17 g/l et une protidémie moyenne à 51,5, 44 et 56 g/l, une insuffisance rénale dans 2 cas avec une créatinine plasmatique respectivement de 60, 320, et 70 $\mu\text{mol/L}$ et un syndrome inflammatoire chez tous les patients avec une vitesse de sédimentation élevée première une hyperfibrinémie associées à une thrombocytose dans 2 cas. Le bilan lipidique était normal chez tous les patients. La radiographie du thorax et l'échographie abdominale sont normaux dans tous les cas. La radiographie des sacro-iliaques pratiquée chez ces patients ainsi que l'examen ophtalmologique étaient

normaux.

Deux patients ont eu une biopsie rénale et le 3^{ème} patient a bénéficié d'une biopsie des glandes salivaires accessoires avec, à l'examen histologique, une amylose de type AA dans tous les cas.

Le tableau n° 1 illustre les caractéristiques cliniques et biologiques de ces 3 patients ayant l'association [73].

Tableau 3: Maladie de Crohn et amylose rénale : 3 cas

Obs	Age/sexe (ans)	Colite traitement	Durée évolution	Atteinte associée	Examen	Biologie	Biopsie	Traitement	Evolution
1	24/M	MC corticoides	2ans		OMI Macroglossie Hippocratisme digital TA nle Protéinurie++ +	Syndrome néphrotique Créat à 60 µmol/l	Rénale	Colchicine 1 cp/j	à 1 ans
2	32/M	MC	1 ans	SPA	OMI TA nle	Créat 320µmol/l	Rénale	Corticoides 1mg/Kg/j	à 2ans et ½ : SN Créat 270µmol/L Rémission MC
3	37/M	MC	2 ans		OMI TA nle	Créat 70 µmol/l	Rénale		PDV

M : masculin ; MC : maladie de Crohn ; RCH : rectocolite hémorragique, OMI : oedèmes des membres inférieurs ; Nle : normale, Pt : protéinurie ; SN : syndrome néphrotique ; Créat : créatinine.)

L'équipe Japonaise Muko K, Kobayashi M et leurs collaborateurs [68], avait rapporté le cas d'un jeune patient âgé de 26 ans, ayant été diagnostiqué porteur d'une maladie de Crohn en 1979, mis sous traitement. L'évolution a été marquée par l'apparition 16 ans plus tard d'une insuffisance rénale, l'urée était à 33,2 mg/dl avec une créatinine à 1,5 mg/dl et l'existence d'une protéinurie. Un an plus tard, sa fonction rénale s'est rapidement détériorer avec des chiffres d'urée atteignant 129,5 mg/dl et créatinine à 5,4 mg/dl, évoluant vers l'insuffisance rénale terminale. Le patient avait bénéficié de plusieurs séances

d'hémodialyse, puis finit par décéder en octobre 1996. En post mortem, une autopsie a été réalisée ayant objectivé la présence de dépôts amyloïdes dans de multiples organes (reins, cœur, glande thyroïde, foie,etc). L'analyse du type de la protéine amyloïde était en faveur d'une amylose de type AA.

Chez notre patiente âgée de 35 ans, suivie depuis 2008 pour maladie de Crohn ano-périnéale et colique, le diagnostic de l'amylose rénale de type AA a été porté sur les données de la ponction biopsie rénale réalisée à la suite de la survenue d'un syndrome néphrotique pur avec une protéinurie massive 6 ans après le diagnostic de sa maladie.

Selon l'étude et l'analyse de ces différentes séries de littérature, on conclut à ce que l'atteinte rénale au cours de la maladie de Crohn n'est pas aussi rare mais probablement sous-estimée du fait de son caractère silencieux et asymptomatique. L'amylose rénale survient généralement entre la 3^{ème} et 15^{ème} année d'évolution de la maladie de Crohn selon la littérature, ce qui justifie son dépistage systématique et régulier au cours de la surveillance des patients porteurs de MC.

Traitement de l'association amylose rénale et MC :

❖ Principes et moyens :

Le traitement de l'association de l'amylose rénale à la MC, n'est pas bien codifié selon les données de la littérature.

Dans les différentes séries et chez les cas rapportés dans la littérature, le traitement était :

- Dans la série américaine, les patients ayant l'association ont été traités dans 2 cas par la colchicine, avec régression du syndrome néphrotique, 5 patients avaient bénéficié d'une résection intestinale. 13 patients sont décédés par insuffisance rénale sévère. En 1979, Ravid et al [78] ont

rapporté une nette amélioration des malades porteurs de la MC avec un syndrome néphrotique après la chirurgie suivie d'un traitement par la colchicine.

- Dans la série Tunisienne, colligeant 100 malades atteints de la MC dont 7 présentant une amylose rénale, le traitement prescrit était une association Salazopyrine et corticothérapie dans 2 cas, Azathioprine seul dans 3 cas et une association Infliximab et Azathioprine dans 2 cas.
- Dans l'autre étude Tunisienne menée par Soumaya Béji et ses collaborateurs [73], rapportant le cas de 3 patients. Un patient a été perdu de vue, un par des corticoïdes et le dernier par colchicine.
- Par ailleurs, une équipe Française Loic Larvol, Jean-Paul CERVONI et al [67], avait également rapporté le cas d'une patiente âgée de 24 ans, ayant été hospitalisé en 1992 au service de Gastro-entérologie de l'Hôpital Fontenoy à Paris pour prise en charge d'une maladie de Crohn anale et rectale compliquée d'un syndrome néphrotique secondaire à une amylose rénale de type AA. La patiente avait bénéficié d'un traitement par corticothérapie (1 mg/kg/j) associé à la colchicine (2mg/j) et à l'Azathioprine (100 mg/j).
- Dans notre cas la patiente a été traitée initialement par la Mésalazine associé à la corticothérapie et à l'Azathioprine, puis après la survenue du syndrome néphrotique en rapport avec l'amylose rénale, la Mésalazine (Pentasa) a été arrêté ainsi que la corticothérapie avec introduction d'un traitement par les anti-TNF alpha (l'Infliximab).

Evolution :

Dans les différentes séries et les différents cas rapportés dans la littérature, la majorité des patients ayant l'association, ont bien évolué sous les différents

traitements qui ont été envisagés. On a noté chez ces patients une rémission clinique (diminution du nombre de selles par jour, prise pondérale, disparition du sang et de la glaire, disparition des douleurs abdominales) ainsi que biologique portant sur la régression du syndrome néphrotique.

Dans les cas rapportés dans la littérature :

- Dans l'étude Tunisienne menée par L. Rais et ses collaborateurs [2], l'évolution après une moyenne de deux ans était marquée par la diminution de la protéinurie dans 5 cas, le passage à l'hémodialyse dans un cas et le décès dans un cas.
- Dans l'étude Tunisienne menée par Soumaya Béji, et al [73], l'évolution après 16 mois de traitement a été marquée par l'installation d'une insuffisance rénale terminale dans 1 cas, l'amélioration de la fonction rénale dans 1 cas et le maintien d'une fonction rénale normale dans 1 cas. Chez aucun des patients il n'y a eu rémission du syndrome néphrotique. La réponse de l'amylose rénale au traitement de la colite inflammatoire chronique est variable. Les corticoïdes et la colchicine ont permis de stabiliser la fonction rénale chez 2 des patients mais sans rémission du syndrome néphrotique.
- Dans le cas rapporté par l'équipe française, l'évolution après traitement était lentement favorable, marquée par la disparition des œdèmes et le retour à un poids normal. La protéinurie diminuait progressivement et l'on observait la disparition du syndrome néphrotique 2 ans après. Une deuxième ponction biopsie rénale montrait la persistance des dépôts amyloïdes dont l'importance et la diffusion étaient tout à fait comparables à celles de la première biopsie rénale.

Dans notre cas, la patiente a bien évolué sous Infliximab, avec obtention

d'une rémission clinique, biologique et régression du syndrome néphrotique après la 7ème cure, ainsi qu'une cicatrisation des lésions muqueuses à l'endoscopie.

CONCLUSION



La MC est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), qui touche l'ensemble du tube digestif avec une prédilection pour la région iléo-caecale. Elle touche le sujet jeune avec une prédominance féminine et évolue par des périodes de poussées entrecoupées de périodes de rémission. Bien que des progrès aient récemment été faits, pour la compréhension de sa physiopathologie, les causes de cette maladie restent à élucider.

La MC se manifeste par des signes digestifs, auxquelles s'associent dans 40 % des cas des manifestations extra-digestives dominées par les atteintes ostéo-articulaires. Ils s'y associent parfois d'autres manifestations beaucoup plus rares comme les manifestations néphrologiques représentées par l'amylose rénale. Cette dernière est une complication rare mais sévère de la MC. Sa prévalence varie entre 0,5 et 25 % dans la littérature. Elle se manifeste généralement 10 ans après l'évolution de la maladie sous forme d'un syndrome néphrotique avec une fonction rénale qui est normale, qui peut en l'absence de traitement évoluer vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).

Non ou mal traitée, la MC peut évoluer vers des complications graves pouvant engager le pronostic vital des malades. Les biothérapies en particuliers les anti-TNF alpha ainsi que les nouvelles stratégies thérapeutiques ont pour but non seulement d'induire une rémission clinique et biologique mais visent à obtenir une rémission endoscopique c'est-à-dire une cicatrisation endoscopique des lésions muqueuses.

Notre travail a permis de démontrer que l'atteinte rénale au cours de la maladie de Crohn n'est pas rare, et qu'elle est plutôt sous-estimée, et ceci est en rapport avec son caractère infra-clinique. Un dépistage systématique avec une prise en charge précoce spécifique associée à un traitement adéquat par les

biothérapies et par les nouvelles stratégies thérapeutiques de la maladie inflammatoire digestive permettra d'éviter ce genre de complication tout en visant une rémission profonde.

RESUMES



RESUME

Thèse : Maladie de Crohn et Amylose Rénale : A propos d'un cas et revue de la littérature. Service de Gastroentérologie I de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

Auteur : JAMAL Sara

Mots clés : Maladie de Crohn, manifestations extra-digestives, syndrome néphrotique, amylose rénale, biothérapie-anti TNF alpha, évolution.

Introduction : L'atteinte rénale au cours de la maladie de Crohn est une manifestation extra-digestive exceptionnelle. L'amylose rénale est une complication rare mais sévère de la MC. Sa prévalence varie entre 0,5 et 25 % dans la littérature. Il s'agit d'une amylose rénale de type AA, se manifestant généralement, dix ans après les premiers signes de la maladie, sous forme d'un syndrome néphrotique voire même au stade d'insuffisance rénale.

Le but de notre travail est de préciser à travers l'analyse d'un cas clinique d'une patiente atteinte d'une maladie de Crohn compliquée d'amylose rénale, ainsi que d'une revue de la littérature, la prévalence ainsi que le liens de causalité de cette association et de dégager ses particularités évolutives.

Observation : Patiente âgée de 35 ans, suivie depuis 2008 pour maladie de Crohn colique et ano-périnéale, compliquée 6 ans plus tard d'une Amylose Rénale de type AA, découverte à la suite de la survenue d'un syndrome néphrotique pur. Un traitement par les anti-TNF alpha à base d'infliximab a été démarré. L'évolution était favorable avec rémission de sa maladie et régression du syndrome néphrotique à partir de la 7^{ème} cure d'infliximab.

Conclusion : La recherche de l'atteinte rénale doit être systématique au cours du suivi des malades atteints de maladie de Crohn. En effet, un diagnostic précoce de cette atteinte associé à un traitement de fond de la colite inflammatoire notamment par les anti-TNF alpha permettrait une stabilisation voire une rémission de la néphropathie amyloïde.

ABSTRACT:

Thesis: Crohn's Disease and renal amyloidosis: A case report and a review of literature. Gastroenterology I of HMIMV.

Author: JAMAL Sara

Keywords: Crohn's disease, extra-digestive manifestations, nephrotic syndrome, renal amyloidosis, biological therapy-anti TNF alpha, evolution.

Introduction: The renal attack during Crohn's disease is an exceptional extra-digestive manifestation. Renal amyloidosis is a rare but severe complication of Crohn's disease. Its prevalence varies between 0.5 and 25% in the literature. It is about a renal amyloidosis type AA, generally appearing, ten years after the first signs of the disease, in the form of a nephrotic syndrome or even at the stage of renal failure. The goal of our work is to specify through the analysis of a clinical case of a patient which has Crohn's disease complicated with renal amyloidosis as well as a review of literature, the prevalence as well as the causal links of this association and to release its evolutionary characteristics.

Observation: Patient of 35 years old, followed since 2008 for disease of Crohn colic and ano-périnéal Crohn's disease, complicated 6 years later of a renal amyloidosis type AA, discovered as a result of occurring pure nephrotic syndrome. A treatment by anti-TNF alpha containing infliximab was started. The outcome was favorable with remission of its disease and regression of the nephrotic syndrome starting from the 7th cure of infliximab.

Conclusion: The search for renal disease should be systematic during follow-up of patients with Crohn's disease. Indeed, early diagnosis of this pathology associated with a background therapy of inflammatory colitis in particular by anti-TNF alpha allow a stabilization or remission of amyloid nephropathy.

ملخص

العنوان: مرض الكرون ومرض النشواني الكلوي: حول حالة واحدة ومراجع الأدبيات. مصلحة الجهاز الهضمي 1 للمستشفى العسكري الجامعي محمد الخامس بالرباط.

الكاتب: جمال سارة

الكلمات الرئيسية: مرض الكرون، الأعراض الخارجة عن الجهاز الهضمي، متلازمة كلوية، مرض النشواني الكلوي، العلاج البيولوجي (عامل النخر الورمي ألفا)، التطور.

مقدمة: تعتبر إصابة الكلي خلال مرض الكرون من الأعراض الإستثنائية الخارجة عن الجهاز الهضمي. يعد داء النشواني الكلوي أحد المضاعفات النادرة والحادة لمرض الكرون حيث يتراوح انتشاره في المراجع ما بين 0.5 و 25 في المئة. وهو عبارة عن داء نشواني كلوي من صنف أ، يظهر عادة بعد عشر سنوات من ظهور الأعراض الأولى للمرض، على شكل متلازمة كلوية أو في بعض الأحيان في مرحلة القصور الكلوي.

الهدف من خلال هذا العمل هو تحديد الإنتشار والعلاقة السببية لهاذين المرضين وإيضاح التطورات الخاصة من خلال دراسة حالة سريرية لمريضة مصابة بمرض الكرون مع داء النشواني الكلوي كمضاعفة وتحليل لبعض المراجع.

مراقبة: يتعلق الأمر بمريضة تبلغ من العمر 35 سنة، تتابع منذ عام 2008 عن مرض الكرون القولوني، الشرجي والعجاني، مع داء النشواني الكلوي كمضاعفة للمرض، الذي ظهر بعد 6 سنوات من ظهور مرض الكرون والذي تم تشخيصه على إثر ظهور متلازمة كلوية. إستفادت المريضة من العلاج البيولوجي، بعامل النخر الورمي ألفا، (الأنفليكسيماب)، حيث عرفت حالة المريضة تحسنا واضحا وتناقصا في حدة الملازمة الكلوية وذلك ابتداء من الجرعة السابعة من الأنفليكسيماب.

خاتمة: يجب أن يكون البحث عن الإصابة الكلوية خلال متابعة المرضى المصابين بمرض الكرون حتمي. في الواقع، يعتبر التشخيص المبكر لهذه الإصابة واستعمال أدوية إلتهابات القولون وخاصة العلاجات البيولوجية، بعوامل النخر الورمية ألفا، أداة للإستقرار أو حتى اندثار مرض النشواني الكلوي.

ANNEXE



Annexe I : Indice de Best ou CDAI (Crohn's Disease Activity Index).

Annexes:

Groupes d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif



Date [__ / __ / __]

Initiales patient []-[]-[]/[]-[]

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

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

LA FICHE DE RECUEIL ORIGINAL EST UN DOCUMENT SOURCE A GARDER DANS LE DOSSIER DU PATIENT

1. Nombres de selles liquides ou très molles : [] [] [] [] x 2 = [] [] [] []

2. Douleurs abdominales : [] [] [] x 5 = [] [] [] []
 (0=aucune ; 1=légères ; 2=moyennes ; 3=intenses)

3. Bien être général : [] [] [] x 7 = [] [] [] []
 (0=bon ; 1=moyen ; 2=médiocre ; 3=mauvais ; 4=très mauvais)

4. Autres éléments liés à la maladie : [] [] x 20 = [] [] [] []
 Compter 1 pour chaque catégorie d'éléments présents et souligner l'élément présent :
 - arthrite, arthralgie - fissure, fistule, abcès anal ou péri rectal
 - irltis, uvéite - autre fistule
 - érythème noueux, pyoderma gangrenosum, - fièvre > 38°C dans la dernière semaine
 - stomatite aphteuse

5. Prise d'anti-diarrhéiques : [] [] x 30 = [] [] [] []
 (0 = non; 1 = oui)

6. Masse abdominale : [] [] x 10 = [] [] [] []
 (0 = absente; 2 = douteuse; 5 = certaine)

7. Hématocrite : Hématocrite = [] [] [] %
 Ajouter ou soustraire selon le signe : Hommes : 47 - Hte = [] [] [] x 6 = [] [] [] []
 Femmes : 42 - Hte = [] [] []

8. Poids :

$$\frac{\text{Poids théorique}^* [] [] [] [] - \text{Poids actuel} [] [] [] []}{\text{Poids théorique}^* [] [] [] []} \times 100 = [] [] [] \times 1 = [] [] [] []$$

TOTAL CDAI = [] [] [] []

* Les chiffres avec virgule seront arrondis :
 - au chiffre supérieur si le chiffre après la virgule est ≥ 5
 - au chiffre inférieur si le chiffre après la virgule est < 5

Annexe II : Les mesures indispensables avant de débuter un traitement par les anti-TNF alpha au cours de la MC

Check list

avant de débuter un traitement anti-TNF α au cours d'une MICI



Nom du patient :

Date :

LES MESURES INDISPENSABLES

Pathologie	Données cliniques	Examens complémentaires	Conduite à tenir concernant l'anti-TNF	OK
INFECTION EVOLUTIVE	Fébrile, signes d'appel.	NFS, CRP et selon contexte.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'infection.	<input type="checkbox"/>
ABCES ABDOMINAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
ABCES PERINEAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
TUBERCULOSE	Rechercher un antécédent de tuberculose latente ou active chez le patient ou son entourage proche, et un séjour en zone d'endémie. Préciser si traitement BCG réalisable. Si oui, date :	IDR à la tuberculose (Tubercost) Un test de production d'interféron (Quantiferon ou Elispot) peut être réalisé si disponible. Il peut : 1) détecter une tuberculose latente à IDR négative et 2) éviter un traitement chez un sujet vacciné par le BCG ayant une IDR positive. Radiographie pulmonaire de face : si besoin : TDM thoracique et avis pneumologique.	Contre-indication temporaire - si tuberculose latente, le traitement est possible après au moins 3 semaines de traitement antituberculeux - si tuberculose active, après guérison et au moins 2 mois de traitement antituberculeux.	<input type="checkbox"/>
VIH	Rechercher infection VIH ou facteurs de risque.	Sérologie VIH avec accord du patient, à renouveler si facteurs de risque. Avis de l'infectiologue si nécessaire.	Contre-indication relative. A discuter au cas par cas avec l'infectiologue.	<input type="checkbox"/>
HEPATITE B	Rechercher une infection VHB, des facteurs de risque et préciser si vaccination déjà réalisable. Si oui, date :	Sérologie B incluant Ag Hbs, Ac Hbs, Ac Hbc. ADN Viral si Ag Hbs+.	Si Ag Hbs+ : traitement anti-TNF possible, si indispensable. Un traitement pré-emptif anti-Viral doit être instauré. Proposer vaccination si sérologie négative.	<input type="checkbox"/>
CANCER	Rechercher un antécédent de cancer ou lymphome. Si oui, date :	Avis du cancérologue si nécessaire.	Contre-indication si cancer évolutif ou récent (moins de 5 ans pour la plupart des cancers) sauf cancer cutané épithélio-cytoplastique ou basalocellulaire et cancer <i>in situ</i> du col utérin traité.	<input type="checkbox"/>
MALADIE DEMYELINISANTE	Rechercher un antécédent personnel de névrite optique ou de sclérose en plaques.	Avis d'un neurologue si nécessaire.	Utilisation non recommandée.	<input type="checkbox"/>
INSUFFISANCE CARDIAQUE	Rechercher une insuffisance cardiaque.	Avis d'un cardiologue si nécessaire.	Contre-indication si insuffisance cardiaque modérée à sévère (grade III ou IV de la NYHA).	<input type="checkbox"/>
GROSSESSE	Interroger sur les désirs de grossesse.	Test de grossesse si suspicion de grossesse.	Utilisation actuellement non recommandée, à discuter au cas par cas.	<input type="checkbox"/>

BIBLIOGRAPHIE :



- [1] Y. Z. Zhang, Y. Y. Li et al. “Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis”. *World Journal of Gastroenterology*. Vol 20, pp. 90-99, 2014.
- [2] K. L. Isaacs et al. “How prevalent are extra-intestinal manifestations at the initial diagnosis of inflammatory bowel diseases”. *Inflammatory Bowel Diseases*. Vol 14, pp.198-199,2008.
- [3] L. Rais, C. Boukassoula, L. Kallel et al. « Amylose rénale et maladie de Crohn : étude prospective » aux services d’Hépatogastroentérologie et de Néphrologie de l’hôpital Rabta, Tunis. *Communications affichées : néphrologie / Néphrologie & Thérapeutique*. Vol 9, pp. 320–360, 2013.
- [4] C. Lynn et al. « Maladies gastro-intestinales: Maladie de Crohn ». *Journal of the American Medical Association*. Vol.299, pp.140-146, 2008.
- [5] G. V. Assche, A. Dignass, J. Paves, L. Beauquerie, J. Karaqiannis, M. Allez, T. Ochsenkuhn, T. Orchard et al. “The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis”. *Journal of Crohn's and Colitis*. Vol 4, pp.7–27, 2010.
- [6] J. Cosnes, R. C. Gower, P. Seksik, A. Cortot. “Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases”. *Gastroenterology*. Vol 140, pp.1785-1794, 2011.
- [7] C. C. Frangos et al. « Inflammatory bowel disease: reviewing an old study under a new perspective”. *Gut*. Vol 11, pp.1638-1639, 2007.

- [8] D. K. Podolsky et al. « Inflammatory bowel disease». *The New England Journal of Medicine*. Vol 347, pp.417-429, 2002.
- [9] S. E. Girardin, D. J. Philpott. “Mini-review: the role of peptidoglycan recognition in innate immunity. *European Journal of Immunology*. Vol 34, pp.1777-1782, 2004.
- [10] B. Tharian, G. Caddy, T. C. Tham. “Enteroscopy in small bowel Crohn’s disease”. *World J Gastrointestinal Endoscopy*. Vol 5, pp-476-486, 2013.
- [11] L. Zhou, H. Braat, K. N. Faber, G. Dijkstra, M. P. Peppelenbosch. “Monocytes and their pathophysiological role in Crohn’s disease”. *Cellular and Molecular Life Sciences*. Vol 66, pp.192 – 202, 2009.
- [12] C. Mottet, H. H. Uhlig, F. Powrie. “Cutting edge: cure of colitis by CD4+ CD25+ regulatory T cells”. *The Journal of Immunology*. Vol 170, pp.3939-3943, 2003.
- [13] B. Tharian, G. Caddy, T. C. Tham. “Enteroscopy in small bowel Crohn’s disease”. *World J Gastrointestinal Endoscopy*. Vol 5, pp-476-486, 2013.
- [14] C. Baliellias, X. Xiol, M. Barenys et al. « Infectious gastroenteritis in relapses of inflammatory bowel disease: Therapeutic implications. *Revista Espanola de Enfermdades Digestivas*. Vol 6, pp.419-422, 2001.
- [15] J. R. Goodhand, F. I. Greig, Y. Koodun et al. “Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study”. *Inflammatory Bowel Disease*. Vol 18, pp.1232-1239, 2012.

- [16] B. Chassaing, A. D. Michaud. «The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases». *Gastroenterology*. Vol 140, pp. 1720-1728, 2011.
- [17] P. Flanagan, B. J. Campbell, J. M. Rhodes. “Bacteria in the pathogenesis of inflammatory bowel disease”. *Biochemical Society Transactions*. Vol 39, pp.1067-1072, 2011.
- [18] Y. Bouhnik et al. « Moyens diagnostiques dans les MICI ». *La Revue du Praticien*. Vol 55, pp. 977-983, 2005.
- [19] B. D. Singly, M. Camus et al. “Clinical manifestations in Crohn Disease”. *Hépatogastro-entérologie*. Vol 10, pp.45-52, 2010.
- [20] S. N. Lichtman, B. Sartor et al. « Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: clinical aspects and natural history”. *Journal of clinical gastroenterology*. Vol 23, pp.29-34, 1999.
- [21] D. Mennecier et al. « Maladie de crohn ». Hépatoweb, 2011.
- [22] B. Devulder, P. Y. Harton, E. Hachulla. “Diagnostic et traitement de l’amyloïdose” *Médecine interne, abrégés des connaissances et pratiques*. Vol 2, pp.439-44, 2002.
- [23] K. Stankovic, N. Ravet, G. Gratea et al. « Actualités physiopathologiques et thérapeutiques de l’amylose secondaire ». *Revue du Rhumatisme*. Vol 74, pp.790-793, 2007.

- [24] J. D. Gillmore, L. B. Lovat, M. R. Persey, M. B. Pepys, P. N. Hawkins. “Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein”. *Lancet*. Vol 358, pp.24–29, 2001.
- [25] J. B. Anclin et al. « Amyloidogenesis: historical and modern observations point to heparan sulfate proteoglycans as a major culprit”. *Amyloid*. Vol 10, pp.67–79, 2003.
- [26] C. Rocken et al. “Pathology, diagnosis and pathogenesis of Amyloidosis”. *Virchows Arch*. Vol 440, pp.111-122, 2002
- [27] O. Mondher et al. « L’Amylose rénale ». *Santé et Médecine*, 2012.
- [28] W. J. Sandborn et al. « Serologic markers in inflammatory bowel disease: state of the art”. *Rev Gastroenterol Disord*. Vol 4, pp.167-174, 2004.
- [29] Y. Bouhnik, P. Bulois , K. Vahedi , J. F. Colombel, M. Lemann . « Extractible Polyurethane Covered Expandable Nitinol Stent (PCENS) in the treatment of intestinal strictures in Crohn’s disease: preliminary report of seven cases”. *Gastroenterology*. Vol 49, pp.124-126, 2006.
- [30] P. Cocq, Y. Yazdanpanah, B. Mesnard, J. F. Colombel. “Indications, effets indésirables des anti-TNF et mesures préventives ». *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. Vol 28, D61–D69, 2004.
- [31] Collégiale des Universitaires en Hépatogastro-Entérologie (CDU-HGE). *Campus Hépatogastro-entérologie*, 2009.

- [32] A. Oudjit , A. Koudjowa , H. Bahurel , C. Hoeffel et al. « Imagerie de la maladie de Crohn. EMC-Radiologie. Vol 2, pp.237-255, 2005.
- [33] R. Kiesslich , J. Fritsch , M. Holtmann. “Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis”. *Gastroenterology*. Vol 124, pp.880-888, 2003.
- [34] Schering Canada Inc. Comprendre la maladie de Crohn, 2004.
- [35] D. W. Hommes, S. J. Deventer. « Endoscopy in inflammatory bowel diseases”. *Gastroenterology*. Vol 126, pp.1561-1573, 2004.
- [36] O. Dewit, R. Fiasse, R. Vanheuverzwyn. « Apport de l’endoscopie dans la maladie de Crohn » . *Acta Endoscopica*. Vol 33 - N° 2, 2003.
- [37] G. D. Meron. “The development of the swallowable video capsule”. *Gastrointestinal Endoscopy*. Vol 52, pp.817-819, 2000.
- [38] F. Boiffin et al. « Exploration endoscopique de l’intestin grêle par vidéo-capsule », 2012 : <http://www.hepato-gastroenterologues-nantes.fr>.
- [39] B. Tharian, G. Caddy, T. C. Tham. “*Enteroscopy in small bowel disease*”. *World J Gastrointestinal Endoscopy*. Vol 5, pp476-486, 2013.
- [40] K.Vahedi et al. « Explorations endoscopiques de l’intestin grêle : Vidéocapsule et entéroscopie ». Département médico-chirurgical de pathologies digestives, hôpital Lariboisière Paris. Séminaire DES 20 Janvier 2007.

- [41] A. Jaziri, A. Elkharras, S. Benkada, M. Jidal, D. Bassou, S. Chaouir, T. Amil, M. Benameur et al. « Intérêt de la TDM dans Maladie de Crohn ». Services d'Imagerie Médicale, H. M. I. Mohamed V– Rabat-Maroc, 2004.
- [42] J. G. Albert, F. Martiny, A. Krummenerl. “Diagnosis of small bowel Crohn’s disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis”. *Gut*. Vol 54, pp. 1721-1727, 2005
- [43] Université médicale virtuelle Francophone. Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique, 2008-2009.
- [44] W. R. Best, J. M. Bectel, J. W. Singleton et al. “Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI)”. *Gastroenterology*. Vol 77, pp.843-846, 2000.
- [45] E. Louis, A. Collard, A. F. Oger, E. Degroote, F. El Yafi, J. Belaiche. « Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease”. *Gut*. Vol 49, pp.777-782, 2001.
- [46] E. F. Stange, S. P. L. Travis, S. Vermeire, C. Beglinger, L. Kupcinkas, K. Geboes, A. Barakauskiene et al. “*European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease : definitions and diagnosis*”. *Gut*. Vol 55, pp.1-15, 2006.
- [47] P. Michetti, C. M. Oneta, F. Seibold. « *Traitement des maladies inflammatoires chroniques de l’intestin et de leurs complications* ». Forum Med Suisse. No 46, pp1091-1095, 2002.

[48] R. Modigliani, J. Y. Mary, J. F. Simon et al. « Clinical, biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone ». *Gastroenterology*. Vol 98, pp.811-818, 1999.

[49] B. Korelitz, S. Hanauer, P. Rutgeerts, D. Present, M. Peppercorn. "Post-operative prophylaxis with 6-MP, 5-ASA or placebo in Crohn's disease: a 2-year multicenter trial". *Gastroenterology*. Vol 114, pp.10-11,2001.

[50] Univadis. Vidal Recos Online.

Maladie de Crohn,2014 :<http://www.univadis.fr/external/vidal>.

[51] S. B. Hanauer, B. G. Feagan, G. R. Lichtenstein, L .F. Mayer, S. Schreiber, J. F. Colombel et al. "Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial". *Lancet*. Vol 59, pp.1541-1549, 2002.

[52] A. Morel, D.Wouessidjewe. « La maladie de Crohn, épidémiologie, traitements actuels et en développement dont l'anticorp anti-intégrine alpha4béta7 ». Université Joseph Fourier. Faculté.de pharmacie-Grenoble. Thèse-2014.

[53] W. Sandborn, P. Rutgeerts, W. Reinisch, G. Mantzaris, A. Kornbluth, D. Rachmilewitz et al. "SONIC: A randomized, double blind, controlled trial comparing Infliximab and In fliximab plus Azathioprineto Azathioprine in patients with Crohn's Disease naive to immunomodulators and biologic therapy: O 0001," *Inflammatory Bowel Diseases*. Vol. 14, p. S1, 2008.

[55] J. F. Colombel, W. Sandborn, P. Rutgeerts. "Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM trial." *Gastroenterology*. Vol 1, pp.52-65, 2007.

[54] D. C. A.Bourelle, "Quand et comment demarrer un traitement anti-tnf alpha," www.fmcgastro.org, Mars 2012.

[56] E. Faure, "Pharmacothérapeutique pratique: Anti-TNFalpha," *Actualités Pharmaceutiques*, pp. 51-54, 2010.

[57] Laboratoire Takeda. R&D Pipeline. [en ligne]. [Consulté le 19 mai 2014]. Disponible sur

http://www.takeda.com/research/files/pipeline_20140508_en.pdf

[58] J. Cosnes, I. Larmurier, L. Beaugerie, P. Afchain, E. Tiret, J. P. Gendre. « Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery". *Gut*. Vol 54, pp.237-241, 2005.

[59] G. Haens, F. Baert, V. Assche, F. Caenepeel, P. Vergauwe, H. Tuynman et al. « Better outcome with potent topdown induction therapy in recent onset Crohn's disease (abstract). *Gut*. Vol 54, A17, 2005.

[60] C. D. Baumgart et al. « The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis". *Deutsches Arzteblatt International*. Vol 8, pp.123–133, 2009.

[61] HAS. Guide affection longue durée. La prise en charge de votre maladie de Crohn. *Vivre avec une maladie de Crohn*, 2008.

[62] C. Gasche, J. Scholmeri, J. Brynskov et al. “A simple classification of Crohn's disease: Report of the working party for the world congresses of gastroenterology”. *Inflammatory Bowel Disease*. Vol 6, pp.8-15, 2000.

[63] K. L. Dear, J. O. Hunter. “Colonoscopic hydrostatic balloon dilatation of Crohn's structures”. *Journal of Clinical Gastroenterology*. Vol 33, pp.315-318, 2003.

[64] N. Matsushashi , A. Nakajima, A. Suzuki , M. Akanuma , Y. Yazaki , M. Takazoe et al. “Long term outcome of non surgical strictureplasty using metallic stents for intestinal strictures in Crohn's disease”. *Gastrointestinal Endoscopy*. Vol 51, pp.343-345, 2000.

[65] E. Basili, M. Cazo, R. Laugier, « Amylose compliquant l'évolution des Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol 26, pp.529-531, 2002.

[66] Y. Said, L. Hamzaoui, M. Lounissi, S. Trabelsi, R. Debbeche, A. Moussa, S. Bouzaidi, M. Salem, T. Najjar et al. « Maladie de Crohn compliquée d'amylose rénale: difficulté de prise en charge ». *La tunisie Medicale*. Vol 81, pp.105-107, 2011.

[67] L. Larvol, J. Cervoni, M. Besnier, H.Beaufils, L.Dupouet, J.Clauvel, H.Levécqet al. “Reversible nephrotic syndrome in a patient with Crohn's disease and glomerular amyloiosis”. Service de Gastroentérologie de l'Hôpital Fontenoy et Service de Néphrologie, Hôpital Hôtel-Dieu, Chartres, France. *Gastroentérologie clinique et biologique*. Vol 22, n° 6-7, pp.639-641, 2010.

- [68] K. Muro, M. Kobayashi, Y. Shimizu, S. Kikuchi, N. Yamaguchi, Y. Inadome, T. Watanabe, A. Koyama. “A case of systemic AA amyloidosis complicating Crohn’s disease”. *The Japanese Journal of Nephrology “Nihon Jinzo Gakkai Shi”*. Vol 40, pp.284-289, 1998
- [69] S. A. Becker , D. Bass , et al. « Crohn’s ileitis complicated by amyloidosis: observations and therapeutic considerations”. *Journal of Clinical Gastroenterology*. Vol 7, pp.296-300, 1999.
- [70] A. J. Greenstein, D. B. Sachor, A. K. Panday, S. H. Dikman, S. Meyers , T. Heimann T et al. “Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50 year experience with 25 patients”. *Medecine*. Vol 71: 261-270, 1992.
- [71] L. B. Lovat, S. Madhoo, M. B. Pepys, P. N. Hawkins et al. “Long-term survival in systemic amyloidosis complicating Crohn’s disease”. *Gastroenterology*. Vol.22, pp.222-223, 2001.
- [72] M. A. Denis, J. P. Cosyns , A. Persu, O. Dewit, P. Hoang, P. Maldague, P. Wallemacq, F. Zerbib, R. Fiasse. “Control of AA amyloidosis complicating Crohn’s disease: a clinico-pathological study”. *The European Journal Of Clinical Investigation*. Vol.99, pp.1205-1206, 2013.
- [73] S. Béji, H. Kaaroud, F. B. Moussa et al. « Renal amyloidosis complicating the outcome of chronic inflammatory colitis”. *La Presse Medicale*. Vol 33: 862-865, 2004.

[74] H. Elloumi; A. B. Slama et al. « Amylose rénale compliquant la maladie de crohn : A propos de deux cas et revue de la littérature ». Service de Gastro-entérologie. Hôpital universitaire Sahloul, Sousse, Tunisie. *Revue Tunisienne*. Vol. 84, n°4, pp.253-255, 2006

[75] M. Ouabid, F. Z. Ajana, I. Benelbarhdadi, W. Essamri, R. Afifi, A. Essaid, « L'amylose rénale secondaire à la maladie de Crohn : apport des anti-TNF ». Service de Gastro-entérologie Médecine C, CHU Ibn Sina de Rabat, 39^{ème} Congrès National de la Société Marocaine des Maladies de l'Appareil Digestive (SMMAD)-Marrakech Décembre 2015.

[76] O. Kissani, F. Haddad, F. Kherbachi, M. Tahiri, W. Hliwa, A. Bellabah, W. Badre, « Amylose rénale compliquant la maladie de Crohn: à propos de deux cas et revue de la littérature ». Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca. 39^{ème} Congrès National SMMAD-Marrakech Décembre 2015.

[77] R. Enriquez, A. E. Sirvent, J.B. Cabezuelo J et al, "Crohn's disease with amyloid A amyloidosis and nephritic syndrome". *Nephron*, vol 81,pp-123-4, 2001.

[78] M. Ravid , J. Shapira , I. Keder , D. Feigl. "Regression of amyloidosis secondary to granulomatous ileitis following surgical resection and colchicine administration". *Acta Hepatogastroenterol*. Vol 26,pp. 513-515,1998.

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, 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'imposera 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.*

Déclaration de Genève,

1948

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية؛
- وأن أحترم أساتذتي وأُعرف لهم بالجميل الذي يستحقونه؛
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفى الأول؛
- وأن لا أفشى الأسرار المعمودة إلي؛
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب؛
- وأن أعتبر سائر الأكلباء 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 الصحية بصريق يضرب بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد؛
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسم بشرفي.

• والله على ما أقول شهيد.

مرض الكرون ومرض النشواني الكلوي: حول حالة واحدة ومراجع
الأدبيات. مطبعة الجواز الهضمي 1 للمستشفى العسكري الجامعي
محمد الخامس بالرباط.

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: جمال مارة

المزودة في 24 ماي 1988 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مرض الكرون، الأعراض الخارجة عن الجهاز الهضمي، متلازمة كلوية، مرض
النشواني الكلوي، العلاج البيولوجي (عامل النخر الورمي ألفا)، التطور.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد : عزيز أوراغ

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

مشرف

السيدة : فدوى رويبة

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيد : إدريس القباج

أستاذ في أمراض الكلي

أعضاء

السيد : حسن الصديق

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة : إكرام الرباح

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي