



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2021

Thèse N°108

# Atteinte rénale au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/06/2021

PAR

**Mr. Zakaria BENDAOU**

Né Le 04 Septembre 1995 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

---

## MOTS-CLÉS

MICI – manifestations extra-intestinales – manifestations rénales – prévalence

---

## JURY

Mme.	<b>I.LAOUAD</b> Professeur de Néphrologie	PRESIDENT
Mme.	<b>W. FADILI</b> Professeur de Néphrologie	RAPPORTEUR
Mme.	<b>Z. SAMLANI</b> Professeur de Gastro-entérologie	} JUGES
Mme.	<b>S. ZAOU</b> Professeur de Pharmacologie	





بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

”رب أوزعني أن أشكر نعمتك

التي أنعمت عليّ وعلى والديّ

وأن أعمل صالحاً ترضاه

وأصلح لي في ذريّتي

إنّي تبت إليك و إنّي من المسلمين”

صدق الله العظيم



# *Serment d'hippocrate*

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

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.*

*La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

**Déclaration Genève, 1948**



*LISTE DES PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillofaciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie

AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrahb rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie

BOUCHENOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUISS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillofaciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique

EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie

BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie

AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgieréparatrice etplastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie- virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOUR Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILLOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie- patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de	ROUKHSI Redouane	Radiologie

	Coordination bio- organique		
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie- mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

**LISTE ARRÊTÉE LE 01/02/2021**



# *Dédicaces*



*Um wirklich glücklich zu sein, muss man  
einen geliebten Menschen, eine Aufgabe und  
eine große Hoffnung haben.*

*Ricarda Huch*

*If one does not know to which port one is  
sailing, no wind is favorable.*

*Lucius Annaeus Seneca*

*A la lumière de mes jours ; A MON ADORABLE MAMAN*  
*Nezha RIAD*

*Je ne trouverai jamais de mots*

*Pour t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour L'amour, la tendresse et surtout pour ta présence dans les moments les plus difficiles.*

*Si j'en suis arrivée là, ce n'est que grâce à toi.*

*Une vie entière ne suffirait à te rendre cet amour et dévotion. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Ce modeste travail paraît bien dérisoire pour traduire une reconnaissance infinie envers une mère aussi merveilleuse dont j'ai la fierté d'être son fils.*

*Longue vie à toi maman. Je t'aime très fort.*

*A MON CHÈRE PÈRE: Kacem BENDAOU*

*Tu as fait de moi ce que je suis et je te dois tout.*

*Tu m'as appris comment affronter la vie, et c'est grâce à ton enseignement des valeurs et du devoir que j'ai pu réussir.*

*En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes grands rêves,*

*Et couronner tes années de sacrifice et d'espoir.*

*Tu es toujours présent dans mon cœur, tu étais et tu resteras mon premier exemple.*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à ton égard.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec des mots. Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé et bonheur. Je t'aime papa.*

*J'espère être l'homme que tu as voulu que je sois.*

*Ce titre de docteur je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.*

### *A mon très cher frère Yahya*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi.*

*Je te remercie énormément et j'espère que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon affection pour toi.*

*Je te dédie toutes mes années d'effort, j'espère avoir été un bon exemple pour toi, tu apprends de mes erreurs et j'apprends des tiennes.*

*Je te souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité. Je suis très fière de toi.*

*Je te dédie ce travail, et te dédie toutes mes années d'effort, j'espère avoir été un bon exemple pour toi, tu apprends de mes erreurs et j'apprends des tiennes.*

*Que Dieu te protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent. Je t'aime énormément.*

### *A ma très chère sœur Salma*

*Nous sommes nés ensemble, et ensemble nous serons pour toujours. Qu'il y ait des espaces dans notre union, et que les vents du ciel dansent entre nous.*

*En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments. Puisse ce travail témoigner de mon attachement et de mon amour.*

***A MA GRAND MERE MATERNELLE***

***Mme Khadija M'hamdi***

*Tu es le soleil de ma famille maternelle, autour de qui tous et toutes s'articulent, tu as un cœur en joyau et a toujours été une source d'affection. Nous t'aimons tous, et pensons toujours à toi. C'est grandement grâce à toi et à tes prières que nous sommes aujourd'hui ce que nous sommes, j'espère que tu es fier de mes parents et de moi.*

*Merci mima pour toutes tes prières. Je t'aime énormément.*

***A toute la famille RIAD et BENDAOU***

***A toutes mes tantes et oncles, Mes cousines et cousins***

***A mes cousins Rayane et Adam***

*Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour vos encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.*

***A Fatima Ezzahra Bouabdelaziz***

*Amie et confidente que tu es, je te dédie ce travail en reconnaissance de ton aide précieuse.*

*MON CHER AMI Hicham ACHBAR.*

*La vie m'a offert comme cadeau ta rencontre, singulier dans ton genre, grâce à toi beaucoup de moments de difficulté ont paru facile. Je te remercie de m'avoir aidé à plusieurs reprises, et d'avoir partagé mes bonheurs et mes malheurs.*

*Je te dédie ce travail et j'espère que notre amitié durera le temps d'une vie.*

*Aux chers accompagnateurs durant ce Marathon :*

*Drs Ayoub MANSOUR, Saloua BAALLA, Achraf BELMOUGHIT, Nouha BAAZIZ, Moad BELLAOUI, Soukaina AIT AISSA, Walid BENAZOUZ*

*Vous avez toujours été un exemple pour moi durant mes études.*

*Merci pour les heures de fous rires, de joie, de folie. Nous avons marché tous ensemble à*

*travers les étapes les plus importantes de nos vies, et c'est une marche qui*

*j'espère ne s'arrêtera jamais. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur,*

*joie, chaleur et vous aide à réaliser vos vœux les plus chers. Que ce travail soit pour vous le témoignage de ma vive reconnaissance.*

*A mes amis et collègues :Drs Abdessamad, Moncef, Sara, Fatim zahra, Ibtissame, Ghada, Radouane, Ayoub*

*Et à tous ceux dont la plume a omis de mentionner*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.*

*A mes amis :*

*Younes, Rida, Hamza, Marouane, Mehdi, Anas*

*Je vous suis profondément reconnaissant pour ce que vous avez fait pour moi. C'est bien grâce à votre soutien et vos ondes positives que j'ai pu me reprendre en main. Une chose est sûre : je ne l'oublierais jamais. Merci.*

*A toute l'équipe du service de néphrologie de l'hôpital*

*ARRAZI CHU Mohamed VI de Marrakech.*

*A tous ceux qui ont contribué de loin ou de près à l'élaboration de ce travail, Avec tous mes remerciements.*

*À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.*

*A Dr Mansoury Ouassim*

*Département de santé publique, médecine communautaire et épidémiologie*

*Service de recherche clinique, CHU de Marrakech*



# *Remerciements*



A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE : PR.

Madame Laouad I

PROFESSEUR ET CHÉF DE SERVICE DE NEPHROLOGIE

Hémodialyse-transplantation rénale

AU CHU MOHAMMED VI de MARRAKECH

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué et serviable dont la présence rassure et la parole apaise. Vos connaissances scientifiques et qualités humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.*

A MON MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THÈSE :

Madame FADILI W

PROFESSEUR AU SERVICE DE NEPHROLOGIE

hémodialyse-transplantation rénale

AU CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH.

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce travail et nous espérons être à la hauteur. Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil très chaleureux. Vous avez sacrifié beaucoup de votre temps pour mener à bout ce travail, nous sommes très reconnaissants des grands efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail. Nous avons eu l'occasion d'apprécier vos qualités humaines, professionnelles et vos qualités d'enseignante qui ont toujours suscité notre admiration. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre fidèle attachement, de notre profonde gratitude et notre haute estime.*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :

Pr. Samlani Z

PROFESSEUR D'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR AU  
SERVICE D'HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE AU CHU  
MOHAMED VI A MARRAKECH

*C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de  
siéger parmi notre honorable jury. Vos compétences  
professionnelles et vos qualités humaines seront pour nous un  
exemple dans l'exercice de la profession. Qu'il soit permis de  
présenter à travers ce travail, le témoignage de mon grand  
respect et de ma profonde considération.*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Pr. Zaoui S

Chef de service de Pharmacologie - Toxicologie  
au CHU MOHAMED VI A MARRAKECH

*Je vous remercie de la spontanéité et de la simplicité avec  
lesquelles vous avez accepté de juger ce travail. Je garderai de  
vous l'image d'un maître dévoué et serviable. Veuillez trouver  
ici le témoignage de mon profond respect et mes remerciements  
les plus sincères.*



# *Liste D'abréviations*



## Liste des abréviations

<b>5-ASA</b>	: Pentasa : Acide 5-Aminosalicyle
<b>6MP</b>	: 6 mercaptopurine
<b>AINS</b>	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>ANCA</b>	: Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles
<b>ASCA</b>	: Anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae
<b>ASP</b>	: Abdomen sans préparation
<b>Aza</b>	: Azathioprine
<b>CDAI</b>	: Crohn's Disease Activity Index
<b>CHU</b>	: Centre hospitalier universitaire
<b>CI</b>	: Colite indéterminée
<b>CKD-Epi</b>	: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive
<b>DFG</b>	: Débit de filtration glomérulaire
<b>DGS</b>	: diarrhée glairo-sanglante
<b>ECBU</b>	: Etude cyto-bactériologique des urines
<b>FOGD</b>	: Fibroscopie oeso-gastroduodénale
<b>GB</b>	: Globules blancs
<b>Hb</b>	: Hémoglobine
<b>HLA</b>	: Antigène Humain Leucocytaire
<b>HP</b>	: Hélicobacter Pylori
<b>HSF</b>	: Hyalinose segmentaire et focale
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle

<b>IgA</b>	: Immunoglobuline A
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle
<b>IR</b>	: Insuffisance rénale
<b>IRA</b>	: Insuffisance rénale aiguë
<b>IRC</b>	: Insuffisance rénale chronique
<b>MBG</b>	: Membrane basale glomérulaire
<b>MC</b>	: Maladie de Crohn
<b>MI</b>	: Membres inférieurs
<b>MICI</b>	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
<b>MRC</b>	: Maladie rénale chronique
<b>MTX</b>	: Méthotrexate
<b>NIT</b>	: Néphrite tubulo-interstitielle
<b>NSE</b>	: Niveau socio-économique
<b>OMI</b>	: Œdèmes des membres inférieurs
<b>PBPM</b>	: Protéine de bas poids moléculaire
<b>PU 24h</b>	: Protéinurie de 24 heures
<b>RCH</b>	: Réctocolite hémorragique
<b>SPA</b>	: Spondylarthrite ankylosante
<b>TNF</b>	: TumorNecrosis Factor
<b>VIC</b>	: Valvule iléo-caecale
<b>VS</b>	: Vitesse de sédimentation



# *Plan*



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>01</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>05</b>
I. Type d'étude.....	06
II. Lieu et durée de l'étude .....	06
1. Lieu de l'étude : .....	06
2. Durée de l'étude : .....	06
II. Population cible : .....	06
1. Critères d'inclusion : .....	06
2. Critères d'exclusion : .....	07
IV. Recueil des données : .....	07
1. Les données sociodémographiques.....	07
2. Les antécédents .....	07
3. Les manifestations intestinales .....	08
4. Les manifestations extra-intestinales .....	08
5. Facteurs de risque d'atteinte rénale : .....	09
V. Analyse statistique : .....	09
VI. Aspects éthiques : .....	09
<b>RESULTATS</b> .....	<b>10</b>
I. Données sociodémographiques .....	11
1. Répartition des cas selon l'âge : .....	11
2. Le sexe : .....	12
3. L'origine géographique : .....	12
4. Le niveau socio-économique : .....	13
5. Couverture sanitaire : .....	13
II. Antécédents.....	14
1. Antécédents personnels.....	14
2. Antécédents familiaux .....	14
III. Manifestations intestinales .....	15
1. Données cliniques des MICI .....	15
2. Résultats biologiques .....	17
3. Résultats endoscopiques .....	18
4. Activité de la MICI .....	20
5. Les données thérapeutiques .....	21
6. Evolution des MICI .....	22
IV. Manifestations extra-intestinales .....	22
1. Manifestations extra-rénales .....	22

2. Les manifestations rénales .....	23
V. Facteurs de risque d'atteinte rénale.....	32
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>34</b>
I. Définition des MICI .....	35
II. Epidémiologie des MICI.....	35
III. Etiopathogénie.....	36
1. Etiopathogénie des MICI .....	36
2. Etiopathogénie des manifestations extra-intestinales .....	39
3. Etiopathogénie des manifestations rénales.....	41
IV. Diagnostic des MICI .....	41
1. Présentation clinique .....	41
2. Caractéristiques biologiques et endoscopiques .....	43
3. Manifestations extra-intestinales .....	44
V. Atteinte rénale au cours des MICI .....	46
1. Les différents types d'atteinte rénale au cours des MICI .....	47
2. Néphrotoxicité de traitement des MICI .....	50
3. Insuffisance rénale au cours des MICI.....	52
4. Les marqueurs d'agression et de dysfonction rénale .....	53
VI. Traitement.....	56
1. Traitement de fond des MICI .....	56
2. Mesures préventives et thérapeutiques de l'atteinte rénale au cours des MICI.....	58
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>60</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>62</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>74</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>81</b>



# *Introduction*



Les maladies inflammatoires Chroniques de l'intestin, en pratique la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, décrites dans la première partie du XX siècle, sont devenues ces 40 dernières années un problème de santé publique dans le monde occidental où le risque cumulé durant la vie d'avoir une MICI est de 0,5 à 1%. [1]

Elles se caractérisent par une atteinte inflammatoire chronique et récidivante de la paroi intestinale chez des sujets souvent jeunes. L'hypothèse étiologique actuelle est celle de maladies multifactorielles complexes, survenant chez des individus génétiquement prédisposés, au cours desquelles une réponse immunitaire muqueuse anormale vis-à-vis de la microflore intestinale survient, déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux.[2,3]

A ce jour, seuls le tabagisme et l'appendicectomie ont été reconnus comme influençant le risque d'apparition des MICI et leur évolution, même si leurs mécanismes d'action restent inconnus [4,5]. La fréquence des formes familiales de MICI ainsi que la concordance dans 50 à 60% pour la maladie de Crohn observée chez les jumeaux homozygotes illustrent par ailleurs l'importance du terrain génétique. [6,7]

C'est en 1996, qu'un criblage large du génome humain identifia un locus possédant une liaison forte avec la maladie de Crohn et dénommé locus IBD1 situé sur le chromosome 16 (16q)[8]. En 2001, trois publications simultanées [8,9] ont décrit le gène CARD15, gène de susceptibilité pour la maladie de Crohn, et alors trois mutations ont été rapportées et impliquées dans la pathogénie de la MC.

Les manifestations extra-intestinales liées à l'immunité dans les MICI dépendent directement de la maladie intestinale, coexistent souvent chez les mêmes patients et ont probablement la même pathogénèse, même si elle n'est pas complètement clarifiée [9].

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) peuvent être réellement considérées comme des maladies systémiques car elles sont souvent associées à des manifestations extra-intestinales, des complications et d'autres troubles auto-immuns. [10]

Les manifestations et complications rénales associées aux maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) ont été bien documentées.

La fréquence de l'atteinte rénale a été estimée entre 6 % et 46 % de tous les patients atteints de MICI.

Les manifestations et complications rénales les plus notables dans les MICI sont la néphrolithiase, la néphrite tubulo-interstitielle, la glomérulonéphrite à IgA et l'amylose rénale secondaire.

Des études ont étudié chacune de ces manifestations rénales séparément et ont déterminé leur fréquence individuelle, leurs facteurs de risque et leur pathogénèse sous-jacente. Les calculs rénaux sont l'une des complications rénales les plus couramment associées aux MICI, favorisées par la malabsorption des graisses en raison de la résection intestinale liée aux MICI.[11]

Bien que la pathologie sous-jacente des atteintes rénales varie, toutes peuvent conduire à une altération de la fonction rénale, qui peut se manifester par une insuffisance rénale aiguë ou chronique.

Il y a également eu plusieurs études qui ont examiné l'insuffisance rénale associée aux médicaments des MICI comme le 5-ASA [12-19].

Cependant, il n'est pas bien clair si la néphrite tubulo-interstitielle résulte de l'utilisation de 5-ASA ou si elle fait partie de la manifestation rénale.

Bien que la littérature suggère que les manifestations rénales sont fréquentes chez les patients atteints d'une MICI, peu d'études ont fourni des données sur la causalité des manifestations rénales dans la survenue d'une insuffisance rénale [20]. En outre, il n'est pas clairement élucidé si les manifestations extra-intestinales rénales provoquent une insuffisance rénale aiguë, ou une perte de fonction plus progressive mais constante qui aboutit à l'insuffisance rénale chronique [21].

## **Atteinte rénale au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**

---

Notre étude avait pour objectif :

De décrire la prévalence de l'atteinte rénale au cours des MICI.

D'étudier la présentation clinico-biologique et le type anatomopathologique de l'atteinte rénale.



# *Patients et Méthodes*



## **I. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique, qui a porté sur une série de 100 patients ayant un tableau clinique de MICI.

## **II. Lieu et durée de l'étude**

### **1. Lieu de l'étude :**

Notre étude a été réalisée au niveau du CHU Mohammed VI-Marrakech, au niveau des services suivants :

- Service de gastro-hépto-entérologie
- Service de Néphrologie – Hémodialyse – Transplantation rénale

### **2. Durée de l'étude :**

L'étude a concerné les patients suivis pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, au centre de consultation MICI, durant une période de 5 ans, de 2016 jusqu'à 2021.

## **III. Population cible :**

### **1. Critères d'inclusion :**

Ont été inclus dans l'étude :

- des patients adultes dont le tableau clinique est évocateur de MICI, suivis au service de gastro-hépto-entérologie au sein de l'hôpital ARRAZI CHU Mohamed VI de Marrakech, et dont la première consultation s'est déroulée entre Janvier 2016 et Mars 2021.
- des patients dont le diagnostic de MICI a été confirmé sur la base de critères cliniques, évolutifs, endoscopiques et histologiques.

## **2. Critères d'exclusion :**

Ont été exclus de cette étude :

- Les patients dont les dossiers médicaux étaient inexploitable.
- Les patients n'ayant pas bénéficié d'exploration biologique et échographique de la fonction rénale.

## **IV. Recueil des données :**

Les données cliniques et paracliniques des patients ont été recueillies à partir des dossiers médicaux l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (Annexe 1).

Après avoir convoquer les patients au service de néphrologie, la recherche de l'atteinte rénale a été faite par l'examen clinique des patients avec mesure de la tension artérielle, la recherche des œdèmes des membres inférieurs, l'évaluation des urines par bandelettes urinaires, le dosage pondéral de la protéinurie de 24h, l'examen du sédiment urinaire par examen cyto bactériologique des urines et l'évaluation de la taille des reins et de la différenciation rénale par une échographie rénale.

### **1. Les données sociodémographiques**

Nous avons évalué l'âge, le sexe, l'origine géographique, le niveau socio-économique et la couverture sanitaire.

### **2. Les antécédents**

Nous avons évalué :

- a) Les antécédents personnels (maladies chroniques, habitudes toxiques, prise médicamenteuse, antécédents chirurgicaux...)
- b) Les antécédents familiaux (MICI, maladie rénale chronique...)

### **3. Les manifestations intestinales**

- a) Les manifestations cliniques : Age du diagnostic de la MICI, Indice de masse corporelle, manifestations digestives révélatrices (DGS, douleur abdominale, syndrome rectal...), présence d'un syndrome de malabsorption au cours de l'évolution.
- b) Les données biologiques : Hémogramme, Bilan inflammatoire (VS, CRP), bilan hépatique, bilan lipidique et ionogramme sanguin.
- c) Les données endoscopiques : Coloscopie, Rectoscopie, FOGD
- d) Evaluation de l'activité de la maladie par : l'indice de Best (CDAI) pour la MC et le score de Lichtiger pour la RCH.
- e) Les données thérapeutiques : Nous avons détaillé les médicaments pris par nos patients tout au long du suivi avec leurs posologies et durées de prescription
  - Médicament : Corticothérapie au long court, 5-ASA local, 5-ASA oral, Azathioprine, Anti-TNF Alpha, Mercaptopurine, Méthotrexate, Ciclosporine....
- f) Evolution : nombre et fréquence des poussées, leur intensité et durée, recours à la chirurgie et rémission.

### **4. Les manifestations extra-intestinales**

- a) Les manifestations extra-rénales : articulaires, ophtalmologiques, cutané muqueuses, périnéales, et les manifestations auto-immunes associées (SPA, Vitiligo, intolérance au Gluten...), etc.
- b) Les manifestations rénales :
  - Données cliniques : tension artérielle, syndrome œdémateux, hématurie macroscopique, colique néphrétique, bandelette urinaire.

- Données paracliniques : urée, créatinine plasmatique, calcul du DFG selon la formule CKD-EPI, dosage pondéral de la protéinurie de 24h, ECBU, échographie rénale, étude anatomopathologique de la ponction-biopsie rénale.

#### **5. Facteurs de risque d'atteinte rénale :**

Une étude analytique par comparaison des patients ayant ou non une atteinte rénale a été réalisée afin de déterminer les facteurs de risque de survenue de manifestations rénales.

#### **V. Analyse statistique :**

L'analyse des données de l'étude a comporté deux étapes :

- Une étape descriptive permettant le calcul des pourcentages, des moyennes et écart-types à l'aide d'un tableau Excel ;
- Une seconde étape dont le but était la comparaison des différentes variables qualitatives (paramètres cliniques, paracliniques et thérapeutiques) grâce au test de khi-deux de Pearson à l'aide du logiciel Epi Info. Une association était considérée comme statistiquement significative devant une valeur  $p < 0.05$ .

#### **VI. Aspects éthiques :**

Le recueil des données sociodémographiques, cliniques et paracliniques a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthique relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.



# *Résultats*

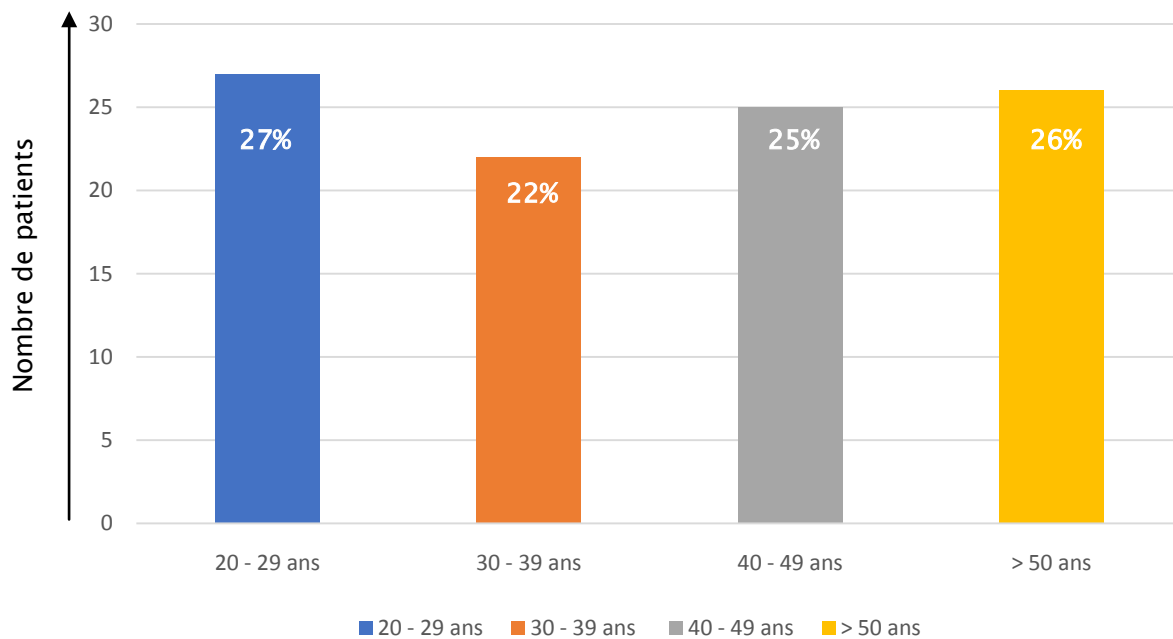


Dans notre série, nous avons colligé 100 patients suivis pour MICI durant la période de notre étude.

## **I. Données sociodémographiques**

### **1. Répartition des cas selon l'âge :**

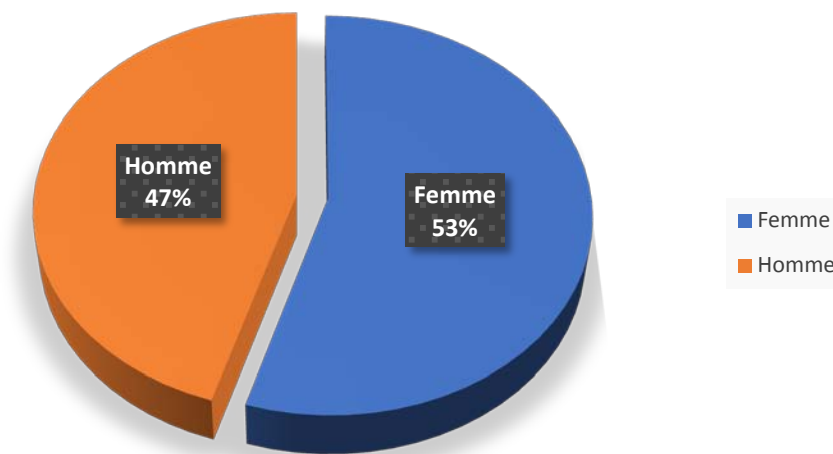
L'âge moyen de nos patients était de 39.58 +/- 12.44 ans avec des extrêmes allant de 20 à 68 ans. Le groupe d'âge le plus fréquent était entre 20 et 29 ans (n=27) (Figure 1).



**Figure1** : Répartition des cas de MICI selon les tranches d'âges

## 2. Le sexe :

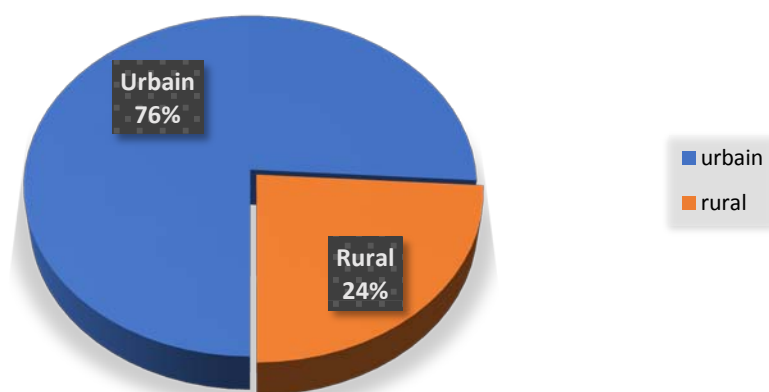
Nous avons noté une légère prédominance féminine avec 53 femmes (53% des cas), et 47 hommes (47 % des cas), soit un sex-ratio (H/F) de 0,88 (Figure2).



**Figure 2 :** Répartition des patients selon le sexe

## 3. L'origine géographique :

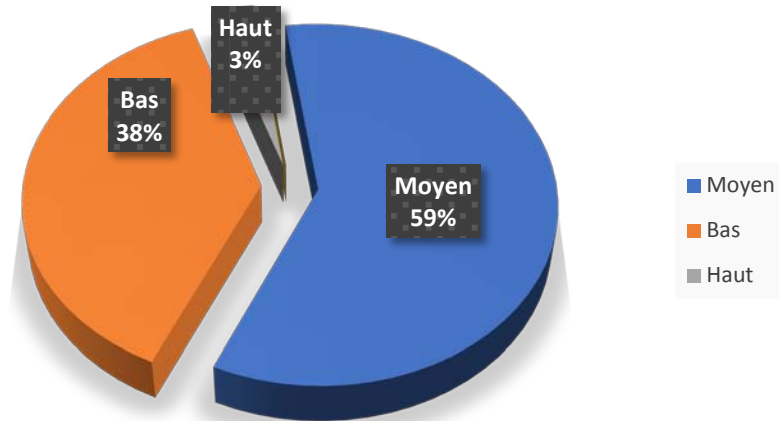
La majorité de nos patients (n=76) provenait du milieu urbain soit 76% des cas (Figure 3).



**Figure 3 :** Répartition des cas selon l'origine géographique

#### 4. Le niveau socio-économique :

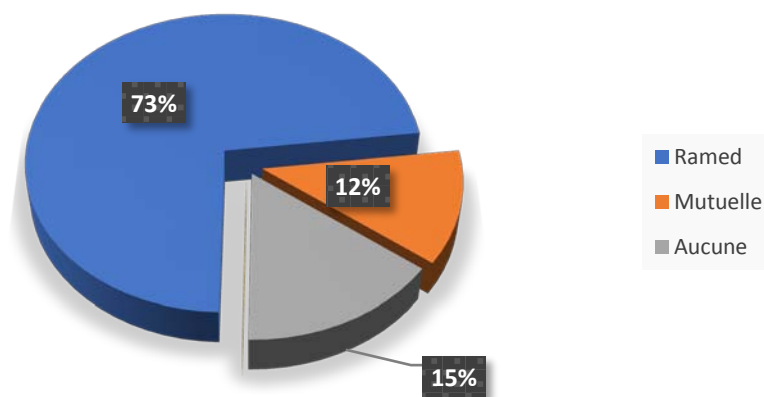
Dans notre étude, 59 patients avaient un NSE moyen (soit 59%), et 38 patients étaient de bas NSE (38%) (Figure 4).



**Figure4 :** Répartition des patients selon le NSE

#### 5. Couverture sanitaire :

La majorité de nos patients (N = 72) soit 72.0% des cas étaient munis d'une couverture sanitaire de type RAMED et 12 patients étaient mutualistes (soit 12.0% des cas). Quinze patients (soit 15% des cas) n'avaient aucune couverture médicale. (Figure 5)



**Figure 5 :** Répartition des patients selon la couverture sanitaire

## **II. Antécédents**

### **1. Antécédents personnels**

#### **a. Habitudes toxiques**

Dans notre série, 9 patients étaient tabagiques chroniques actifs (9%) et 7 patients étaient en sevrage tabagique depuis au moins 5 ans (7%).

Nous avons observé un cas d'éthylisme chronique (1%).

#### **b. Antécédents chirurgicaux**

Sept patients (7% des cas) avaient bénéficié d'une appendicectomie.

#### **c. Antécédents médicaux**

Dans notre série, 6 patients étaient hypertendus sous traitement médicamenteux (soit 6% des cas), 4 patients étaient diabétiques de type 2 sous metformine (4% des cas) et 2 patients ont rapporté des lithiases urinaires dans leurs antécédents (2% des cas).

Une patiente était suivie 10 ans avant le diagnostic de MC, pour un syndrome néphrotique corticodépendant à hyalinose segmentaire et focale traitée au long cours par corticothérapie et actuellement en rémission.

#### **d. Prise médicamenteuse**

Une prise médicamenteuse chronique préalable au diagnostic a été retrouvée chez 6 patients (6% des cas) :

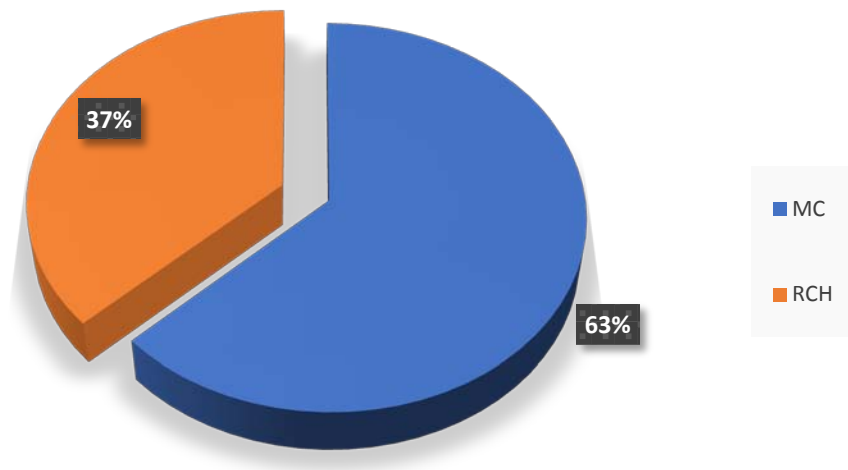
- Antibioprophylaxie prolongée pour des infections urinaires à répétition : 1 cas ;
- Corticothérapie à faible dose au long cours : 2 cas ; un cas atteint de HSF et un cas atteint de maladie cœliaque
- Pentasa pour SPA confirmée : 1 cas ;
- AINS pour des arthralgies inflammatoires : 2 cas.

### **2. Antécédents familiaux**

Dans notre travail, le caractère familial de la MICI a été retrouvé chez 6 patients (6% des cas). Aucun cas n'avait d'antécédents familiaux de maladie rénale.

### III. Manifestations intestinales

Le diagnostic de MICI a été retenu chez 100 patients, dont 63 cas (63%) de MC 37 cas (37%) de RCH (Figure 6).



**Figure 6 : Répartition des cas selon le type de MICI**

#### 1. Données cliniques des MICI

##### a. Age de diagnostic et ancienneté de la maladie

L'âge moyen au moment du diagnostic de MICI était de 35.64 +/- 11.75 ans avec des extrêmes allant de 15 à 64 ans.

L'ancienneté du suivi de la maladie était en moyenne de 3,94 ans avec des extrêmes allant de 3 mois à 20 ans.

##### b. Indice de masse corporel

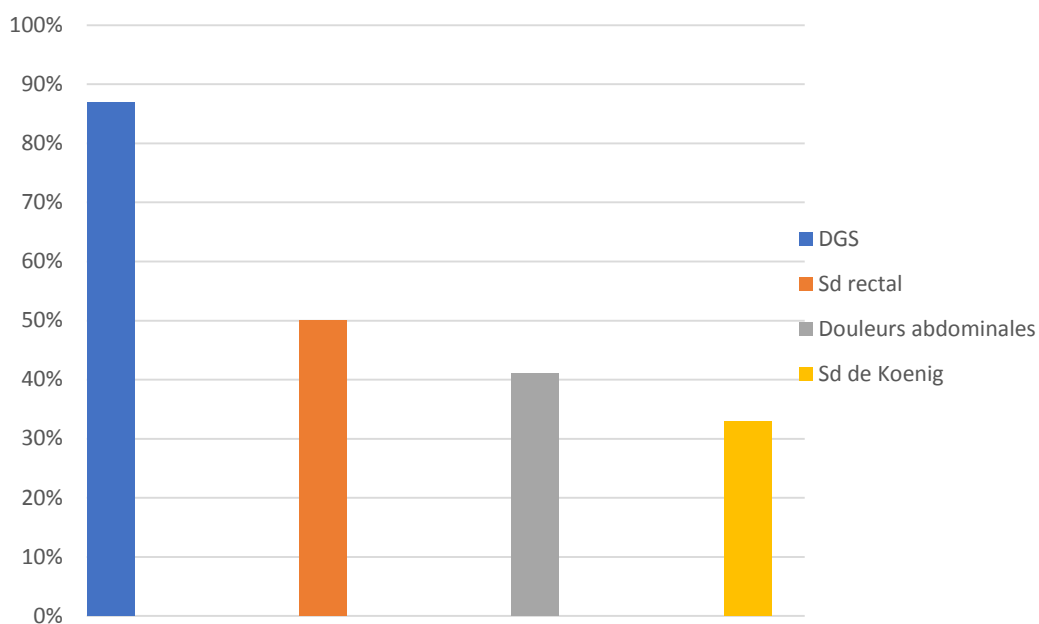
L'indice de masse corporelle moyen de nos patients était de 21,35 +/- 3,07 Kg/m<sup>2</sup>. La majorité de nos patients avaient un IMC entre 18,5 et 25 Kg/m<sup>2</sup>. La répartition de l'IMC de nos patients était la suivante :

- IMC entre 25 et 30 Kg/m<sup>2</sup> : 14 patients(14% des cas)
- IMC 18,5 et 25 Kg/m<sup>2</sup> : 70 patients (70% des cas)
- IMC < 18,5 Kg/m<sup>2</sup> :16 patients (16% des cas).

**c. Symptomatologie digestive initiale**

Les manifestations digestives initiales étaient dominées par (Figure 7) :

- Les diarrhées glairo-sanglantes : 87 patients (87% des cas)
- Le syndrome rectal : 50 patients (50% des cas)
- Les douleurs abdominales chez 41 patients (41% des cas)
- Le syndrome de Koenig : 33 patients (33% des cas)
- Les nausées et vomissements : 5 patients (5% des cas)
- Un syndrome sub-occlusif : 3 patients (3% des cas)
- Une constipation chronique : 1 patient (1% des cas).



**Figure7 :Pourcentage des principaux signes digestifs retrouvés chez nos patients**

**d. Syndrome de mal absorption**

Dans notre série, 8% des cas ont présenté, au cours de l'évolution de leur maladie, un syndrome de mal absorption.

**e. Manifestations ano-périnéales**

Les manifestations ano-périnéales n'ont été retrouvées que chez 29% de nos patients avec MC.

Ces anomalies étaient parfois associées chez le même patient. Elles étaient représentées par :

- Des abcès : 2 patients (2% des cas)
- Des fistules : 16 patients (16% des cas)
- Des fissures : 14 patients (14% des cas)
- Des marisques : 9 patients (9% des cas)

**2. Résultats biologiques**

**a. Hémogramme**

L'hémoglobine moyenne de nos patients était de 12,86 +/- 5,86 g/dL et 34 patients (soit 34% des cas) présentaient une anémie hypochrome microcytaire.

Une hyperleucocytose a été notée chez 11 de nos patients (11% des cas)

Le reste de l'hémogramme était normal chez tous nos patients.

**b. Syndrome inflammatoire**

Dans notre série, le syndrome inflammatoire était présent chez 20 patients (20%) avec une élévation isolée de la CRP chez 7 patients (7% des cas), une élévation isolée de la VS chez 11 patients (11% des cas) et une élévation des deux chez 2 patients (2% des cas).

**c. Résultats immunologiques**

La recherche des ANCA par IFI a été réalisée chez 17 de nos patients, et a objectivé la présence de p-ANCA chez 3 cas et de c-ANCA chez 2 cas .

La recherche des ASCA par immunodot et ELISA a été réalisée chez 18 patients, et a permis de mettre en évidence des ASCA de type IgA chez 8 patients et de type IgG chez 7 patients.

### **3. Résultats endoscopiques**

Une exploration endoscopique digestive basse a été réalisée chez tous nos patients et 21 patients ont bénéficié d'une exploration endoscopique haute.

La biopsie colo - rectale était en faveur de la maladie de Crohn chez 63 cas (63% des cas) et de la rectocolite hémorragique chez 37 patients (37% des cas).

Quatre de nos patients (4 cas de RCH) ont présenté des signes de gravité endoscopiques à type de muqueuse érythémateuse fragile saignant facilement au contact de l'endoscope, de décollements muqueux ou des ulcérations profondes en puits.

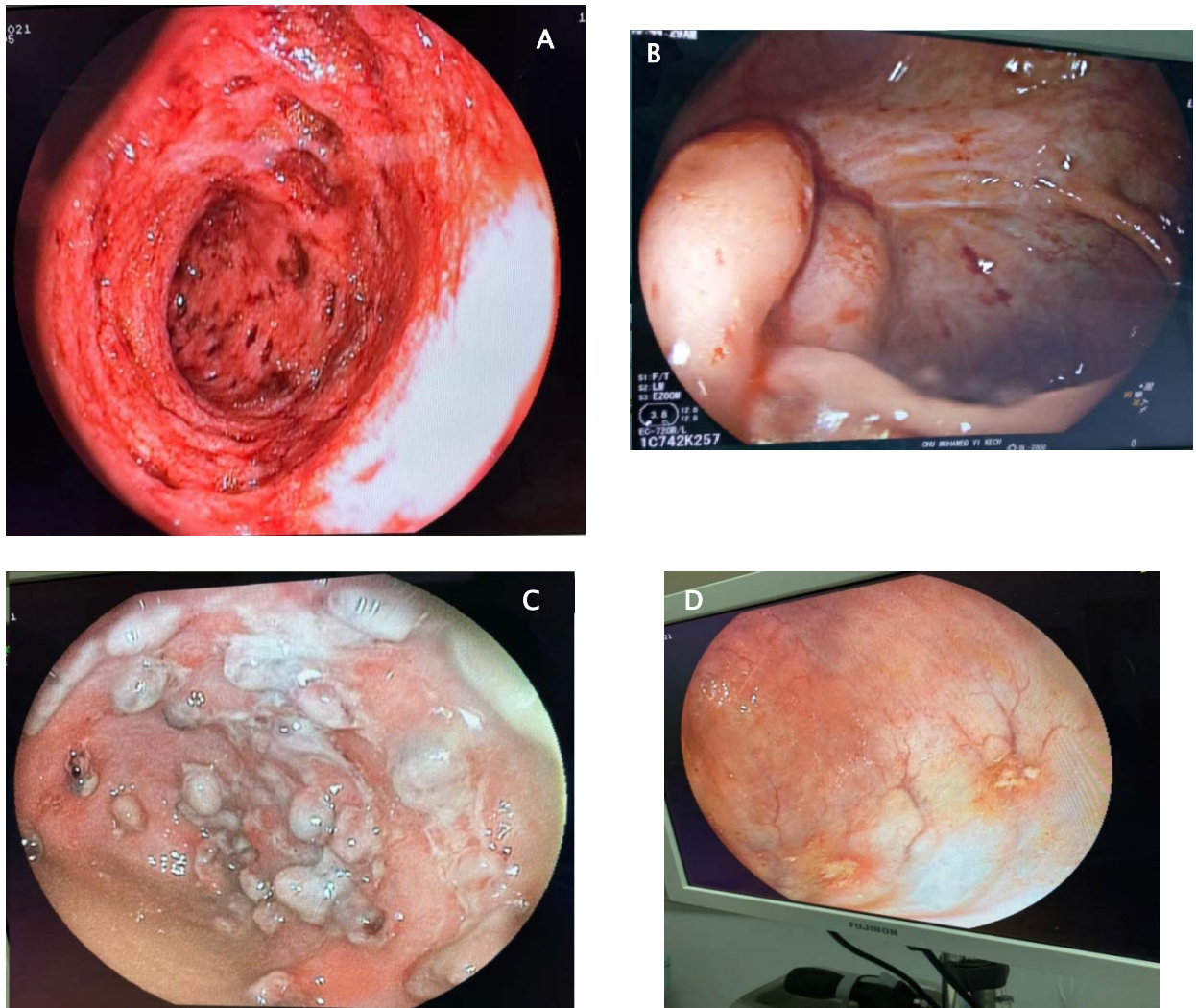
L'exploration endoscopique du colon était normale chez 9 patients présentant une MC.

Aucun processus tumoral intraluminal n'a été visualisé au cours de ces examens.

Les différents aspects macroscopiques de la muqueuse colique chez nos patients sont résumés dans le tableau I.

**Tableau I:Aspects macroscopiques de la muqueuse colique chez nos les patients**

<b>Aspect coloscopique macroscopique</b>	<b>Nombre de patients (%)</b>
Aspect boursoufflé de la VIC	16 patients (16%)
Muqueuse érythémateuse avec ulcérations aphtoïdes, pseudopolypes et intervalle de muqueuse saine	56 patients (56%)
Muqueuse érythémateuse avec ulcérations aphtoïdes, pseudopolypes sans intervalle de muqueuse saine	28 patients (28%)
Signes de gravité endoscopiques	4 patients (4%)
Sténose franchissable ou infranchissable	13 patients (13%)



**Figure 8 : Différents aspects endoscopiques chez nos patients**

**A) Coloscopie gauche chez une patiente atteinte de RCH, présence de signes de gravité endoscopiques**

**B) Coloscopie totale chez un cas de maladie de Crohn, aspect boursoufflé de la valvule iléo-caecale**

**C) Muqueuse érythémateuse avec pseudopolypes cadrant avec une RCH**

**D) coloscopie totale chez un cas de MC montrant des ulcérations aphtoïdes sur muqueuse érythémateuse**

## Atteinte rénale au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

La fibroscopie digestive haute a objectivé une gastrite ou pangastrite inflammatoire chronique chez 21 patients avec présence d'une infection à Helicobacter Pylori chez 17 d'entre eux et d'une duodénite inflammatoire chronique chez 15 d'entre eux.

La topographie lésionnelle de l'étendue des lésions de la MC et la RCH est résumée dans le tableau II :

**Tableau II: Topographie lésionnelle chez nos patients**

MICI	Localisation	Nombre de cas (%)
M C	Iléale	1 (1,58%)
	Iléo-colite	42 (66,6%)
	Colite	15 (23,8%)
	Colite et périnéale	5 (7,9%)
RCH	Rectite	16 (49,24%)
	Recto-sigmoïdite	2 (5,4%)
	Colite gauche	3 (8,1%)
	Pancolite	16 (43,24%)

#### **4. Activité de la MICI**

L'évaluation de la gravité au moment du diagnostic de la MC, évaluée par l'indice de Best (CDAI) (Annexe 2), a montré :

- Un CDAI inférieur à 150 (maladie quiescente) dans 34 cas (34%) ;
- Un CDAI compris entre 150 et 450 (maladie active) dans 29 cas (29%) ;
- Un CDAI supérieur à 450 (maladie sévère), non observé chez nos patients.

L'évaluation de la gravité au moment du diagnostic de la RCH, évaluée par le score de Lichtiger (Truelove et Witts modifié) (Annexe 3), a montré :

- Un score supérieur à 12 (colite grave) dans 3 cas (3%) ;

- Un score compris entre 10 et 12 (poussée sévère) dans 12 cas (12%) ;
- Et un score inférieur à 10 (poussée non sévère) dans 22 cas (22%).

## **5. Les données thérapeutiques**

### **a. Traitement de fond**

La Pentasa orale et l'Azathioprine étaient les principaux médicaments de fond prescrits chez nos patients, dans 77% et 69% des cas respectivement.

Les médicaments pris par nos patients tout au long de leur suivi sont résumés dans le tableau III :

**Tableau III: Traitements médicamenteux chez notre série de patient**

<b>Médicaments</b>	<b>Nombre de patients ( % )</b>
Corticothérapie au long cours	45 patients (45%)
Pentasa local	30 patients (30%)
Pentasa oral	77 patients (77%)
Azathioprine	69 patients (69%)
Anti TNF alpha	8 patients (8%)
6MP	18 patients (18%)
Méthotrexate	9 patients (9%)

### **b. Interventions chirurgicales**

Le traitement chirurgical dans notre série a consisté en la réalisation de gestes de résection intestinale ou de colectomie, avec ou sans recours aux stomies digestives.

Nous avons recensé :

- Une résection intestinale à type de résection iléo-caecale chez 23 patients (23% des cas) dont 2 cas de colostomie pendant 5 à 10 mois.

- Une colectomie chez 5 patients (5% des cas) dont 3 cas de colectomie subtotal et double stomie pendant 5 à 10 mois et 2 cas d'hémi-colectomie droite.

## **6. Evolution des MICI**

Nous avons évalué le nombre total des poussées survenues au cours de l'évolution totale de la maladie pour chaque patient.

Nous avons recensé un nombre moyen de poussées de 3 +/- 1,97 avec des extrêmes allant de 0 à 10 poussées entrecoupées de périodes de rémission.

Quinze patients (15% des cas) n'ont présenté aucune poussée jusqu'au moment de l'étude.

La durée moyenne des poussées était de 3,79 +/- 1,54 semaines avec des extrêmes allant de 1 à 8 semaines.

## **IV. Manifestations extra-intestinales**

### **1. Manifestations extra-rénales**

Les manifestations extra-rénales étaient dominées par les signes articulaires et cutanéomuqueux.

Les différents symptômes observés ont été :

- Les arthralgies : 48 patients (48% des cas)
- Les signes cutanés : 8 patients (8% des cas)
  - Erythème noueux : 3 patients
  - Pyoderma Gangrenosum : 2 patients
  - Vitiligo : 2 patients
  - Aphose buccale : 1 patient

- Alopécie du cuir chevelu : 1 patient
- Phénomène de Raynaud : 1 patient
- Les manifestations ophtalmologiques : 2 patients
  - Uvéite : 2 patients
- Les manifestations auto-immunes : 16 patients (16% des cas)
  - SPA : 10 patients
  - Thyroïdite auto-immune : 1 patiente
  - Maladie cœliaque : 2 patients
- Les manifestations hépato-biliaires : 1 patient (1% des cas)
  - Cholangite sclérosante primitive : 1 patient
- Les manifestations pancréatiques : 1 patient (1% des cas)
  - Pancréatite aiguë alithiasique : 1 patient
- Les manifestations métaboliques : 2 patients (2% des cas)
  - Ostéopénie : 2 patients

## **2. Les manifestations rénales**

### **a. Les données cliniques**

Nous avons recherché, sur le plan clinique, la présence de stigmates d'une atteinte rénale :

Antécédents :

- Œdèmes à répétition de résolution spontanée des deux membres inférieurs : 7 patients
- Un état d'anasarque : 1 patient

- Coliques néphrétiques : 2 patients
- Hématurie macroscopique : aucun patient

Examen clinique :

- Œdèmes des membres inférieurs : 1 patient
- Hypertension artérielle (définie par une TA  $\geq$  140/90 mmHg) : 10 patients dont 5 patients étaient suivis pour HTA chronique.

La pression artérielle moyenne était de 123,6 +/- 13,24 mmHg pour la systolique et de 74,6 +/- 8,26 mmHg pour la diastolique.

L'examen à la bandelette urinaire a montré :

- Une protéinurie positive de l'ordre de traces chez 11 patients (11% des cas)
- Une protéinurie positive de l'ordre d'une à 3 croix chez 2 patients (2% des cas)
- Une hématurie microscopique chez 7 patients (7% des cas)
- Une leucocyturie, nitrites positifs : aucun patient

**b. Données biologiques**

**2.1. Bilans urinaires**

Le dosage pondéral de la protéinurie de 24h a été réalisé chez 13 patients et était négatif chez 11 patients. Deux patients ont présenté une protéinurie positive : Un patient avec une protéinurie de 0,4 recontrôlée à 0,8g/j et un second patient avec une protéinurie néphrotique de l'ordre de 11g/j.

L'examen du sédiment urinaire par examen cyto bactériologique des urines a été réalisé chez 13 patients et a révélé la présence d'une hématurie microscopique en moyenne de 25.000 éléments/mm<sup>3</sup> chez 4 patients. Une infection urinaire a été diagnostiquée chez une patiente.

**2.2. Bilans sanguins**

Le taux sérique moyen de l'urée était de 0,26 +/- 0,13 g/l avec des extrêmes allant de 0,1 à 0,9 g/l.

Le taux sérique moyen de la créatinine était de 7,18 +/- 2,18 mg/l avec des extrêmes allant de 2,3 à 12 mg/l.

Le calcul du DFG par la formule CKD-Epi a montré une valeur moyenne de 110,76 +/- 22,58 ml/min/1,73m<sup>2</sup> avec des extrêmes allant de 66,38 à 170,98 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

L'ajustement du DFG (calculé par la formule CKD-Epi) à la surface corporelle a montré une DFG réel moyen de 106,83 +/- 23,81 avec des extrêmes allant de 60,16 à 167,79 ml/min.

La répartition des patients selon le DFG réel a montré que 78 patients (soit 78% des cas) avaient un DFG  $\geq$  90 ml/min dont 8 patients avaient un DFG  $\geq$  140 ml/min (c'est-à-dire en hyperfiltration glomérulaire) et 22 patients avaient un DFG entre 60 et 90 ml/min (soit 22% des cas) (Tableau IV).

**Tableau IV : Répartition des groupes DFG chez nos patients**

Groupes DFG	$\geq 140$	90 - 139	60 - 89
Nombre de cas (%)	8 (8%)	70 (70%)	22 (22%)

**c. Les données échographiques**

L'évaluation morphologique des reins a été réalisée chez tous nos patients. Parmi eux, 15 patients avaient des reins moyennement différenciés. Tous les autres patients avaient une échogénicité rénale normale.

La taille moyenne du rein droit de nos patients était de 9,99 +/- 2,18 cm et du rein gauche était de 10,02 +/- 0,9 cm.

Un total de 41 patients avait des reins de taille < 10 cm (soit 41% des cas).

On n'a pas noté de corrélation entre le débit de filtration glomérulaire et la taille rénale (Tableau V).

**Tableau V : Répartition du DFG selon la taille rénale**

Taille rénale \ Groupe DFG	≥ 140	90 – 139	60 – 89	p
< 10 cm	3 (7,3%)	25 (61%)	13 (31,7%)	0,104
≥ 10 cm	5 (8,5%)	45 (76,3%)	9 (15,3%)	

Donc, on peut conclure que 41% de nos patients avaient une maladie rénale chronique dont 28 patients étaient au stade 1 de la MRC et 13 patients au stade 2 de la MRC.

**d. Les données histologiques**

L'atteinte glomérulaire a été retrouvée chez 2 patients soit 2% des cas, et dont la ponction-biopsie rénale a révélé un cas de néphropathie à IgA et un cas d'amylose rénale de type AA.

• Néphropathie à IgA :

Patient de 47 ans, d'origine ethnique méditerranéenne, présentant des antécédents de maladie de Crohn prouvée par biopsie depuis 8 ans et traité actuellement par Pentasa a été recruté à notre étude au service de néphrologie au CHU Mohamed VI. Il ne présentait aucun signe d'appel en faveur d'atteinte rénale lors du suivi régulier par le service de gastro-entérologie.

Le diagnostic de la maladie de Crohn a été établi depuis 2013. Les résultats de la coloscopie ont montré une colite active avec des ulcères aphteux et une implication segmentaire du côlon, avec des zones de muqueuse d'apparence normale adjacentes à une muqueuse enflammée, alors que l'intestin grêle n'était pas affecté.

Depuis le diagnostic et jusqu'en mai 2021, la maladie a présenté quatre poussées symptomatiques, qui ont bien répondu au traitement à la méthylprednisolone orale quotidienne (40mg/jr) dont la dose a été progressivement réduite par la suite, et de Pentasa 3 g/jour.

En novembre 2019, il a connu une exacerbation clinique avec fièvre, douleurs abdominales et diarrhée non sanglante. Une nouvelle coloscopie a révélé des résultats compatibles avec une maladie de Crohn active.

En dehors de la maladie inflammatoire de l'intestin, le patient n'avait pas d'antécédents médicaux significatifs et son seul médicament lors de la consultation en néphrologie était la Pentasa orale à une dose quotidienne de 3g. Il n'avait pas d'antécédents d'abus de drogues ou d'alcool.

Lors de son admission, il était normotendu (130/80 mmHg) et apyrétique. Il n'a été rapporté d'hématurie macroscopique ni d'infection des voies respiratoires supérieures. Il avait des antécédents d'allergies des voies respiratoires supérieures. L'examen physique était sans particularité.

Les antécédents familiaux ont révélé un père souffrant d'un diabète sucré traité par régime alimentaire.

L'échographie rénale a montré des reins de taille normale avec des contours réguliers et aucun signe d'obstruction.

Les données de laboratoire ont montré un taux d'hémoglobine à 13,7 g/dL, une numération plaquettaire à 333 103/L, un taux de globules blancs de 10 103/L avec 72,1% de neutrophiles, 18,7% de lymphocytes, 6,8 % de monocytes et 0,5 % d'éosinophiles. Créatinine sérique (Cr) était de 8,4 mg/L et l'urée sanguin de 0,46 mg/L. L'albumine sérique et les taux d'électrolytes étaient normaux.

L'analyse d'urine à l'époque a révélé une protéinurie 2+. La culture d'urine n'a révélé aucune croissance. La mesure des urines sur 24 heures a révélé une protéinurie de 0,4 g/24h. Le taux de filtration glomérulaire (GFR) selon l'équation CKD-Epi (Chronic Renal Disease Epidemiology) était de 105 ml/min.

L'électrophorèse des protéines sériques a montré une augmentation des alpha1 et bêta2 globulines sans pic, de même qu'une diminution des gamma globulines. L'immunoélectrophorèse urinaire a confirmé la présence d'une protéinurie non sélective et a exclu tout composant monoclonal.

Le diagnostic de travail à l'époque était une néphrite tubulo-interstitielle due à un traitement antérieur aux salicylates ou à une néphropathie à IgA. Entre-temps, la maladie intestinale a bien répondu à un court traitement aux stéroïdes.

Une biopsie percutanée du rein gauche a été réalisée et 13 glomérules ont été trouvés dans l'échantillon de biopsie, dont 3 (42,8 %) sont en pain à cacheter, un glomérule montre des lésions de glomérulonéphrite proliférative avec expansion fibreuse et cellulaire mésangiale. Dans le reste, la microscopie optique a révélé une discrète prolifération mésangiale avec fibrose modérée des axes mésangiaux. Les tubes montrent une atrophie autour de 15% avec des cylindres pseudo-colloïdes. La fibrose interstitielle est à 20%. Le Rouge Congo est négatif.

L'examen par immunofluorescence a porté sur 3 à 5 glomérules dans chaque section, qui présentaient une coloration granulaire modérée (++) des IgA et C3 dans en pariéto-mésangial.

Une coloration modérée (++) a été détectée pour les IgA et une coloration minime pour la chaîne légère Lambda. Les sites sus-mentionnés de la microscopie optique et de l'examen par l'immunofluorescence étaient cohérents avec le diagnostic de néphropathie à IgA avec signe de chronicité faible.

Le suivi de la biopsie s'est déroulé sans complication et le patient est sorti de l'hôpital en bon état clinique, normotendu (110-120/70-80 mmHg) avec un sérum créatinine à 8,4 mg/L et une protéinurie stable à 0,80 g/24 heures. Des acides gras polyinsaturés oméga-3 à une dose quotidienne de 3 g, un régime pauvre en protéines et en sel ont été prescrits.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ont été évités en raison de la présence non significative de protéines. Lors de la dernière visite de suivi, 2 mois après la présentation initiale, le patient était toujours asymptomatique, avec une tension artérielle

normale, une protéinurie constante de 0,80 g/24 h, une fonction rénale stable avec une créatinine sérique à 8,2 mg/L, et un DFG à 103 ml/min.

- Amylose rénale AA :

Le patient était un homme de 21 ans. A 19 ans, il a présenté des douleurs abdominales, des nausées et une constipation alternant avec des périodes de diarrhée aiguë. À 20 ans, il a présenté une protéinurie (3+ par la méthode de la bandelette réactive) qui était associée à une hypoalbuminémie (albumine : 34 mg/l). Un an plus tard, il s'est plaint d'une perte de poids de 5 kg, de faiblesse, de diarrhée, d'anorexie, fièvre de bas grade et d'épisodes de douleur dans le quadrant inférieur droit de l'abdomen. La maladie de Crohn a été identifiée par l'examen histopathologique des échantillons de tissus obtenus lors de la coloscopie. Le patient n'avait pas d'antécédents familiaux de MICI ou d'amylose systémique. Par la suite, il a reçu un traitement corticostéroïdes (10–20 mg/jour) et de Pentasa (1500–2000 mg/jour).

Les examens de laboratoire de Juillet 2020 ont montré une protéinurie (6,27g/jour) et une hypoalbuminémie (albumine 16g/l). Il y avait une urée correcte (0,15g/l), créatinine sérique correcte (6,8 mg/l) et protéinurie (3+ par la méthode de la bandelette réactive).

En Septembre 2020, âgé de 20 ans, il était hypertendu (pression artérielle 150/70 mmHg). Un syndrome œdémateux généralisé fait d'œdèmes des membres inférieurs arrivant jusqu'à la cuisse et hydrocèle avaient été identifiés dans le service de néphrologie lors de l'évaluation des plaintes, une fréquence de la miction 2–3 fois par nuit, faiblesse et fatigue.

D'après les résultats de laboratoire, il présentait une protéinurie marquée (11g/jour), une hypoalbuminémie (11 g/l) et une insuffisance rénale modérée (DFG à 56 ml/min).

A l'admission, on a noté qu'il était pâle, avec une Hb 10,7 g/dl. Aucun anticorps antinucléaire ou anticorps cytoplasmique anti-neutrophile ANCA n'a été détecté par d'autres tests de laboratoire. Le composant du complément était normal.

L'échographie rénale avec Doppler a montré des reins de taille normale, sans signe d'obstruction, d'anomalie structurelle ou d'anomalie réno-vasculaire. Augmentation bilatérale diffuse de l'échogénicité a été identifiée.

Une biopsie rénale a été réalisée en Septembre 2020 et 13 glomérules ont été trouvés dans l'échantillon de biopsie, dont 4 (30,7 %) sont en pain à cacheter.

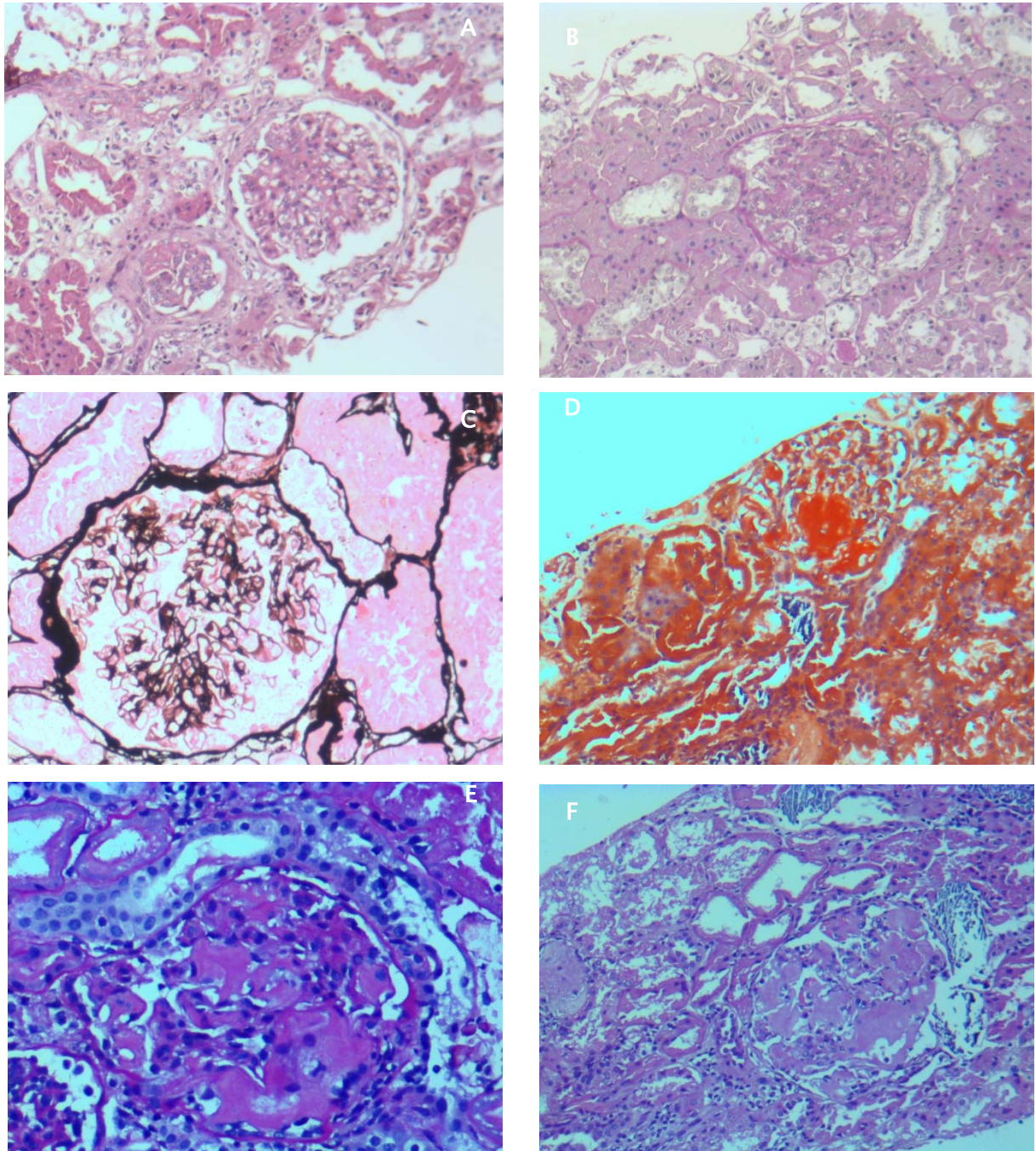
L'examen histopathologique d'un échantillon de biopsie rénale percutanée a démontré que des dépôts amyloïdes mésangiaux et pariétaux sous forme de dépôts éosinophiles prenant le PAS. Les dépôts étaient Rouge Congo positif avec un aspect « vert pomme » en lumière polarisée. Ces dépôts sont retrouvés aussi au niveau des parois des artérioles et des artères de l'interstitium.

L'interstitium montre des vaisseaux à paroi épaisse hyaline avec fibrose de 15% et un infiltrat inflammatoire chronique discret lympho-plasmocytaire. Les tubes sont d'aspect histologique conservé avec une atrophie tubulaire de 20%.

L'immunofluorescence directe sur le prélèvement était positive. Les dépôts sont marqués par les anti-IgG, Kappa et faiblement Lambda.

Les résultats globaux étaient cohérents avec un diagnostic d'amylose rénale AA.

Initialement, le patient a été traité avec de la mésalazine Pentasa (1500 mg/jour) et de la colchicine (1-2 mg/jour). Deux mois plus tard, lors d'une rechute intestinale de la maladie de Crohn, le taux de créatinine sérique du patient a augmenté (créatinine 127,9 mg/l). Le traitement a été modifié avec des stéroïdes intraveineux (1 mg/kg par 24 heures) pour induire une rémission, associés à du métronidazole et du ciprofloxacine. L'hémodialyse a été initiée en raison de symptômes urémiques et un cathéter jugulaire a été utilisé. Le patient est décédé en Mars 2021 suite aux complications rénales.



**Figure 9 : Aspects histologiques chez nos patients**

- A) Glomérule atrophique et prolifération mésangiale avec épaissement de la membrane de Bowman chez un patient avec néphropathie à IgA
- B) Néphropathie à IgA en coloration PAS : accentuation des axes mésangiaux
- C) Néphropathie à IgA en coloration réticuline : épaissement des axes mésangiaux
- D) Glomérule atrophique avec dépôts amyloïdes : coloration HE
- E) Amylose rénale en coloration PAS

## V. Facteurs de risque d'atteinte rénale

La comparaison des patients ayant ou non une maladie rénale chronique a révélé que seule une fréquence élevée de rechutes de la MICI (nombre rechutes  $\geq 6$ ) était significativement associée au risque de développer une atteinte rénale ( $p=0,02$ ). (Tableau VI)

Tableau VI: Comparaison des paramètres des patients ayant ou non une MRC

Paramètres	Présence d'une MRC (N=41)	Absence de MRC (N=59)	p
<b>Age (moy +/- ET)</b>	37,83 +/- 12,71	40,80 +/- 12,21	0,243
<b>Sexe masculin</b>	15 (36,6%)	32 (54,2%)	0,082
HTA (%)	3 (7,3%)	3 (5,1%)	0,646
Diabète (%)	3 (7,3%)	1 (1,7%)	0,160
Lithiase (%)	1 (2,4%)	1 (1,7%)	0,795
Appendicectomie (%)	3 (7,3%)	4 (6,8%)	0,918
Tabagisme (%)	5 (12,2%)	4 (6,8%)	0,354
Prise d'AINS (%)	1 (2,4%)	1 (1,7%)	0,795
<b>Age du diagnostic (moy +/- ET)</b>	33,95 +/- 11,66	36,81 +/- 11,77	0,233
<b>Ancienneté de la MICI</b>	3,9 +/- 3,41	3,83 +/- 2,61	0,905
<b>Type de MICI</b>			0,701
MC	28 (68,3%)	35 (59,3%)	
RCH	13 (31,7%)	24 (40,7%)	
<b>Sd de malabsorption</b>	5 (12,2%)	3 (5,1%)	0,2
<b>Résection intestinale</b>	4 (9,8%)	3 (5,1%)	0,370
<b>Signes de gravité endoscopiques</b>	1 (2,5%)	3 (5,1%)	0,524
<b>Sd inflammatoire</b>	8 (19,5%)	12 (20,3%)	0,919
<b>Présence d'autres manifestations extra- intestinales</b>	14 (34,1%)	18 (30,5%)	0,701
<b>Type de traitement :</b>			
Pentasa	34 (85%)	46 (78%)	0,383
Azathioprine	28 (68,3%)	41 (69,5%)	0,899
Anti-TNF	4 (9,8%)	4 (6,8%)	0,591
6 mercaptopurine	10 (24,4%)	8 (13,6%)	0,166
Méthotrexate	6 (14,6%)	3 (5,1%)	0,102
Ciclosporine	1 (2,4%)	5 (8,5%)	0,214
<b>Activité de la MICI</b>			
• <b>MC :</b>			0,469
Quiescente	13 (46,4%)	20 (55,6%)	
Active	15 (53,6%)	16 (44,4%)	
• <b>RCH :</b>			0,401
Non sévère	7 (53,8%)	14 (60,9%)	
Sévère	3 (23,1%)	7 (30,4%)	
Grave		2 (8,7%)	
<b>Nombre total de rechutes</b>			0,020
0	2 (49%)	13 (22%)	
<6	29 (70,7%)	40 (67,8%)	
≥6	10 (24,4%)	6 (10,2%)	



## *Discussion*



## **I. Définition des MICI**

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des maladies chroniques liées à des mécanismes immuns. Les deux principales catégories de cette affection sont représentées par la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. [28]

Le facteur déclenchant et le mécanisme étiopathologique exact sous-jacents des MICI ne sont pas entièrement élucidés. Cependant, il est évident que cette pathogénie est médiée par une anomalie de la fonction des cellules lymphocytaires de type T chez des patients génétiquement prédisposés. [28]

L'atteinte d'autres organes, en plus des manifestations intestinales, est observée aussi bien au cours de la maladie de Crohn que de la rectocolite hémorragique. [28]

## **II. Epidémiologie des MICI**

L'incidence globale des MICI, incluant la maladie de Crohn et la RCH, a nettement augmenté ces 2 dernières décennies. [22]

Cette affection est devenue un problème de santé publique du fait de son caractère chronique, son caractère progressif et le coût élevé de son traitement. [23]

Les MICI ont été traditionnellement considérées comme une pathologie de l'occident mais les données actuelles des dix dernières années décrivent une augmentation de l'incidence dans les pays nouvellement industrialisés en Asie telles que la Chine et l'Inde. [22]

L'incidence des MICI varie considérablement selon les zones géographiques. La plupart des études proviennent de l'Europe et des États-Unis. [23]

En Europe, l'incidence varie entre 1,5 et 9,8 cas pour 100.000 personnes par an pour la RCH et entre 0,7 et 9,8 cas pour 100.000 personnes par an pour la MC ; la prévalence varie entre 21,4 et 243 cas pour 100.000 personnes pour la RCH et entre 8,3 et 214 cas pour 100.000 personnes pour la MC. [23]

Aux États-Unis, les taux d'incidence varient entre 2,2 et 14,3 cas pour 100.000 personnes par an pour la RCH et entre 3,1 et 14,6 pour 100.000 personnes par an pour la MC ; la prévalence varie entre 37 et 246 pour 100.000 personnes pour la RCH et entre 26 et 199 cas pour 100.000 personnes pour la MC.

Dans les pays de l'Europe de l'Ouest et les États-Unis, l'âge médian de survenue des MICI est de 31–34 ans. [24;25] Le pic d'incidence aussi bien de la MC que de la RCH, se situe entre 20 et 30 ans avec un second pic entre 60 et 79 ans pour la RCH.

Une distribution similaire a été observée en Asie avec un âge moyen de diagnostic de 34 ans et 42 ans pour la MC et la RCH respectivement. [26,27]

Dans notre étude, l'âge moyen du diagnostic était de 39,58 +/- 12,44 ans et le groupe d'âge le plus fréquent était entre 20 et 29 ans.

L'incidence globale des MICI en Europe et aux États-Unis semble indépendante du sexe avec un sex-ratio Homme/Femme de 1,1 pour la RCH et de 1,1 à 1,8 pour la MC.

Dans notre étude, nous avons noté une légère prédominance féminine globale avec un sex-ratio (H/F) de 0,88. Cependant, l'évaluation des sous-groupes a montré que 33 patients ayant une MC étaient de sexe masculin (52,3% des cas) avec un sex-ratio de H/F de 1,1.

### **III. Etiopathogénie**

#### **1. Etiopathogénie des MICI**

Les MICI sont actuellement considérées comme une réponse immunitaire inappropriée à la flore microbienne endogène de l'intestin, avec ou sans composant d'auto-immunité. Une hypothèse consensuelle est que, chez les individus génétiquement prédisposés, des facteurs exogènes (la composition de la flore intestinale normale) et des facteurs exogènes (la fonction de barrière des cellules épithéliales intestinales, la fonction immunitaire innée et adaptative) entrent en interaction pour provoquer un état chronique de dysrégulation de la fonction muqueuse

immunitaire, laquelle est de plus modifiée par des facteurs environnementaux spécifiques (comme le tabagisme et les pathogènes intestinaux) . [28]

**a. Bases génétiques des MICI**

Les MICI sont des maladies poly-génétiques qui donnent lieu à de multiples sous-groupes cliniques au sein de la RCH et de la MC. Un grand nombre d'études génétiques ont permis d'identifier environ 100 loci associés à la maladie, situés sur différents chromosomes. [28]

Environ un tiers de ces facteurs de risque génétiques est commun pour la MC et la RCH, ce qui explique le chevauchement de l'immunopathogénèse et consécutivement les observations épidémiologiques des deux maladies dans les mêmes familles et les similitudes de la réponse au traitement. [29,30]

Les facteurs génétiques identifiés jusqu'à présent et reconnus pour avoir un lien avec les MICI ont souligné l'importance de plusieurs mécanismes [28]:

- Les gènes associés à l'immunité innée et à l'autophagie (ex : NOD2, ATG16L1, IRGM, JAK2, STAT3) qui fonctionnent dans les cellules de l'immunité innée (parenchymateuses et hématopoïétiques) afin d'éradiquer les bactéries, les mycobactéries et les virus.
- Les gènes associés au réticulum endoplasmique et au stress métabolique (ex : XBP1, ORMDL3, OCTN) qui servent à la régulation de l'activité sécrétoire des cellules impliquées dans les réponses à la flore commensale, telles que les cellules de Paneth et les cellules en gobelet et à la régulation de la réponse des cellules intestinales aux produits métabolique des bactéries.
- Les gènes associés à la régulation de l'immunité adaptative (ex : IL23R, IL12B, IL10, PTPN2) qui régulent l'équilibre entre les cytokines inflammatoires et régulatrices.
- Les gènes impliqués dans le développement et la résolution de l'inflammation (ex : MST1, CCR6, TNF AIP3, PTGER4) et dans le recrutement des leucocytes et la production des

médiateurs inflammatoires. Certains de ces loci sont associés à des sous-types spécifiques de la maladie (forme fibro-sténosante de la MC) et à la survenue d'autres pathogènes auto-immuns tels que la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, la spondylarthrite ankylosante, le diabète de type 1, l'asthme et le lupus érythémateux systémique.

**b. Immuno-régulation défectueuse au cours des MICI**

Dans la RCH et la MC, un mécanisme inflammatoire résulte probablement de l'association entre la prédisposition génétique et la réactivité immunitaire innée inappropriée à la flore commensale, avec des mécanismes régulateurs inadéquats, ce qui conduit à l'activation des lymphocytes TCD4 présentes dans la lamina propria, qui sécrètent des quantités excessives de cytokines anti-inflammatoires. [28]

**c. Cascade inflammatoire dans les MICI**

Une fois initiée par la sensibilisation anormale du système immunitaire inné aux bactéries au niveau des cellules parenchymateuses (ex : les cellules épithéliales intestinales) et des cellules hématopoïétiques (ex : les cellules dendritiques), la réponse immuno-inflammatoire des MICI est perpétuée par l'activation des lymphocytes T. Une cascade séquentielle de médiateurs inflammatoires agit pour élargir la réponse : IL1, IL6 et TNF. Les cytokines favorisent la fibrogénèse, la production de collagène, l'activation des métalloprotéinases tissulaires et la production d'autres médiateurs inflammatoires avec activation de la cascade de la coagulation dans les vaisseaux sanguins locaux. Les cytokines sont normalement produites en réponse à une infection mais, au cours des MICI, il existe un déséquilibre entre les médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. [28]

**d. Facteurs exogènes**

Divers facteurs environnementaux peuvent expliquer les différences géographiques de la distribution des MICI. Ces facteurs incluent le tabagisme, la contraception orale, le régime

alimentaire industrialisé, l'exposition aux antibiotiques durant l'enfance et les conditions sanitaires générales. [23]

## **2. Etiopathogénie des manifestations extra-intestinales**

Les MICI incluant la maladie de Crohn et la RCH, sont souvent associées au développement de divers symptômes extra-intestinaux.

Les symptômes peuvent être divisés en deux groupes : Manifestations extra-intestinales et complications extra-intestinales. [31]

Les manifestations extra-intestinales correspondent aux situations liées aux phénomènes inflammatoires survenant en dehors des intestins par extension/translocation des réactions immunes à partir des intestins et constituent un phénomène inflammatoire indépendant mais maintenu par la MICI ou partageant la même prédisposition génétique que les MICI après exposition à des facteurs environnementaux. [32]

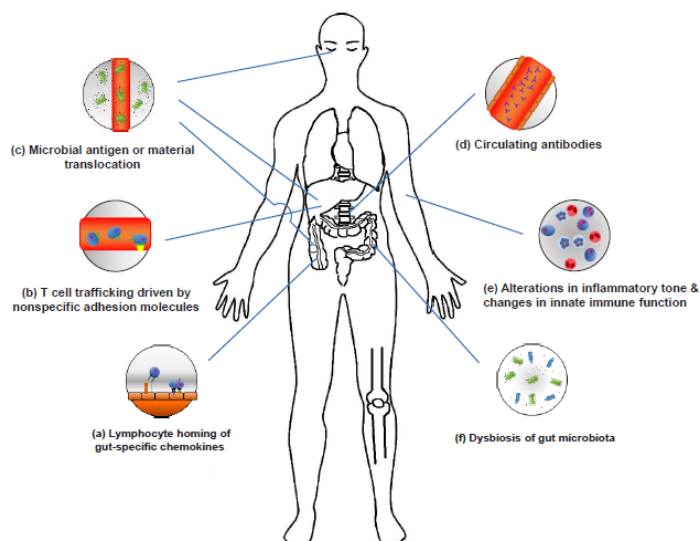
Les manifestations extra-intestinales peuvent être divisées en 3 catégories :

- Les manifestations extra-intestinales directement liées à l'activité de la MICI : épisclérite, érythème noueux, aphtose buccale et pauci-arthrite.
- Les manifestations extra-intestinales non liées à l'activité de la MICI mais reflétant la susceptibilité du patient à d'autres maladies auto-immunes : spondylarthrite ankylosante et uvéite.
- Les manifestations extra-intestinales dont la relation à l'activité de la MICI n'est pas toujours prouvée : Pyoderma gangrenosum et cholangite sclérosante primitive.

Les complications extra-intestinales sont causées par la maladie elle-même notamment la dénutrition, l'ostéoporose, la neuropathie périphérique, la néphrolithiase et les effets secondaires des différents traitements des MICI. [33]

Les mécanismes physiopathogéniques des manifestations extra-intestinales sont multiples [31](Figure 10):

- Activation et expansion des cellules T mémoires effectrices responsable de l'induction de l'expression de la Mucosal Vascular Addression Cell Adhesion Molecule 1 et de la CC motif Chemokine ligand 25 (CCL25) au niveau du foie.
- Circulation et afflux des cellules T par des molécules d'adhésion non spécifiques (Intercellular adhesion molecule-1, Vascular adhesion protein-1 et vascular cell adhesion molecule 1).
- Translocation de matériels et antigènes microbiens vers des sites extra-intestinaux.
- Circulation d'anticorps pouvant provoquer une réponse immune et de peptides exprimant des épitopes communs exprimés par le côlon et d'autres organes.
- Perturbation de la réponse immune innée par activation des neutrophiles et circulation des monocytes et macrophages altérés pouvant induire une inflammation intestinale.
- Dysbiose intestinale entraînant une inflammation non-intestinale et augmentant la perméabilité mucosale aux lipopolysaccharides



**Figure [31]10 : Mécanismes pathogéniques des manifestations extra-intestinales des MICI**

### **3. Etiopathogénie des manifestations rénales**

Les mécanismes physiopathologiques des manifestations rénales sont similaires aux mécanismes des manifestations extra-intestinales, et sont classés en trois catégories [11]:

- Mécanisme inflammatoire pathogénique commun à l'activité inflammatoire intestinale.
- Susceptibilité génétique à l'auto-immunité : présentation antigénique d'auto-antigènes, reconnaissance aberrante des auto-antigènes, auto-anticorps immunopathogéniques dirigés contre des antigènes cellulaires spécifiques d'organes (communs au colon et à d'autres organes) et qui peuvent être responsables d'une altération de la fonction rénale.
- Désordres métaboliques directement liés aux MICI : malabsorption, syndrome de l'intestin court après résection, croissance bactérienne.

D'autre part, l'atteinte rénale peut être liée aux complications rénales secondaires à la néphrotoxicité du traitement des MICI [34].

## **IV. Diagnostic des MICI**

### **1. Présentation clinique**

#### **a. Rectocolite hémorragique**

Les principaux symptômes de la RCH sont la diarrhée, la rectorragie, le ténesme, l'émission de mucus et la douleur abdominale à type de crampes.

La sévérité des symptômes est corrélée à l'étendue de la maladie. Bien que la RCH puisse se présenter de façon aiguë, les symptômes sont habituellement présents depuis des semaines ou des mois. Parfois, la diarrhée et les rectorragies sont intermittentes et faibles ne motivant pas la consultation [35]. Quand la maladie s'étend au-delà du rectum, on peut observer une importante diarrhée sanglante. Les autres symptômes des formes modérées à sévères, incluent l'anorexie, les nausées, les vomissements, la fièvre et l'amaigrissement. Les signes physiques de

proctite comprennent un canal anal sensible et du sang au cours de l'examen rectal. Les patients ont un côlon sensible à la palpation en cas de maladie plus étendue. Les patients ayant une colite toxique ont des douleurs sévères et des hémorragies et ceux présentant un mégacôlon ont un tympanisme abdominal. Dans ces 2 cas, une péritonite par perforation intestinale est possible. [35]

**b. Maladie de Crohn**

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, le processus inflammatoire évolue vers l'un des deux profils de la maladie : un profil fibro-sténotique obstructif ou un profil pénétrant fistuleux. La localisation de la maladie influence les manifestations cliniques [36]:

- Iléo-colite : l'iléon terminal représente le site le plus fréquent de l'inflammation et l'iléocolite se présente habituellement par des épisodes récurrents de douleurs de la fosse iliaque droite et de diarrhée. Parfois, le tableau clinique mime une appendicite aiguë avec douleurs prononcées de la fosse iliaque droite, une masse palpable, de la fièvre et une hyperleucocytose. Une masse inflammatoire peut être palpée dans la fosse iliaque droite correspondant à l'intestin avec adhérence du mésentère et des adénopathies abdominales. L'obstruction intestinale peut prendre différentes formes : obstructions intermittentes, douleurs post-prandiales, obstruction intestinale chronique. L'inflammation sévère de la région iléo-caecale peut conduire à la formation de fistules.
- Jéjuno-iléite : la perte de la surface digestive entraîne une malabsorption et une stéatorrhée responsables d'une anémie, une hypoalbuminémie, une hypocalcémie, une hypomagnésémie, une coagulopathie et une hyper-oxalurie avec lithiase urinaire chez les patients avec un côlon intact.
- Colite et maladie péri-anale : dans ce cas, les patients présentent une fièvre légère, une asthénie, de la diarrhée, des douleurs abdominales à type de crampes et parfois des rectorragies. Le mégacôlon toxique est rare et les sténoses coliques peuvent survenir chez 4 à 16% des patients. Une maladie de Crohn colique peut fistuliser dans l'estomac

ou le duodenum. La maladie péri-anale affecte environ un tiers des patients ayant une atteinte colique de MC et se manifeste par une incontinence, de larges paquets hémorroïdaires, une sténose anale, des fistules anorectales et des abcès péri-rectaux.

- Maladie gastro-intestinale : elle peut se manifester par des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques. Les patients présentent souvent une gastrite Helicobacter Pylori-négative.

## **2. Caractéristiques biologiques et endoscopiques**

### **a. Rectocolite hémorragique**

Une maladie active peut être associée à une augmentation des protéines inflammatoires (CRP), des plaquettes, de la vitesse de sédimentation (VS) et à une diminution de l'hémoglobine. La lactoferine fécale est un marqueur hautement sensible et spécifique de l'inflammation intestinale. Les taux de calprotectine fécale ont une bonne corrélation avec l'inflammation histologique précédant les rechutes et détectent la proctite. [35]

La sigmoïdoscopie est utilisée afin d'évaluer l'activité de la maladie. Une maladie légère est caractérisée par un érythème, une diminution du dessin vasculaire et une légère friabilité. Une maladie modérée est caractérisée par un érythème marqué, l'absence du dessin vasculaire, une friabilité et des érosions et une maladie sévère par un saignement spontané et des ulcérations.

La RCH est une maladie limitée à la muqueuse et à la sous-muqueuse et atteint habituellement le rectum et peut s'étendre jusqu'à une partie ou à l'intégralité du côlon. [35]

### **b. Maladie de Crohn**

Les anomalies biologiques comportent une élévation de la VS et de CRP. Dans les maladies plus sévères, on note une hypoalbuminémie, une anémie et une hyperleucocytose. Les signes endoscopiques de la MC incluent l'intégrité habituelle du rectum, des ulcérations aphtoïdes, des fistules et des intervalles de muqueuse saine. La coloscopie permet l'examen et la biopsie des masses ou des sténoses ainsi que la biopsie de l'iléon terminal. L'endoscopie haute

est utile pour le diagnostic de l'atteinte gastroduodénale chez les patients ayant des symptômes digestifs hauts. L'entéro-scanner représente l'examen de première ligne pour l'évaluation de la MC suspectée et de ses complications. Contrairement à la RCH, la maladie de Crohn est un processus transmural qui peut affecter toutes les parties du tractus gastro-intestinal de la bouche à l'anus. Des fistules péri-rectales, des fissures, des abcès et une sténose anale sont présentes chez un tiers des patients atteints de MC, particulièrement ceux ayant une atteinte colique. [36]

### **3. Manifestations extra-intestinales**

La prévalence des manifestations extra-intestinales est fortement influencée par l'âge au moment du diagnostic et par le sexe des patients. [37,38]

Les études européennes montrent une large variation des fréquences des manifestations extra-intestinales allant de 16 à 43% et de 7 à 31% pour la MC et la RCH respectivement. [39,40]

Dans l'étude de cohorte ACCESS, 19% des patients asiatiques avec MICI ont présenté des manifestations extra-intestinales. [41]

Au Taiwan, les manifestations extra-intestinales étaient présentes chez 11,9% des patients. [42]

Dans les populations occidentales, les manifestations articulaires (aussi bien périphérique que axiale) sont les plus fréquentes (17 à 30% des patients avec MICI) . [43]

Ces manifestations articulaires étaient également les plus fréquentes au Taiwan (6,1% des patients) [42]. Les atteintes cutanées (5 à 15% vs 0,3 à 1,8%) et oculaires (3 à 6% vs 0,1 à 0,3%) étaient plus souvent retrouvées dans l'Ouest que dans l'Est. [42,44]

En Europe, la cholangite sclérosante primitive était présente chez 2 à 4% de tous les patients avec MC en comparaison à 0 – 1,7% en Asie. [41,43,45]

Dans notre étude, la fréquence totale des manifestations extra-intestinales étaient de 51% avec prédominance des signes articulaires (48%) (Tableau VII).

**Tableau VII: Fréquence des manifestations extra-intestinales**

<b>Etudes Manifestations</b>	<b>Jung Min Kim et al. [31]</b>	<b>Hsu YC et al. [42]</b>	<b>Notre étude</b>
<b>Arthropathies périphériques</b>	2 – 20%	6,08%	48%
<b>Arthrites axiales</b>	3- 25%	-	-
<b>Atteinte cutanée :</b>			
- Erythème noueux	1 – 15%	0,57%	3%
- Pyoderma Gangrenosum	1 – 12%	0,34%	2%
- Vitiligo	-	-	2%
- Aphotose buccale	-	-	1%
- Alopécie du cuir chevelu	-	-	1%
- Phénomène de Raynaud	-	-	1%
<b>Atteinte Viscérale :</b>			
- Pancréatite	-	0,91%	1%
- Cholangite sclérosante primitive	0,25 – 7,5%	1,04%	1%
<b>Atteinte oculaire :</b>			
- Episclérite	< 1%	0,09%	0%
- Uvéite	3 – 11%	0,19%	2%
<b>Manifestations auto-immunes :</b>			
- SPA	3 – 20%	12,39%	10%
- Thyroïdite auto-immune	-	-	1%
- Maladie cœliaque	-	-	2%
<b>Atteinte osseuse</b>			
- Ostéoporose	-	1,71%	-
- Ostéopénie	-	-	2%

## V. Atteinte rénale au cours des MICI

Les manifestations et complications rénales au cours des MICI ne sont pas rares et peuvent se présenter sous diverses formes telles que la néphrolithiase, l'amylose, la néphrite tubulo-interstitielle et la glomérulonéphrite.

Leur prévalence est estimée entre 4 et 23% chez les patients avec MICI et elles se présentent essentiellement sous forme de calculs urinaires, de fistules ou d'obstruction urétérale. [46,47,48]

L'atteinte parenchymateuse rénale est rare et mal documentée dans la littérature. Seuls des cas cliniques et de petites séries de cas d'atteintes glomérulaires, d'amylose secondaire et de néphropathies tubulo-interstitielles ont été rapportés. [46]

La morbidité et même la mortalité liées à ces atteintes rénales sont significatives et imposent donc une vigilance élevée afin de les dépister précocement. [46]

Les symptômes de l'atteinte rénale ne sont pas toujours spécifiques et sont parfois masqués par l'intensité des signes digestifs liés à la MICI. De ce fait, l'altération de la fonction rénale peut être sous-estimée. [11] De même, le traitement médical de fond de la MICI tels que les amino-salicylates, la ciclosporine et les inhibiteurs du TNF-alpha peuvent causer des complications rénales. [11]

Le risque bien documenté de survenue des manifestations rénales et de la néphrotoxicité du traitement de fond de la MICI impose l'évaluation périodique de la fonction rénale, d'où l'intérêt de l'utilisation de nouveaux marqueurs permettant de diagnostiquer précocement une atteinte rénale. [11]

## **1. Les différents types d'atteinte rénale au cours des MICI**

### **a. Les néphrolithiases**

La prévalence des calculs urinaires chez les patients atteints de MICI est plus élevée que dans la population générale, estimée entre 12 et 28% [49,50], essentiellement chez les patients ayant subi une résection intestinale telles qu'une colectomie totale avec iléostomie, une résection de l'intestin grêle ou un bypass intestinal [51].

La diarrhée et la malabsorption intestinale sont des facteurs de risque de la formation des calculs urinaires, de même que l'étendue de l'atteinte intestinale essentiellement l'atteinte iléo-colique avec un risque de néphrolithiase de 7 à 17% par rapport à l'atteinte iléale avec un risque de 6 à 8% ou l'atteinte colique avec un risque de 3 à 5%. [49,89]. Ce risque semble plus élevé chez les patients atteints de maladie de Crohn par rapport à ceux atteints de rectocolite hémorragique, probablement du fait de l'atteinte iléocolique au cours de la MC. [49]

Les calculs urinaires sont composés essentiellement d'oxalate de calcium et d'acide urique [46]. Les lithiases urinaires à base d'oxalate de calcium sont plus fréquentes chez les patients atteints de la maladie de Crohn, particulièrement en cas de maladie iléo-colique responsable d'une malabsorption intestinale d'oxalate et d'acides gras par défaut d'absorption de sels biliaires. Cette malabsorption est responsable d'une augmentation de l'absorption intestinale d'oxalates, dite hyperoxalurie entérique. On observe également une augmentation de la perméabilité de la muqueuse colique à l'oxalate et une baisse du nombre des bactéries coliques métabolisant les oxalates (*Oxalobacter formingenes*) [48,52]. Ces facteurs, en association à un faible volume urinaire et une faible concentration en inhibiteurs de la cristallisation (ex : magnésium et citrate), favorisent la formation des lithiases [49,52].

Les calculs uratiques résultent le plus souvent de l'hypovolémie et de la perte de bicarbonate résultant de diarrhées fréquentes ou de stomie de l'intestin grêle avec formation d'urines concentrées et acides. [48]

**b. Les glomérulonéphrites**

L'atteinte glomérulaire au cours des MICI est rare et elle a été récemment considérée comme une manifestation extra-intestinale des MICI. [11,46]

Les néphropathies glomérulaires rapportées dans la littérature sous forme de cas cliniques sont la néphropathie à IgA [54,55], la glomérulonéphrite membrano-proliférative [56], le syndrome néphrotique à lésion glomérulaire minime [57], la glomérulonéphrite extramembraneuse [58], la glomérulonéphrite à anticorps anti-membrane basale glomérulaire [59] et la glomérulopathie à C3 [60].

L'étiologie de l'atteinte glomérulaire en cas de MICI n'est pas entièrement élucidée et peut être due à un mécanisme pathogénique commun ou à une susceptibilité génétique, le dépôt de complexes immuns dérivant des intestins par une augmentation de la perméabilité mucosique et de l'exposition aux antigènes provenant de la lumière intestinale, et l'effet immunogène de certains médicaments comme dans le cas de la lésion glomérulaire minime. [46]

Le fait que plusieurs études ont rapporté l'apparition et l'exacerbation des symptômes glomérulaires en fonction de l'activité de la MICI, de même la résolution des symptômes après un traitement efficace de la MICI, confirme que la glomérulopathie constitue une manifestation extra-intestinale de la MICI. [11]

La glomérulopathie la plus fréquente est la néphropathie à IgA, présente dans 43% de toutes les biopsies [61]. La corrélation entre la néphropathie à IgA et la MICI peut être liée par une prédisposition génétique commune à ces deux pathologies (HLA-DR1 pour la néphropathie à IgA et HLA-DR1/DQW5 pour la maladie de Crohn) [62]. Cependant, le mécanisme pathophysiologique des autres types histologiques des autres atteintes glomérulaires au cours des MICI n'est pas encore clairement élucidé [51].

**c. L'amylose rénale**

L'amylose rénale secondaire (AA) représente une complication rare mais sévère de la MICI pouvant influencer le pronostic du patient bien plus que la maladie sous-jacente [51]. Son

incidence varie de 0,3 à 10,9% au cours de la maladie de Crohn et de 0 à 0,7% au cours de la RCH [63,64]. Environ deux-tiers des patients développant une amylose AA ont des fistules et des abcès [11]. La présentation clinique la plus fréquente de l'amylose AA est l'amylose rénale (90% des cas) [65].

L'atteinte rénale se manifeste habituellement par une protéinurie et un syndrome néphrotique avec un risque élevé d'évolution vers l'insuffisance rénale, parfois l'insuffisance rénale peut être présente sans protéinurie. [34]

**d. La néphrite tubulo-interstitielle**

Bien que de nombreuses études impliquent l'acide 5-aminosalicylique et ses dérivés dans la physiopathologie de la néphrite tubulo-interstitielle au cours des MICI [16,66], il a été rapporté dans la littérature des cas de néphrite interstitielle survenant chez des patients souffrant de MICI mais n'ayant encore reçu aucun traitement. [67]

Du fait de l'efficacité de la sulphasalazine et du 5-ASA, l'utilisation de ces deux médicaments au long cours est très fréquente <sup>46</sup> avec un risque global et une incidence de néphrotoxicité estimée à 0,5%. [20,21]

La pathogénie de la néphrotoxicité liée au 5-ASA n'est pas clairement élucidée, mais une réaction d'hypersensibilité de type retardée est fortement suspectée [68].

L'atteinte rénale apparaît typiquement durant les 12 premiers mois du traitement mais des formes plus tardives après plusieurs années ont été rapportées [69].

La forme la plus fréquente de néphrite tubulo-interstitielle liée au 5-ASA est sévère, chronique, progressive vers l'insuffisance rénale chronique et échappe le plus souvent à la détection clinique précoce. [21]

La néphrite tubulo-interstitielle peut être aigüe ou chronique et survenir au moment du diagnostic de la MICI sans exposition au préalable à tout traitement [70]. Ceci concerne particulièrement des cas de néphrite interstitielle granulomateuse observés chez des patients

ayant une maladie de Crohn[70]. Ces cas ont été observés durant la phase active de la maladie intestinale avec un risque important d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale dans 30% des cas après 3ans d'évolution [71]. Ces constatations ont permis de considérer la néphrite tubulo-interstitielle comme une véritable manifestation extra-intestinale des MICI [71].

Les mécanismes physiopathologiques possibles de cette néphrite interstitielle non liée aux médicaments peuvent être la dysrégulation systémique immune et l'activation des cytokines, la présence d'auto-anticorps immuno-pathogéniques et de complexes immuns dirigés contre des épitopes spécifiques d'organes communs au colon et à des sites extracoloniques (par exemple : la membrane basale tubulaire) [71]. Des cas de néphrite granulomateuse ont été décrits en association aux anti-TNF alpha et à d'autres nouveaux traitements (Vedolizumab) [72].

## **2. Néphrotoxicité de traitement des MICI**

### **a. Les amino-salicylates :**

Les 5-aminosalicylates (5-ASA) sont le principal traitement des patients atteints de MICI [11].

Différentes formules ont été développées afin d'induire l'absorption des 5-ASA par le tissu intestinal inflammé : une forme combinée à la sulfasalazine (5-ASA liée à la sulfapyridine) et une forme enveloppée (mesalazine, olsalazine), toutes les deux responsables d'une toxicité rénale. [73]

L'altération de la fonction rénale peut survenir chez 1 patient sur 100 traités par 5-ASA, mais des anomalies cliniquement significatives peuvent être observées chez uniquement 1 patient sur 500. [21]

Les formes d'atteinte rénale due aux 5-ASA sont les glomérulonéphrites, le syndrome néphrotique à lésion glomérulaire minime et la néphrite interstitielle qui peut être associée à un diabète insipide néphrogénique. [74]

Cependant, dans de nombreux cas il n'est pas clair s'il s'agit d'une manifestation extra-intestinale ou d'une néphrotoxicité des 5-ASA. Peu de cas de toxicité rénale ont été rapportés en rapport avec l'utilisation de la sulfasalazine. [15]

La Mesalazine est par contre associée à un nombre significatif de cas de néphrite interstitielle avec une nette prédominance masculine [75]. Cette néphrotoxicité n'est ni dose ni durée-dépendante [73].

Le mécanisme exact de l'induction de la néphrite tubulo-interstitielle n'est pas bien connu car seule une minorité de patients présentent une réaction systémique d'hypersensibilité de type-1 avec fièvre et éosinophilie. [11]

La mésalazine est structurellement associée à l'acide salicylique et la phénacétine, toutes les deux peuvent entraîner une « néphropathie aux analgésiques » qui est caractérisée par une néphrite interstitielle et une nécrose papillaire. [11]

**b. La ciclosporine A :**

La ciclosporine A est un peptide cyclique lipophile neutre qui interrompt la réponse immune cellulaire en inhibant la calcineurine et en bloquant ainsi la production d'interleukine 2 (IL-2) et d'interféron gamma (IFN $\gamma$ ) par les lymphocytes T-helpers [11]. Elle est indiquée comme traitement de 2<sup>ème</sup> intention en cas de RCH sévère [76] ou en cas de MC sévèrement active [77].

Le traitement par la ciclosporine A est souvent limité par ses effets secondaires, particulièrement la néphrotoxicité responsable d'une agression rénale aiguë ou chronique [78]. La néphrotoxicité durant le traitement par la ciclosporine A dépend de sa durée de prescription et de son dosage [79].

Le mécanisme de la néphrotoxicité aiguë correspond à une vasoconstriction artériolaire afférente intense entraînant une baisse du flux sanguin rénal et du DFG avec une augmentation consécutive de la créatinine sérique. La vasoconstriction est médiée par l'endothéline, l'inhibition de la thromboxane A2, oxyde nitrique et l'activation du système nerveux sympathique [34].

L'agression rénale chronique est caractérisée par une fibrose interstitielle irréversible et par des anomalies artériolaires. [80]

c. **Les anti-TNF $\alpha$  :**

Les anti-TNF $\alpha$  sont habituellement utilisés dans le traitement de la MC et plus récemment de la RCH avec de bons résultats en termes de tolérance, d'effets secondaires mineurs et de contrôle des manifestations intestinales et extra-intestinales. [51]

L'Infliximab (anticorps monoclonal IgG<sub>1</sub> anti-TNF chimérique) et l'Adalimumab (anticorps monoclonal IgG<sub>1</sub> anti-TNF recombinant) sont les principaux anti-TNF $\alpha$  utilisés [51]. Un effet positif des anti-TNF $\alpha$  dans le traitement de l'amylose rénale secondaire à la MICI a été rapporté [51]. Cependant, ces anti-TNF $\alpha$  peuvent induire une agression rénale. En effet, l'Infliximab, l'Adalimumab et l'Etanercept ont été associées à des cas de glomérulonéphrite ou de néphrite lupique. [81]

Ramos-Casals et al. [82] ont démontré que l'atteinte rénale était secondaire aux anticorps anti-TNF $\alpha$  (produits durant le traitement) liées aux cellules épithéliales viscérales glomérulaires avec apoptose consécutive.

Charles et al. [83] ont proposé que la liaison de l'Infliximab au TNF $\alpha$  sur la surface des cellules pouvait entraîner une apoptose cellulaire avec formation d'anticorps anti-nucléaires, d'anticorps anti-DNA et d'ANCA.

### **3. Insuffisance rénale au cours des MICI**

Il existe peu d'études dans la littérature qui ont évalué l'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de MICI [51]. Primas et al ont rapporté une incidence d'IR de 1,99% chez les patients présentant une maladie de Crohn et 0% chez les patients présentant une rectocolite hémorragique avec comme facteurs de risque la longueur de

la résection de l'intestin grêle, l'urolithiase, le nombre d'interventions liées aux urolithiases et les valeurs de base d'urée et du ratio urée/créatinine sériques. Ils n'ont pas rapporté de corrélation significative avec la durée d'évolution de la MICI [84].

Lewis et al. [85] ont utilisé un seuil de  $DFG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  pour définir l'insuffisance rénale chez une population de 251 patients avec une MICI (66,1% maladie de Crohn). Les résultats de cette étude ont montré une prévalence d'insuffisance rénale de 15,9% (10,34% IRC, 5,56% IRA) et les principaux facteurs de risque étaient la durée de la maladie intestinale, la présence d'autres manifestations extra-intestinales et une histoire d'urolithiase ou de maladie rénale. Le traitement par les 5-ASA n'était pas statistiquement lié à la survenue d'une insuffisance rénale [85].

Dans notre étude, nous avons trouvé que 28% des patients atteints de MICI sont au stade 1 de la MRC et 13% sont en stade 2 de la MRC. Nous n'avons pas noté de corrélation entre la prise des différents médicaments utilisés comme traitement de fond et la survenue de la MRC. Cependant, La MRC était corrélée à l'activité de la MICI.

#### **4. Les marqueurs d'agression et de dysfonction rénale**

Il est important d'assurer un dépistage rigoureux d'une atteinte rénale afin d'assurer la prévention, le diagnostic et si possible la réversibilité de la maladie rénale [86]. En pratique clinique, l'IRA peut être suspectée en cas de baisse du volume de la diurèse et d'une augmentation de la concentration sérique de la créatinine. Cependant, la lenteur d'élévation du taux sérique de la créatinine rend ce marqueur peu sensible à la détérioration de la fonction rénale et impose le recours à d'autres marqueurs d'atteinte rénale [87] tels que le Kidney Injury Molecule 1 (KIM1), neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) et la fetuin.

L'évaluation de la maladie rénale chronique se base sur l'estimation du DFG à partir du taux sérique de la créatinine, sur la clairance de la créatinine et la protéinurie de 24h [88].

Une limite majeure des équations d'estimation du DFG est la relation non linéaire entre la créatinine sérique et le DFG. Une augmentation significative de la créatinine sérique n'est

observée qu'en cas de baisse importante du DFG (environ 60% de la valeur normale). De même, l'influence de l'âge, du sexe, de la race, du poids, de l'IMC et de l'activité sont d'autres facteurs influençant l'estimation du DFG à partir de la créatinine sérique [88].

En cas de néphrolithiase, l'évaluation de la cristallurie permet de distinguer entre la lithiase d'oxalate de calcium et la lithiase uratique [89]. La présence d'une leucocyturie et d'une faible densité urinaire oriente vers le diagnostic d'une néphrite interstitielle. La détection d'une hématurie, de cylindres hématiques et d'une protéinurie témoigne d'une glomérulonéphrite et impose la réalisation d'une ponction-biopsie rénale [11].

Différents autres marqueurs ont été utilisés dans les différentes formes d'atteinte rénale chez les patients atteints de MICI, notamment les marqueurs de protéinurie tubulaire qui sont des protéines de petit poids moléculaire ( $\alpha_1$ -microglobuline «  $\alpha_1$ MG »,  $\beta_2$ -microglobuline «  $\beta_2$ -MG », N-Acetyl $\beta$ -D-glucosaminidase « NAG », et la cystatine C). (Tableau VIII)

**Tableau VIII: Biomarqueurs urinaires pour l'évaluation de la dysfonction rénale chez les patients atteints de MICI [11]**

Biomarqueur	Origine et filtration	Intérêt pratique
<b><math>\alpha_1</math>-microglobuline (<math>\alpha_1</math>MG)</b>	Protéine de bas poids moléculaire produite par le foie, filtrée librement à travers la MBG et réabsorbée par les cellules du tube proximal.	Dysfonction tubulaire proximale, probablement due à la néphrite interstitielle, corrélation controversée avec l'activité de la MICI.
<b>N-Acetyl<math>\beta</math>-D-glucosaminidase « NAG »</b>	Enzyme lysosomiale normalement excrétée en faible quantité par les reins par phénomène d'exocytose, et retrouvée essentiellement au niveau des tubes proximaux.	Une augmentation de l'activité urinaire suggère une atteinte tubulaire, elle est augmentée également dans certaines glomérulopathies, mettant en doute sa spécificité.
<b><math>\beta_2</math>-microglobuline « <math>\beta_2</math>-MG »</b>	Protéine produite par les cellules exprimant l'antigène MHC classe I, filtrée par la MBG et quasi-complètement réabsorbée et dégradée par la cellule tubulaire proximale.	Faible marqueur de la dysfonction tubulaire rénale, et semble être dépendante de l'activité de la maladie.
<b>cystatine C</b>	Protéine faisant partie de la famille des Inhibiteurs de la cystéine protéinase, produite par les cellules nucléées. Elle est librement filtrée par le glomérule, entièrement réabsorbée par le tube proximal et en principe absente dans l'urine définitive.	Atteinte tubulaire, corrélée à la clairance de la créatinine. Influencée par l'inflammation, l'infection, la dysfonction rénale et éventuellement par d'autres facteurs constitutionnels.
<b>Albumine</b>	Protéine produite par le foie. Sa présence dans les urines reflète l'équilibre entre la filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire.	Indicateur de dysfonctionnement de la barrière glomérulaire, qui se manifeste dans des pourcentages variables dans les MICI, ce qui est plus un signe d'inflammation intestinale plutôt qu'un dommage rénal irréversible.
<b>Immunoglobulines (Ig)</b>	Protéines produites par les Lymphocyte B, filtrées uniquement via les larges pores et non réabsorbées au niveau tubulaire.	Déficiences glomérulaires, accentuées en raison de diverses conditions.
<b>Phosphatase alcaline (ALP) ; Gamma-glutamyl transférase (<math>\gamma</math>-GT) ; Glutathione S-transférase (GST)</b>	Enzymes produites dans divers sites, libérées dans les lysosomes, la membrane de la bordure en brosse et le cytoplasme des cellules tubulaires proximales.	Indices de dysfonction tubulaire, non spécifique. Libérées aussi dans les glomérulopathies chroniques, ce qui limite leur intérêt pour l'atteinte tubulaire.

## VI. Traitement

### 1. Traitement de fond des MICI

#### a. Traitement médical

Le traitement médicamenteux constitue la pierre angulaire dans la prise en charge des MICI. L'amélioration et l'élargissement des options thérapeutiques, au cours des 20 dernières années, a permis d'assurer une rémission complète et satisfaisante pour la majorité des patients.

De même, le contrôle de la maladie permet d'éviter et de retarder le recours à la chirurgie.

Le Pentasa (5-ASA) est largement utilisé dans les MICI, en monothérapie pour la RCH légère à modérée, et en adjonction à d'autres moyens en cas de maladie sévère [90].

Ces médicaments sont généralement bien tolérés mais peuvent causer des diarrhées à fortes doses. La néphropathie toxique due au 5-ASA est rare mais sévère, obligeant toujours l'arrêt du traitement [91].

Les immuno-modulateurs du type Anti-TNF alpha tels que Adalimumab et Infliximab sont utilisés en deuxième intention.

L'adhérence thérapeutique à ces médicaments dépend de différents facteurs démographiques, cliniques et psychosociaux. Elle varie entre 36,8 et 96% [92].

De nouvelles molécules de biothérapies sont actuellement proposées pour les cas de MICI résistant aux traitements usuels. Les Anti-Intégrines (Vedolizumab) [72], L'anti-Interleukines 12/13 (Ustekinumab) et les inhibiteurs de JAK (Tofacitinib) ont montrés une tolérance similaire aux anti-TNF [93].

Les corticoïdes sont également utilisés dans le cadre du traitement des MICI, surtout en traitement d'appoint lors des poussées de la maladie.

Les complications sévères qui sont imputables à la corticothérapie (ostéoporose ; thrombo-embolisme ; infections) doivent limiter leur utilisation à des courtes durées [94].

Les Thiopurines (6 Mercapto-purine) sont largement utilisés comme traitement de fond, cependant leur utilisation dans notre contexte marocain reste limitée (8% de nos patients ont reçus le 6MP durant leur suivi). Ils sont connus pour pouvoir causer l'aplasie médullaire et l'hépatite aigue toxique [95], ce qui justifie souvent la surveillance biologique rapprochée de l'hémogramme et du bilan hépatique, voire la suspension du traitement devant toute anomalie[95].

Le passage à la bi-thérapie est justifié chez beaucoup de patients. L'association de Pentasa et Azathioprine s'avèrent utile dans le contrôle de la maladie intestinale.

En contrepartie, l'association Adalimumab-Azathioprine reste sujet à controverse et ne permet pas l'induction de rémission significative et durable dans les cas de MC en comparaison avec l'Adalimumab seul [96].

Cependant, Cette association (Adalimumab-Azathioprine) aurait un effet bénéfique sur les lésions muqueuses et dans la prévention des complications intestinales, de même que la résolution des anomalies histologiques.

### **b. Evolution des MICI**

Comme l'histoire naturelle des MICI est une alternance de périodes de rémission et de poussée inflammatoire intestinale, la qualité de la rémission et le délai de son obtention dépendent largement de la thérapie envisagée.

Cependant, la définition de la rémission des MICI avait changé au cours des années. Elle inclut en plus de l'amélioration symptomatique, la réparation des lésions endoscopiques [97].

Les taux et délai de rémission sont discutés dans la littérature. Une étude menée en Amérique du nord en 2017 rapporte un taux de rémission à 85,3% à 12 mois après l'initiation de l'Anti TNF-alpha chez les patients atteints de MC [98].

Dans notre étude portant sur les MICI, nous avons retrouvé un taux de rémission complète dans 85% des cas et incomplète dans 15% des cas. Nos données rejoignent celles de la littérature.

c. **Traitement chirurgical**

Actuellement, la colectomie subtotala avec iléostomie reste la procédure optimale pour les poussées aiguës sévères et pour la majorité des cas réfractaires.

Elle offre la possibilité d'un abord abdominal sans nécessité de dissection périnéale. Sa réalisation est facile sous les mains d'un chirurgien expérimenté.

L'inconvénient qui est imputable à cette procédure est la stomie, qui peut être laissée pendant quelque mois voire être permanente, ceci étant source d'inconfort et de désagrément.

La stomie a pour intérêt de prévenir les complications septiques précoces, qui sont de l'ordre de 10% des cas [99]. La reprise de la continuité digestive doit se faire au-delà de 3 mois après la résection digestive dans le but de prévenir l'infection de paroi [100].

Les gestes de colectomie totale et subtotala sont souvent exceptionnels et peuvent être justifiés dans des situations limitées de RCH [101]. Ces interventions sont réservées aux cas où le rectum peut être préservé, vu son intégrité ou vu la possibilité du contrôle médical. Souvent une reprise chirurgicale de proctectomie est nécessaire, surtout chez les sujets jeunes, en raison de la survenue de proctite, de dysplasie ou de cancer [102].

Dans notre série, nous avons recensé une résection iléo-caecale chez 23 patients dont 2 cas avec stomie gardée pendant 5 à 10 mois. Trois patients ont subi une colectomie subtotala et double stomie pendant 5 à 10 mois. Deux cas ont eu une hémicolectomie droite.

2. **Mesures préventives et thérapeutiques de l'atteinte rénale au cours des MICI**

a. **Néphrolithiase :**

Afin de prévenir la formation de calculs rénaux, le patient atteint de MICI doit éviter la déshydratation et limiter l'apport en aliments riches en oxalate. D'autres mesures aident à réduire la formation de calculs d'oxalate de calcium notamment la réduction des apports en

lipides en les remplaçant par des triglycérides à chaînes moyennes et l'augmentation des apports en calcium.

L'administration de cholestyramine orale et de pyridoxine peut être utile [103]. Afin d'augmenter la solubilité de l'acide urique dans les urines, il est recommandé d'augmenter les apports hydriques et d'alcaliniser les urines par du citrate de potassium avec comme cible un pH urinaire entre 6,0 et 6,5 [104].

### **b. Amylose AA :**

Le traitement de l'amylose secondaire se base sur le contrôle de l'état inflammatoire sous-jacent [51]. La corticothérapie, les immunosuppresseurs (par exemple : Azathioprine, Méthotrexate et Ciclosporine), la colchicine et le Diméthysufoxyde ont été utilisés avec des résultats contradictoires [105]. Plusieurs études concernant l'Infliximab (un anti-TNF $\alpha$ ), ont rapporté des résultats prometteurs avec une baisse des taux circulants du sérum amyloïdeA (SAA), une baisse de la protéinurie et la stabilisation de la fonction rénale [106].

- **Glomérulopathies :**

Plusieurs études ont rapporté l'apparition et l'exacerbation de l'atteinte glomérulaire parallèlement à l'activité de la maladie intestinale, de même la disparition des symptômes rénaux après un traitement efficace de la MICI [46].

- **Néphrites interstitielles**

Une surveillance régulière de la fonction rénale et des signes évoquant une néphrite interstitielle est indispensable chez les patients atteints de MICI, essentiellement ceux traités par les aminosalicylates [46]. Le diagnostic de la néphrite interstitielle moins de 10 mois après le début du traitement permet une récupération complète de la fonction rénale dans certains cas alors qu'un diagnostic tardif au-delà de 18 mois ne permet la récupération de la fonction rénale que dans un tiers des cas [46]. L'arrêt du traitement néphrotoxique en association aux corticoïdes permet d'améliorer la fonction rénale [46].



## *Conclusion*



L'investigation de l'atteinte rénale chez les sujets atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin dans notre série a révélé que l'atteinte rénale peut être une manifestation extra-intestinale des MICI. Elle est certes rare mais grave, conditionnant le pronostic fonctionnel rénal et le pronostic vital des malades.

Nous avons relevé une association statistiquement significative entre l'activité de la maladie, jugée par le nombre annuel de poussées intestinales, et la survenue de la maladie rénale chronique.

Ces constatations prouvent la nécessité d'un suivi régulier de la fonction rénale chez ces patients, dans l'intention de dépister et de diagnostiquer précocement une maladie rénale débutante. Le recours à de nouveaux marqueurs sériques d'atteinte rénale tels que le KIM1, le CGAL et la fetuin, ainsi que des marqueurs de protéinurie tubulaire s'avère prometteur.

De-même, le contrôle rigoureux de l'état inflammation de la maladie sous-jacente reste primordial. Les moyens médicamenteux qui sont actuellement à la disposition des gastro-entérologues semblent être démunis de risque de néphrotoxicité, quoique certaines études les ont incriminé dans la survenue de glomérulonéphrites et néphrites tubulo-interstitielles.

Les données de notre étude méritent d'être confrontées à d'autres données nationales afin de mieux éclairer la relation entre les MICI et les différents types d'atteinte rénale chez l'ensemble de la population marocaine atteinte de MICI.



## *Annexes*



## Annexe 1 : Fiche d'exploitation

### Atteinte rénale au cours des maladies Inflammatoires chroniques de l'intestin

#### I. Coordonnées :

Nom et prénom :

Numéro dossier :

Numéro Téléphone :

#### II. Profil épidémiologique :

1. Age :

2. Sexe :  homme  femme

3. Poids : IMC :

4. Origine du patient :

5. Lieu de résidence :

urbain  rural

6. Origine ethnique :

7. Niveau socio-économique :  haut  moyen  bas

8. Couverture sanitaire :  Ramed  CNOPS  FAR  aucune

9. Antécédents :

Profession :

Médicaux : HTA  oui  non

Diabète  oui  non

LEAD  oui  non

Lithiase rénale  oui  non

Dyslipidémie  oui  non

Maladie rénale chronique  oui  non

Chirurgicaux : Appendicectomie  oui  non

Colectomie  oui  non

Colostomie  oui  non

Résection intestinale  oui  non

Toxiques : Tabagisme  jamais  actif  sévère

Ethylisme  jamais  actif  sévère

Phytothérapie  oui  non

Médicamenteux : Prise d'ATB au long cours  oui  non

Corticothérapie au long cours  oui  non

5 ASA  oui  non

Anti-TNF alpha  oui  non

Médicaments néphrotoxique ( AINS..)  oui  non

## Atteinte rénale au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

---

- Familiaux : Maladie rénale  oui  non  
MICI  oui  non  
Autres :

### III. Données clinico-paracliniques de MICI :

#### A. Clinique

1. Age de diagnostique :
2. Symptomatologie abdominale initiale :
  - Diarrhée glairo-sanglante  oui  non
  - Syndrome de Koenig  oui  non
  - Syndrome rectal  oui  non
  - Douleurs abdominales  oui  non
  - Nausées et/ou vomissements  oui  non
  - Constipation  oui  non
3. Syndrome de malabsorption :  présent  absent
4. Manifestations extra-intestinales :
  - Arthrite  oui  non
  - Erythème noueux  oui  non
  - Pyoderma gangrenosum  oui  non
  - Aphthose buccale  oui  non
  - Erythème péri-anal  oui  non
  - Mariques  oui  non
  - Abcès anal  oui  non
  - Fistule anale  oui  non
  - Fissure anale  oui  non
5. Manifestations auto-immunes :
  - Spondylarthrite ankylosante  oui  non
  - Alopécie  oui  non
  - Vitiligo  oui  non
  - Bronchiolite  oui  non
  - Urticaire  oui  non
  - Anémie hémolytique  oui  non
  - Purpura rhumatoïde  oui  non
  - Polyarthrite rhumatoïde  oui  non

## Atteinte rénale au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

---

Diabète insulino-dépendant	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Pancréatite	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Cirrhose biliaire primitive	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Cholangite sclérosante primitive	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Polymyosite	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Syndrome de Sjögren	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Phénomène de Raynaud	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Thyroïdite	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Granulomatose de Wegener	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Arthrite de Takayasu	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Maladie cœliaque	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Episclérite	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Sclérite	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Uvéite	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

### B. Para-clinique :

1. Recto-coloscopie :

2. Biopsies digestives étagées + étude anatomopathologique :

3. Topographie de l'atteinte digestive :

Iléale	<input type="checkbox"/>
Iléo-cecale	<input type="checkbox"/>
Colique droite	<input type="checkbox"/>
Colique gauche	<input type="checkbox"/>
Pancolite	<input type="checkbox"/>
Sigmoïdienne	<input type="checkbox"/>
Rectale	<input type="checkbox"/>
Péri-anale	<input type="checkbox"/>
Imprécise	<input type="checkbox"/>
Non déterminée	<input type="checkbox"/>

4. Bilan immunologique :

Anti-corps anti-nucléaire AAN :

Anti-corps anti-DNA natifs :

Anti-phospholipides :

Anti-corps anti-cytoplasme des neutrophiles ANCA :

Anti-corps anti-saccharomyces cerevisiae ASCA :

C3 :

C4 :

Cryoglobulinémie :

## Atteinte rénale au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

---

Sérologie Waaler-Rose :

TSH<sub>US</sub> :

T<sub>4L</sub> :

T<sub>3L</sub> :

5. Radiologie :

IRM des sacro-iliaque :

### C. Diagnostic retenu et prise en charge :

1. Diagnostic retenu :

Maladie de Crohn

Rectocolite hémorragique

Colite indéterminée

2. Phénotype :

Sténosant

inflammatoire

Fistulisant

indéterminé

3. Médication :

Corticothérapie au long cours :

oui  non

Posologie :

Dose :

Durée :

Acide 5-Aminosalicyle PENTASA local :

oui  non

Acide 5-Aminosalicyle PENTASA oral :

oui  non

Posologie :

Dose :

Durée :

Azathioprine :

oui  non

Posologie :

Dose :

Durée :

Anti-TNF alpha :

oui  non

Posologie :

Dose :

Durée :

Mercaptopurine 6MP:

oui  non

Posologie :

Dose :

Durée :

Méthotrexate :  oui  non

Posologie :

Dose :

Durée :

Ciclosporine :  oui  non

Posologie :

Dose :

Durée :

**4. Chirurgie :**

Colectomie :  oui  non

Colostomie :  oui  non

Résection intestinale :  oui  non

Détails :

**D. Evolution et complications :**

**1. Poussées :**

Nombre :

Fréquence :

Durée :

Intensité :

Manifestations extra-intestinales :

Recours à la chirurgie :

Traitement médical :

2. Rémissions : Complète  Partielle

Traitement de fond :

**3. Complications extra-intestinales :**

Anémie  oui  non

Thrombo-embolie  oui  non

Ostéopathie  oui  non

Trouble de la croissance  oui  non

Lithiase biliaire  oui  non

Amyloïdose  oui  non  
Stéatose hépatique  oui  non

#### **IV. Atteinte rénale :**

##### **A. Clinique :**

- Durée de suivi de MICI avant le diagnostic de l'atteinte rénale :
- Circonstance de découverte : Bandelette urinaire  hématie  protéine  
 nitrite  glucose  
Hématurie  micro  macro  
Œdèmes  oui  non  
Oligo-anurie  oui  non  
Colique-néphrétique  oui  non  
Concomitante à une poussée :  oui  non
- Examen clinique : Pression Artérielle :  
Bandelette urinaire :  
Fond d'œil :  
Syndrome urémique  oui  non  
Contact lombaire  oui  non

##### **B. Paraclinique :**

###### 1. Biologie :

Hémogramme : Hb : GB :  
CRP :  
VS <sup>1ère heure</sup> :  
Bilan rénal : Urée : Créatinine : DFG :  
Protéinurie de 24H : Protidémie : Albuminémie :  
Bilan hépatique : ASAT : ALAT : LDH :  
GGT : PAL :  
Ionogramme Sanguin : Na<sup>2+</sup> : K<sup>+</sup> :  
Cl<sup>-</sup> : HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> :  
Ionogramme Urinaire : Na<sup>2+</sup> : K<sup>+</sup> :  
HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> :  
Bilan phospho-calcique : Ca<sup>2+</sup> : Ph

###### 2. Microbiologie :

ECBU :

3. Imagerie :

Echographie rénale :

Echogénéicité :

Différenciation cortico-médullaire :

Grand axe :

Sténose de l'artère rénale  oui  non

Hydronéphrose  oui  non

Calcul rénal  oui  non

Néphrocalcinose  oui  non

AUSP :

UIV :

Scintigraphie rénale à I<sup>123</sup> :

**C. Biopsie rénale :**

1. Indication :

Insuffisance rénale aiguë :  oui  non

Syndrome néphrotique :  oui  non

Syndrome néphritique :  oui  non

Glomérulonéphrite Rapidement Progressive :  oui  non

Protéinurie isolée :  oui  non

2. Réalisation :

Nombre de carottes :

Nombre de gloméruli :

3. Résultats :

Microscopie optique :

Epaississement de la MBG :  oui  non

Prolifération mésangiale :  oui  non

Prolifération extra-capillaire :  oui  non

Infiltrat inflammatoire :  oui  non

Sclérose globale :  oui  non

Atrophie tubulaire :  oui  non

Fibrose interstitielle :  oui  non

Atteinte vasculaire :  oui  non

Coloration Silver :  Positive  négative

Coloration Congo :  Positive  négative

Microscopie électronique :

## Atteinte rénale au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

---

Immunofluorescence :

Dépôts :  IgG       IgA       IgM       C3       C4  
Régulier  Irrégulier   
Granulaire                       Linéaire

4. Diagnostic rénal authentifié :

Lithiase rénale :  oui  non  
Néphrite tubulo-interstitielle :  oui  non  
Glomérulonéphrite à IgA :  oui  non  
Amyloïdose secondaire :  oui  non  
Dysfonction tubulaire proximale :  oui  non

### D. Prise en charge :

1. Corticoïde oraux :

Bolus :  oui  non

Détails :

Au long cours :  oui  non

Détails :

2. Immunosuppresseurs :

Azathioprine Imurel\* :  oui  non

Détails :

Cyclosporine :  oui  non

Détails :

Cyclophosphamide Endoxan\* :  oui  non

Détails :

3. Immunomodulateurs :

Anti-TNF alpha :  oui  non

Détails : (Adalimumab , Infliximab)

4. Autres éventualité thérapeutique :

5. Epuration extra-rénale :

Délai après diagnostic de l'atteinte rénale :

Indication :

Rythme :

### E. Evolution de l'atteinte rénale :

1. Evolution de la fonction rénale :

DFG initial :

DFG ultérieur :

## Atteinte rénale au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

---

Rémission complète :  oui  non  
Rémission partielle :  oui  non  
Rechute :  oui  non  
Echec :  oui  non  
Résistance thérapeutique :  oui  non

2. Recours au traitement de suppléance rénal :  oui  non

Hémofiltration   
Hémodialyse continue   
Hémodialyse intermittente   
Dialyse péritonéale

## Annexe 2 : score Best CDAI

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
<b>Douleurs Abdominales :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absente = 0</li> <li>• Légères = 1</li> <li>• Moyennes = 2</li> <li>• Intenses = 3</li> </ul>									2	
<b>Bien-être général :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bon = 0</li> <li>• Moyen = 2</li> <li>• Médiocre = 3</li> <li>• Mauvais = 4</li> <li>• Très mauvais = 5</li> </ul>									2	
<b>Autres manifestations :</b>										
Arthrites ou arthralgies									20	
Iritis ou uvéite									20	
Erythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
Fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
Autre fistule intestinale									20	
Fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
<b>Traitement anti-diarrhéique</b> (loperamine ou opiacés) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non = 0</li> <li>• Oui = 1</li> </ul>									30	
<b>Masse abdominale :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absente = 0</li> <li>• Douteuse = 1</li> <li>• Certaine = 5</li> </ul>									10	
<b>Hématocrite* :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Homme : 47 - Hématocrite</li> <li>• Femme : 42 - Hématocrite</li> </ul>									6	
<b>Poids* :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 x (1-Poids actuel/Poids théorique)</li> </ul>										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction										
									<b>TOTAL</b>	

Source : Best W.R., Beckett J.M. Singleton JW et al. Development of a Crohn's disease activity index. Gastroenterology 1976; 70:439-444

Le score CDAI peut être interprété ainsi :

- Inférieur à 150 : maladie de Crohn inactive
- Compris entre 150 et 450 : maladie de Crohn active
- Supérieur à 450 : maladie de Crohn sévère

### Annexe 3 : score de Lichtiger

SCORE DE LICHTIGER			
	Date :		
<b>Nombre de selles par jour (en plus du nombre habituel)</b>	0-2	0	
	3-4	1	
	5-6	2	
	7-9	3	
	10 et plus	4	
<b>Selles nocturnes</b>	Non	0	
	Oui	1	
<b>Saignement rectal (en % du nombre de selles)</b>	Absent	0	
	< 50%	1	
	≥ 50%	2	
	100%	3	
<b>Incontinence fécale</b>	Non	0	
	Oui	1	
<b>Douleurs abdominales</b>	Aucune	0	
	Légères	1	
	Moyennes	2	
	Intenses	3	
<b>Etat général</b>	Parfait	0	
	Très bon	1	
	Bon	2	
	Moyen	3	
	Mauvais	4	
	Très Mauvais	5	
<b>Douleur abdominale provoquée</b>	Aucune	0	
	Légère et localisée	1	
	Moyenne et diffuse	2	
	Importante	3	
<b>Nécessité d'un antidiarrhéique</b>	Non	0	
	Oui	1	

**Colite sévère si  
Score > 10**

*Lichtiger et al NEJM 1994*

Source : Lichtiger S et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med. 1994 ;330:1841-5.



## *Résumés*



## Résumé

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des maladies chroniques évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission dont le diagnostic repose sur ensemble de critères cliniques, morphologiques et histologiques permettant de distinguer les cas de la maladie de Crohn des cas de la rectocolite hémorragique.

L'expression clinique des MICI résulte essentiellement de l'atteinte intestinale, mais les manifestations extra-intestinales sont fréquentes. L'atteinte rénale au cours des MICI est rare, variée et peu décrite dans la littérature.

L'objectif de ce travail était d'étudier la prévalence de l'atteinte rénale au cours des MICI, de préciser sa présentation clinico-biologique et anatomopathologique, ainsi que la recherche de corrélation avec les différents paramètres de la maladie sous-jacente.

Ont été inclus dans cette étude, 100 patients présentant un tableau clinique de MICI et suivis au service de Gastro-Hépatologie au CHU Mohamed VI de Marrakech, sur une période de 5 ans, entre 2016 et 2021.

Parmi les 100 patients de notre série, 63 cas (63%) avaient un MC et 37 cas (37%) avaient une RCH.

L'âge moyen de nos patients au moment de l'étude était de 39,5 ans avec des extrêmes allant de 20 à 68 ans. La durée d'évolution de la maladie chez nos patients depuis le moment du diagnostic variait de 3 mois à 20 ans avec une moyenne de 3,94 ans.

La rectite était la localisation la plus fréquente chez les patients porteurs de RCH (49,24%). La localisation iléo-colique était la plus fréquente chez les patients présentant un MC (66,6%).

L'évaluation de la gravité de la maladie au moment du diagnostic de MC a montré la présence d'une maladie quiescente dans 34% des cas, d'une maladie active dans 29% des cas, et

## **Atteinte rénale au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**

---

aucun de nos patients n'avait une maladie sévère. Pour les cas de RCH, une colite grave était présente dans 3% des cas, une poussée sévère dans 12% des cas et une poussée non sévère dans 22% des cas.

La Pentasa orale et l'Azathioprine étaient les principaux médicaments de fond pris par nos patients, dans 77% et 69% des cas respectivement.

L'investigation clinique des stigmates d'une atteinte rénale a montré des OMI à répétition chez 7% des patients et 20% de coliques néphrétiques. Deux patients (2%) ont présenté une protéinurie positive, à 0,8 et 11g/j.

L'analyse du couple DFG – taille des reins a conclu que 41% de nos patients avaient une maladie rénale chronique dont 28% étaient au stade 1 de la MRC et 13% étaient au stade 2 de la MRC.

La comparaison des patients ayant ou non une maladie rénale chronique a révélé que seule une fréquence élevée de rechutes de la MICI était significativement associée au risque de développer une atteinte rénale ( $p=0,02$ ).

Les données de notre étude méritent d'être confrontées à d'autres données nationales afin de mieux éclairer la relation entre les MICI et les différents types d'atteinte rénale chez l'ensemble de la population marocaine atteinte de MICI.

## **Abstract**

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic disease that progresses in relapses interspersed with periods of remission. Its diagnosis is based on a set of clinical, morphological and histological criteria that distinguish cases of Crohn's disease from cases of ulcerative colitis.

The clinical expression of IBD is essentially the result of intestinal involvement, but extra-intestinal manifestations are frequent. Renal involvement in IBD is rare, varied and poorly described in the literature.

The aim of this study was to investigate the prevalence of renal involvement during IBD, to specify its clinico-biological and anatomopathological presentation, as well as to search for correlation with the different parameters of the underlying disease.

There were 100 patients included in this study, diagnosed with IBD and followed in the service of Gastro-Hepato-enterology at the University Hospital Mohamed VI of Marrakech, over a period of 5 years, between 2016 and 2021.

Of the 100 patients in our series, 63 cases (63%) had CD and 37 cases (37%) had UC.

The mean age of our patients at the time of the study was 39.5 years with extremes ranging from 20 to 68 years. The duration of disease progression in our patients from the time of diagnosis ranged from 3 months to 20 years with an average of 3.94 years.

Rectitis was the most common location in patients with UC (49.24%). Ileocolic localization was the most frequent in patients with CD (66.6%).

Assessment of disease severity at diagnosis of CD showed quiescent disease in 34% of cases, active disease in 29% of cases, and none of our patients had severe disease. For UC cases, severe colitis was present in 3% of cases, severe flare in 12% of cases, and non-severe flare in 22% of cases.

Oral 5-ASA and Azathioprine were the main drugs taken by our patients, in 77% and 69% of cases respectively.

Clinical investigation of stigmata of renal involvement showed recurrent IMO in 7% of patients and 20% renal colic. Two patients (2%) had positive proteinuria, at 0.8 and 11g/day.

Analysis of the GFR and kidney size concluded that 41% of our patients had chronic kidney disease, of which 28% were in CKD stage 1 and 13% were in CKD stage 2.

Comparison of patients with and without chronic kidney disease revealed that only a high frequency of relapse of IBD was significantly associated with the risk of developing kidney damage ( $p=0.02$ ).

The data of our study deserve to be confronted with other national data in order to better elucidate the relationship between IBD and the different types of renal impairment in the whole Moroccan population with IBD.

## ملخص

الأمراض المعوية الالتهابية المزمنة هي أمراض مزمنة تعرف بكونها تتطور على شكل نوبات انتكاس تتخللها فترات من الخمود، و التي يعتمد تشخيصها على مجموعة من المعايير السريرية، المورفولوجية والنسجية، مما يمكن من التمييز بين داء كرون و التهاب القولون التقرّحية.

التعبير السريري للأمراض المعوية الالتهابية المزمنة هو نتاج الإصابة المعوية على وجه الخصوص بيد أن المظاهر الغير الهضمية شائعة أيضا. توصف الإصابة الكلوية بكونها نادرة و متنوعة، زيادة على أنه قليلا ما يشار إليها في البحوث العلمية.

كان الغرض من هذه الدراسة استبيان نسبة الإصابة الكلوية المرتبطة بالأمراض المعوية الالتهابية المزمنة، و تحديد خصائصها السريرية و البيولوجية و التشريحية المرضية، بالإضافة إلى البحث عن علاقة ذات دلالة إحصائية تربطها بمختلف محددات المرض المعوي.

شملت هذه الدراسة 100 مريضا يحملون مواصفات داء الأمعاء الالتهابي المزمن و يتلقون تتبعا طبيا بمصلحة أمراض الجهاز الهضمي بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، على امتداد 5 سنوات، بين 2016 و 2021.

من بين المئة مريض الذين شملتهم الدراسة، وجدنا 63 منهم مصابين بمرض كرون (63%) و 37 مصابا التهاب القولون التقرّحي.

كان متوسط عمر المرضى 39,5 سنوات {20 سنة كحد أدنى و 68 سنة كحد أقصى}. تراوحت مدة تطور المرض لدى مرضانا ابتداء من وقت التشخيص بين ثلاثة أشهر و 20 عاما بمتوسط 3,94 سنوات.

وجدنا أن التهاب المستقيم كان الموضع الأكثر شيوعاً خلال التهاب القولون التقرّحي بنسبة 49,24%. و لوحظ أن موقع اللقافة الأوروية القولونية هو الأكثر شيوعاً لداء كرون بنسبة 66,6%.

أظهر تقييم شدة المرض لدى الحالات التي تعاني من داء كرون وجود مرض هادئ في 34% من الحالات ، و مرض نشيط في 29% من الحالات و لم نلتصم أي حالة تعاني من مرض شديد. بالنسبة لحالات التهاب القولون التقرّحي، كان التهاب القولون الحاد جداً موجوداً في 3% من الحالات، واندلاع حاد في 12% من الحالات و غير حاد في 12% من الحالات. الأدوية الأكثر تناولاً من طرف مرضانا هما الحمض 5 أمينو- سليسيليك و أزاتيوبرين، بنسب 77% و 69% على التوالي.

انتهت الاستقصاءات السريرية إلى وجود حالات و زمات متكررة لدى 7% من المرضى و المغص الكلوي لدى 20%. و أظهر مريضان اتنان وجود بروتينات بالبول، بتركيز 0,8 و 11 غرام بالتر.

خلص تحليل صبيب ترشيح الكبيبي الكلوي و حجم الكلي إلى أن 41% من المرضى يعانون من فشل كلوي مزمن، 28% منهم كانوا في المرحلة الأولى و 13% كانوا في المرحلة الثانية من الفشل الكلوي المزمن.

اعتماداً على مقارنة المرضى فيما بينهم، سواء من هم في حالة فشل كلوي مزمن أو عدمه، خلصنا إلى وجود علاقة ارتباط ذات دلالة إحصائية بين الانتكاسات المترددة للمرض المعوي الالتهابي المزمن و احتمال تطور تضرر كلوي.

ما انتهت إليه هذه الدراسة يستحق أن تتواجه مع أخريات على المستوى الوطني، حتى تتجلى الرؤية بخصوص العلاقة بين الأمراض المعوية الالتهابية المزمنة و بين مختلف أصناف الأضرار الكلوية لدى الفئة المعنية.



## *Bibliographie*



- 1. Loftus EV Jr.**  
Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences.  
*Gastroenterology. 2004; 126 (6): 1504–17.*
- 2. Podolsky DK.**  
Inflammatory Bowel Disease.  
*N Engl J Med. 2002; 347(6): 417–2*
- 3. Sartor RB.**  
Microbial influences in inflammatory bowel diseases.  
*Gastroenterology. 2008 Feb; 134(2): 577–94*
- 4. Calkins BM.**  
A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci. 1989 Dec; 34(12): 1841–54.*
- 5. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A.**  
Appendectomy and protection against ulcerative colitis.  
*N Engl J Med. 2001 Mar 15; 344(11): 808–14*
- 6. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L et al.**  
Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16.  
*Nature. 1996; 379 (6568): 821–3*
- 7. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S et al.**  
Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations.  
*Lancet. 2001; 357 (9272): 1925–8.*
- 8. Lamoril J, Deybach JC, Bouizegarène P.**  
Maladie de Crohn et génétique: connaissances actuelles. *Immuno-Analyse et Biologie Spécialisée. 2007; 22(3): 137–150.*

- 9. Das KM.**  
Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis.  
*Dig Dis Sci 1999; 44: 1-13*
- 10. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrri F, Fedeli G et al.**  
Extraintestinal manifestations in inflammatory Bowel disease.  
*World J Gastroenterol 2005; 11(46): 7227-7236*
- 11. Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T, Stefanidis I, Potamianos S.**  
Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease.  
*Inflamm Bowel Dis. 2011;17:1034-1045.*
- 12. Muller AF, Stevens PE, McIntyre AS, Ellison H, Logan RF.**  
Experience of 5-aminosalicylate nephrotoxicity in the United Kingdom. *Aliment Pharmacol Ther.*  
*2005;15: 1217-1224.*
- 13. Van Staa TP, Travis S, Leufkens HG, Logan RF.**  
5-Aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study.  
*Gastroenterology. 2004;126:1733-1739.*
- 14. Corrigan G, Stevens PE.**  
Review article: interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* *2000;14:1-6.*
- 15. Ransford RA, Langman MJ.**  
Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines.  
*Gut. 2002;51:536-539.*
- 16. Margetts PJ, Churchill DN, Alexopoulou I.**  
Interstitial nephritis in patients with inflammatory bowel disease treated with mesalamine.  
*J Clin Gastroenterol. 2001;32:176-178.*

- 17. Riley SA, Lloyd DR, Mani V.**  
Tests of renal function in patients with quiescent colitis: effects of drug treatment.  
*Gut. 1992;33:1348-1352.*
- 18. Fraser JS, Muller AF, Smith DJ, Newman DJ, Lamb EJ.**  
Renal tubular injury is present in acute inflammatory bowel disease prior to the introduction of drug therapy.  
*Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:1131-1137.*
- 19. Mahmud N, O'Toole D, O'Hare N, Freyne PJ, Weir DG, Kelleher D.**  
Evaluation of renal function following treatment with 5-aminosalicylic acid derivatives in patients with ulcerative colitis.  
*Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:207-215.*
- 20. Elseviers MM, D'Haens G, Lerebours E, Plane C, Stolear JC, Riegler Get al.**  
Renal impairment in patients with inflammatory bowel disease: association with aminosalicylate therapy.  
*Clin Nephrol. 2004;61:83-89.*
- 21. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J.**  
5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review.  
*Inflamm Bowel Dis. 2007;13:629-638*
- 22. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI et al.**  
Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies.  
*Lancet. 2017 ;390:2769-2778.*
- 23. Mak WK, Zhao M, Chien Ng S, Burish J.**  
The epidemiology of inflammatory bowel disease : East meets west.  
*Journal of Gastroenterology and Hepatology 35 (2020) : 380 \_ 389*

- 24. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV Jr.**  
Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jun;15(6):857–863.
- 25. Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G et al.**  
Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Dec;17(12):2558–65.
- 26. Ng SC, Leung WK, Shi HY Li MK, Leung CM, Ng CK et al.**  
Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease from 1981 to 2014: Results from a Territory–Wide Population–Based Registry in Hong Kong. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Aug;22(8):1954–60.
- 27. Yang SK, Yun S, Kim JH, Park JY, Kim HY, Kim YH et al.**  
Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa–Kangdong district, Seoul, Korea, 1986–2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Apr;14(4):542–9.
- 28. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS.**  
Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:573–621
- 29. Zhernakova A, van Diemen CC, Wijmenga C.**  
Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune–related diseases. *Nat Rev Genet.* 2009 ; 10 : 43–55
- 30. Budarf ML, Labbé C, David G, Rioux JD.**  
GWA studies: rewriting the story of IBD. *Trends Genet.* 2009 Mar;25(3):137–46.
- 31. Kim JM, Cheon JH.**  
Pathogenesis and clinical perspectives of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. *Intest Res.* 2020 Jul;18(3):249–264.

- 32. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig Let al.**  
The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy.  
*J Crohns Colitis. 2019 Apr 26;13(5):541–554.*
- 33. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G.**  
Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis. 2015 Aug;21(8):1982–92.*
- 34. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR.**  
Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol. 2006 Aug 14;12(30):4819–31.*
- 35. Kornbluth A, Sachar DB.**  
Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee.  
*Am J Gastroenterol. 2010 ,105:501–23.*
- 36. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ.**  
Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults.  
*Am J Gastroenterol. 2009 ;104:465*
- 37. Severs M, Spekhorst LM, Mangan MJ, Dijkstra G, Löwenberg M, Hoentjen Fet al.**  
Sex-Related Differences in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results of 2 Prospective Cohort Studies.  
*Inflamm Bowel Dis. 2018 ; 18;24(6):1298–1306.*
- 38. Yang BR, Choi NK, Kim MS, Chun J, Joo SH, Kim Het al.**  
Prevalence of extraintestinal manifestations in Korean inflammatory bowel disease patients.  
*PLoS One. 2018 ; 13:e0200363.*

39. **Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen Vet al.**  
Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study.  
*Gut. 2019 ;68:423-433.*
40. **Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK et Barros L, Magro F, Pedersen NaI.**  
Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study.  
*J Crohns Colitis. 2019 ; 13 : 198-208.*
41. **Ng SC, Zeng Z, Niewiadomski O, Tang W, Bell S, Kamm MA et al.**  
Early Course of Inflammatory Bowel Disease in a Population-Based Inception Cohort Study From 8 Countries in Asia and Australia.  
*Gastroenterology. 2016 ;150 :86-95.*
42. **Hsu YC, Wu TC, Lo YC, Wang LS.**  
Gastrointestinal complications and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in Taiwan: A population-based study.  
*J Chin Med Assoc. 2017 ;80 :56-62.*
43. **De Groof EJ, Rossen NG, van Rhijn BD, Karregat EP, Boonstra K, Hageman I et al.**  
Burden of disease and increasing prevalence of inflammatory bowel disease in a population-based cohort in the Netherlands.  
*Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016 ; 28 :1065-72.*
44. **Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL.**  
The burden of inflammatory bowel disease in Europe.  
*J Crohns Colitis. 2013 ; 7 :322-37.*
45. **Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J et al.**  
Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort.  
*Am J Gastroenterol. 2011 ;106 :110-9.*

- 46. Ambruzs JM, Larsen CP.**  
Renal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018 ;44 :699-714.
- 47. Shield DE, Lytton B, Weiss RM, Schiff M Jr.**  
Urologic complications of inflammatory bowel disease.  
*J Urol.* 1976 ;115(6):701-6.
- 48. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT.**  
Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease.  
*Am J Gastroenterol.* 1998 ;93(4) :504-14.
- 49. McConnell N, Campbell S, Gillanders I, Rolton H, Danesh B.**  
Risk factors for developing renal stones in inflammatory bowel disease.  
*BJU Int.* 2002 ; 89 :835-41.
- 50. Kane S.**  
Urogenital complications of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2006 ;101 :S640-3.
- 51. Corica D, Romano C.**  
Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases.  
*J Crohns Colitis.* 2016 ;10 :226-35.
- 52. Allison MJ, Cook HM, Milne DB, Gallagher S, Clayman RV.**  
Oxalate degradation by gastrointestinal bacteria from humans.  
*J Nutr.* 1986 ;116(3) :455-60
- 53. Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, Coe FL.**  
Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease.  
*Kidney Int.* 2003 ; 63(1) :255-65.

54. **Peeters AJ, van den Wall Bake AW, Daha MR, Breeveld FC.**  
Inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis associated with cutaneous vasculitis, glomerulonephritis, and circulating IgA immune complexes.  
*Ann Rheum Dis.* 1990 ;49(8) :638-40.
55. **Terasaka T, Uchida HA, Umebayashi R, Tsukamoto K, Tanaka K, Kitagawa M et al.**  
The possible involvement of intestine-derived IgA1 : a case of IgA nephropathy associated with Crohn's disease.  
*BMC Nephrol.* 2016 ;17(1) :122
56. **Moayyedi P, Fletcher S, Harnden P, Axon AT, Brownjohn A.**  
Mesangiocapillary glomerulonephritis associated with ulcerative colitis: case reports of two patients.  
*Nephrol Dial Transplant.* 1995 ;10(10):1923-4
57. **Barbour VM, Williams PF.**  
Nephrotic syndrome associated with sulphasalazine.  
*BMJ.* 1990 ;301(6755) :818.
58. **Warling O, Bovy C, Coïmbra C, Noterdaeme T, Delwaide J, Louis E.**  
Overlap syndrome consisting of PSC-AIH with concomitant presence of a membranous glomerulonephritis and ulcerative colitis.  
*World J Gastroenterol.* 2014 ;20(16) :4811-6.
59. **Nakamura T, Suzuki Y, Koide H.**  
Granulocyte and monocyte adsorption apheresis in a patient with antiglomerular basement membrane glomerulonephritis and active ulcerative colitis.  
*Am J Med Sci.* 2003 ;325(5) :296-8.
60. **Marques da Costa P, Correia L, Correia LA.**  
The Complexity of Renal Involvement in IBD-C3 Glomerulopathy in Ulcerative Colitis.  
*Inflamm Bowel Dis.*  
2018 ;doi: 10.1093/ibd/izy070.

**61. Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP.**

The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease.

*Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 ;9 :265-70

**62. Takemura T, Okada M, Yagi K, Kuwajima H, Yanagida H.**

An adolescent with IgA nephropathy and Crohn disease: pathogenetic implications.

*Pediatr Nephrol.* 2002 ;17 :863-6.

**63. Wester AL, Vatn MH, Fausa O.**

Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998.

*Inflamm Bowel Dis.* 2001 ;7 :295-300.

**64. Cucino C, Sonnenberg A.**

The comorbid occurrence of other diagnoses in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease.

*Am J Gastroenterol.* 2001 ;96 :2107-12.

**65. Palma CL, Grünholz D, Osorio G.**

Clinical features of patients with the pathological diagnosis of amyloidosis.

*Rev Med Chil.* 2005 ;133 :655-61.

**66. Tadic M, Grgurevic I, Scukanec-Spoljar M, Bozic B, Marusic S, Horvatic I et al.**

Acute interstitial nephritis due to mesalazine.

*Nephrology (Carlton).* 2005 ;10(2) :103-5.

**67. Izzedine H, Simon J, Piette AM, Lucsko M, Baumelou A, Charitanski Det al.**

Primary chronic interstitial nephritis in Crohn's disease.

*Gastroenterology.* 2002 ;123(5) :1436-40.

**68. Arend LJ, Springate JE.**

Interstitial nephritis from mesalazine: case report and literature review.

*Pediatr Nephrol.* 2004 ;19 :550-3.

69. **Heap GA, So K, Weedon M, Edney N, Bewshea C, Singh A et al.**  
Clinical Features and HLA Association of 5-Aminosalicylate (5-ASA)-induced Nephrotoxicity in Inflammatory Bowel Disease.  
*J Crohns Colitis.* 2016 ;10(2) :149-58.
70. **Marcus SB, Brown JB, Melin-Aldana H, Strople JA.**  
Tubulointerstitial nephritis: an extraintestinal manifestation of Crohn disease in children.  
*J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 ;46(3) :338-41.
71. **Waters AM, Zachos M, Herzenberg AM, Harvey E, Rosenblum ND.**  
Tubulointerstitial nephritis as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease.  
*Nat Clin Pract Nephrol.* 2008 ;4(12) :693-7.
72. **Bailly E, Von Tokarski F, Beau-Salinas F, Picon L, Miquelstorena-Standley E, Rousseau G et al.**  
Interstitial Nephritis Secondary to Vedolizumab Treatment in Crohn Disease and Safe Rechallenge Using Steroids: A Case Report.  
*Am J Kidney Dis.* 2018 ;71(1) :142-145.
73. **De Jong DJ, Tielen J, Habraken CM, Wetzels JF, Naber AH.**  
5-Aminosalicylates and effects on renal function in patients with Crohn's disease.  
*Inflamm Bowel Dis.* 2005 ;11 : 972-6.
74. **Uslu N, Demir H, Saltik-Temizel IN, Topaloğlu R, Gürakan F, Yüce A.**  
Acute tubular injury associated with mesalazine therapy in an adolescent girl with inflammatory bowel disease.  
*Dig Dis Sci.* 2007 ;52 :2926-9.
75. **World MJ, Stevens PE, Ashton MA, Rainford DJ.**  
Mesalazine-associated interstitial nephritis.  
*Nephrol Dial Transplant.* 1996 ;11 :614-21.
76. **Renna S, Cottone M, Orlando A.**  
Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease.  
*World J Gastroenterol.* 2014 ;20 :9675-90.

77. **Lazarev M, Present DH, Lichtiger S, Kornbluth A, Marion J, Chapman M et al.**  
The effect of intravenous cyclosporine on rates of colonic surgery in hospitalized patients with severe Crohn's colitis.  
*J Clin Gastroenterol.* 2012 ;46 :764-7.
78. **Carlos CP, Sonehara NM, Oliani SM, Burdmann EA.**  
Predictive usefulness of urinary biomarkers for the identification of cyclosporine A-induced nephrotoxicity in a rat model.  
*PLoS One.* 2014 ;9 :e103660.
79. **Sereno J, Rodrigues-Santos P, Vala H, Rocha-Pereira P, Alves R, Fernandes J et al.**  
Transition from cyclosporine-induced renal dysfunction to nephrotoxicity in an in vivo rat model.  
*Int J Mol Sci.* 2014 ;15 :8979-97.
80. **Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM.**  
Cyclosporine nephrotoxicity.  
*Semin Nephrol.* 2003 ;23 :465-76.
81. **Den Broeder AA, Assmann KJ, van Riel PL, Wetzels JF.**  
Nephrotic syndrome as a complication of anti-TNFalpha in a patient with rheumatoid arthritis.  
*Neth J Med.* 2003 ;61 :137-41.
82. **Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L et al.**  
Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases.  
*Medicine (Baltimore).* 2007 ;86 :242-251.
83. **Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN.**  
Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha : findings in open-label and randomized placebo-controlled trials.  
*Arthritis Rheum.* 2000 ;43 :2383-90.

- 84. Primas C, Novacek G, Schweiger K, Mayer A, Eser A, Papay P et al.**  
Renal insufficiency in IBD--prevalence and possible pathogenetic aspects.  
*J Crohns Colitis. 2013 ;7 :e630-4.*
- 85. Lewis B, Mukewar S, Lopez R, Brzezinski A, Hall P, Shen B.**  
Frequency and risk factors of renal insufficiency in inflammatory bowel disease inpatients.  
*Inflamm Bowel Dis. 2013 ;19 :1846-51.*
- 86. Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA.**  
Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate.  
*Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006 ;15 :610-6.*
- 87. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AB.**  
Biomarkers of acute renal injury and renal failure.  
*Shock. 2006 ;26 :245-53.*
- 88. Prigent A.**  
Monitoring renal function and limitations of renal function tests.  
*Semin Nucl Med. 2008 ;38 :32-46.*
- 89. Parmar MS.**  
Kidney stones.  
*BMJ. 2004 ;328 :1420-4.*
- 90. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM.**  
Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies.  
*Am J Gastroenterol . 2005 ;100 :1345-53*
- 91. Moum B.**  
Which are the 5-ASA compound side effects and how is it possible to avoid them? *Inflamm Bowel Dis . 2008 ;14 Suppl 2 :S212-3.*

92. **Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L.**  
Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a systematic review.  
*Inflamm Bowel Dis* 2013 ;19 :1528-1533.
93. **Shim HH, Chan PW, Chuah SW, Schwender BJ, Kong SC, Ling KL.**  
A review of vedolizumab and ustekinumab for the treatment of inflammatory bowel diseases. *JGH Open*. 2018.
94. **Waljee AK, Wiitala WL, Govani S, Stidham R, Saini S, Hou J, et al.**  
Corticosteroid use and complications in a US inflammatory bowel disease cohort.  
*PLoS One*. 2016;
95. **Warner B, Johnston E, Arenas-Hernandez M, Marinaki A, Irving P, Sanderson J.**  
A practical guide to thiopurine prescribing and monitoring in IBD.  
*[cited 2018 Aug 3]*
96. **Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M, Nauche B, Bitton A, Lakatos PL et al.**  
Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease. A systematic review and meta-analysis.  
*J Crohns Colitis*. 2014 ;8:1632-41.
97. **Baert F, Moortgat L, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, de Vos M et al.**  
Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease.  
*Gastroenterology* 2010; 138:463-8
98. **Walters TD, Kim M-O, Denson LA, Griffiths AM, Dubinsky M, Markowitz J, et al.**  
Increased Effectiveness of Early Therapy With Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  vs an Immunomodulator in Children With Crohn's Disease.  
*Gastroenterology*. 2014 ;146 :383-91.
99. **Weston-Petrides GK, Lovegrove RE, Tilney HS, Heriot AG, Nicholls RJ, Mortensen NJ et al.**  
Comparison of outcomes after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy.  
*Arch Surg* 2008; 143:406-412

- 100. Wong KS, Remzi FH, Gorgun E, Arrigain S, Church JM, Preen M et al.**  
Loop ileostomy closure after restorative proctocolectomy: outcome in 1,504 patients.  
*Dis Colon Rectum* 2005; 48(2): 243-50
- 101. Scoglio D, Ahmed Ali U, Fichera A.**  
Surgical treatment of ulcerative colitis: ileorectal vs ileal pouch-anal anastomosis.  
*World J Gastroenterol* 2014; 20:13211-8
- 102. Lepistö A, Järvinen HJ.**  
Fate of the rectum after colectomy with ileorectal anastomosis in ulcerative colitis.  
*Scand J Surg* 2005; 94: 40-42
- 103. Nightingale J, Woodward JM;**  
Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel.  
*Gut.* 2006 ;55 (Suppl 4) : iv1-12.
- 104. Worcester EM, Coe FL.**  
Nephrolithiasis. Prim Care.  
2008 ;35 :369-91.
- 105. Ebert EC, Nagar M.**  
Gastrointestinal manifestations of amyloidosis.  
*Am J Gastroenterol.* 2008 ;103(3) :776-87.
- 106. Tosca Cuquerella J, Bosca-Watts MM, Anton Ausejo R, Tejedor Alonso S, Mora De Miguel F, Minguez Perez M.**  
Amyloidosis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of Epidemiology, Clinical Features, and Treatment.  
*J Crohns Colitis.* 2016 ;10(10) :1245-53.



## أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأْفَةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ  
وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِ اللَّهِ وَسَعْيِي فِي اسْتِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ،  
وَأَكْتُمُ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِ  
رِعَايَتِي الطَّبِيبِيَّةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ،  
وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، أَسْخَرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ ..  
لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبِيَّةِ  
مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مُصَدِّقًا لِإِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ  
اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ.



# تضرر الكلي أثناء الأمراض المعوية الالتهابية المزمنة

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/06/28

من طرف

**السيد زكرياء بنداود**

المزداد في 04 شتنبر 1995 بمراكش

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

## الكلمات الأساسية:

أمراض التهابية جعوية مزمنة - أعراض غير جعوية - أعراض كلوية- معدل الإصابة

## اللجنة

الرئيس

السيدة **إ. العواد**

أستاذة في أمراض الكلي

المشرف

السيدة **و. فاضلي**

أستاذة في أمراض الكلي

السيدة **ز. سملاني**

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

الحكام

السيدة **س. زاوي**

أستاذة في علم الصيدلة

