



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

Année 2020

Thèse N° 123

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/07/2020

PAR

Mlle. Houda KHAYA

Née le 14 octobre 1992 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

RCH – CROHN– Manifestation extra-digestif–segment antérieur
Oculaire –Atteinte ostéo-articulaire–Traitement

JURY

Mme. L. ESSAADOUNI

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

Mme. K. KRATI

Professeur de Gastro-entérologie

RAPPORTEUR

Mme. S. OUBAHA

Professeur agrégée en physiologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise 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.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

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	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	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
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	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 chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et Plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAT 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
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
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	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie

	maxillo faciale		
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	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo facial	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardiovasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique

EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

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	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
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
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – Orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique

BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	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 Coordination bio-organnique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 24/09/2019



DÉDICACES



Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et ma reconnaissance et de dédier cette thèse



*A cœur vaillant rien d'impossible
A conscience tranquille tout est accessible*

*Quand il y a la soif d'apprendre
Tout vient à point à qui sait attendre*

*Quand il y a le souci de réaliser un dessein Tout devient facile pour arriver à nos
fins*

*Malgré les obstacles qui s'opposent
En dépit des difficultés qui s'interposent*

Les études sont avant tout Notre unique et seul atout

*Ils représentent la lumière de notre existence L'étoile brillante de notre
réjouissance*

*Comme un vol de gerfauts hors du charnier natal Nous partons ivres d'un rêve
héroïque et brutal*

Espérant des lendemains épiques Un avenir glorieux et magique

*Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis Jour et nuit, nous mènera vers le
bonheur fleuri*

*Nous prions dieu que cette soutenance Fera signe de persévérance
Et que nous serions enchantés Par notre travail honoré*

Je dédie cette thèse ... 

A l'Éternel,

Mon Dieu, Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, le tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé sur le droit chemin. Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.

Aux meilleurs parents du monde,

A ceux qui m'ont donné la vie, A ceux qui m'ont toujours tout donné sans jamais rien compter, Les mots se font pauvres et impuissants pour vous exprimer ce que je ressens en écrivant ces quelques lignes.

Chère maman, Mouna el idrissi dafali

A la meilleure, la plus forte et la plus merveilleuse de toutes les mères. Quoique je puisse dire et écrire, les mots ne sauront exprimer ma grande affection et ma reconnaissance éternelle. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de mon infini amour. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et Bonheur que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Je t'aime maman.

A mon magnifique père Moustafa Khaya

Plus qu'un père, tu as toujours été mon meilleur ami et mon confident. Ta simplicité de vivre, ton optimisme et ton grand cœur m'ont appris l'essence de la vie.
De tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme.
En témoignage de brut d'années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières.
En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour.
Puisse Dieu te préserver et te procurer santé et bonheur

A mon très cher grand frère Youssef

Mon estime pour ta personne est sans limite, tu es l'exemple du frère parfait.
Merci pour ton grand soutien qui m'a toujours rendu plus fort. Que mon travail soit témoignage de mon grand amour et respect.

A Mon Très Cher Petit Frère Omar

J'espère pouvoir te servir d'un bon exemple. Puissent nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore. 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-mère Khadija el idrissi dafali

Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études
Ta présence dans la famille est le secret de notre bonheur..... Que dieu te préserve de tout mal et t'accorde une longue vie.

A mon oncle préféré molay idriss el idrissi dafali

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération
J'espère que tu trouves à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux
Que ce travail t'apporte l'estime le respect que je porte à ton égard et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour t'honorer
Tous mes vœux de bonheur et de santé.

A ma chère tati zakia et son mari hicham

Aucune parole ne peut ETRE dite à sa juste valeur pour exprimer tout le respect et l'amour que je vous porte. Vous m'avez toujours donné de votre temps, de votre énergie. Je vous dédie cette thèse avec tout mon amour, je prie dieu pour vous garder à jamais, unis en pleine joie et prospérité.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines, aux membres de ma famille, petits et grands,

J'aurai aimé pouvoir citer chacun par son nom. Merci pour vos encouragements, votre soutien tout au long de ces années. En reconnaissance à la grande affection que vous me témoignez et pour la gratitude et l'amour sincère que je vous porte.

A toute la famille Khaya

A toute la famille El idrissi dafali

Je vous remercie pour toutes vos prières qui m'ont accompagné durant toutes ces années. Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé et longévité.

A ma très chère sœur Noha sabi

Voilà déjà dix sept ans qu'on s'est connu. Tu étais et tu resteras pour jamais ma sœur et ma confidente.

Nous avons traversé beaucoup de moments ensemble, les bons comme les plus difficiles. Tout est gravé dans le plus profond de ma mémoire, témoin de notre amour et complicité Je te remercie de m'avoir soutenu.

Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

A ma très chère amie Salmaa Khoudraji

Les années de médecine auraient été tellement difficiles sans toi. Merci pour ton amitié et ton soutien infailible que de bons moments passés ensemble. Notre amitié s'est soudée dans la joie mais aussi dans l'adversité et les moments de doutes que ces années d'études nous ont procurés.

Je ne t'oublierai jamais et j'espère que la vie, nous permettra de nous revoir plus souvent.

A ma très chère amie Nassima Kadri

Ton aide, ta générosité d'esprit, ton soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance. Ma très chère amie merci de m'avoir aidé à avancer, de m'écouter me plaindre toujours. Que Dieu te protège et te procure bonheur et bonne santé et que notre amitié reste à jamais.

A mon meilleur ami Yassine Kherchettou

Les années de médecine auraient été tellement difficiles sans toi. Je te suis reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ta générosité, ton aide précieuse, ton soutien infailible. Je te souhaite une longue vie pleine de bonheur et de prospérité.

A mes chères amies, fatima laghroubou, Nadia lakhouaja

Merci pour tous ces petits moments qui sont devenus inoubliables grâce à vous. Ce sont souvent des petits moments qui paraissent banals qui créent les meilleurs souvenirs. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle..

A Tous mes amis,

fatimzehra messoudi ,Najwa Imad, Sara jourani, Ahlam ait oufkir, wissal el gbouri, fatimzehra bentebaa, dalila slitine, sara kechnaoui, Houssam rabaa, soufian mezouara, Soufian khalil ,marouane khalil, el mehdi boutajanouit, fadwa charafi, ayoub kazza, youness k amar chemchi, asmae lahouaoui, Nidal med limam, asmaa lahrougui, ilyass lachgar, maria jaimi, hamza lagtarna, hamza lag, sara eddibi, yosra el hilali, rania dassoufi, doha khayyat, nouhaila kissa, hafida khallouki, chaimaa kroumbi, soukaina kirami, yasmina ben halima, salma boujnane, baudouin boanimbek, ismail skali, abdelmouain salami.

Des personnes à qui je rends grâce pour leur don de solidarité, de générosité et de bonté et qui ne sont pas toujours conscientes de ce que signifient leurs actions pour les autres. Je vous suis profondément reconnaissante 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 tous ceux que j'aurai involontairement omis de citer.



REMERCIEMENTS



J'ai longuement hésité à choisir des mots dont la sémantique se hisse au niveau des sentiments de remerciement, de reconnaissance et de gratitude que je désire exprimer à votre intention. Ayez l'amabilité, vous prie-je, de combler ces mots de leur sens le plus fort et le plus profond.

A notre maître et présidente de thèse :

Madame ESSAADOUNI Lamia

Professeur et chef de service de médecine interne

Au CHU Mohamed VI de Marrakech

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider notre jury de thèse. Nous avons eu le privilège d'être un de vos élèves. Nous avons toujours admiré la simplicité et la facilité de votre abord et largement bénéficié de l'étendue de votre savoir et de vos hauts talents pédagogiques. Vos hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sérieux ont toujours suscité notre profond respect. Veuillez trouver dans ce travail, les marques de notre profonde gratitude et l'expression d'une reconnaissance infinie

A notre maître et rapporteur de thèse :

Madame KRATI Khadija

Professeur et chef de service d'hépatogastro-entérologie

au CHU Mohamed VI de Marrakech

Je ne saurai vous remercier assez pour l'honneur que vous m'avez accordé d'être votre thésarde et de mener à vos côtés ce travail. Mon respect et admiration à l'égard de votre personne et de vos innombrables compétences sont, certes, depuis longtemps présents. Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple. Veuillez croire, cher Maître, en l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon estime.

A notre maître et juge de thèse :

Madame OUBAHA Sofia

*Professeur de physiologie au service d'hépatogastro-entérologie
au CHU Mohamed VI de Marrakech*

C'est un grand honneur pour nous que vous ayez accepté de siéger parmi notre honorable jury. Votre gentillesse et votre disponibilité ont toujours suscité mon admiration. Veuillez trouver dans ce travail, chère Maître, l'expression de mon estime et de ma considération

À tous mes Professeurs de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech

Au docteur ABDELLATIF EL FAROUKI

Je vous remercie d'avoir m'aider dans la réalisation de ce travail.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

*A tout le personnel du service de gastro-entérologie de l'hôpital Arrazi de
Marrakech*

Je suis reconnaissant de l'aide apportée tout au long de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués.

A toute personne qui a contribué à la réalisation de ce travail..



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

AHAI	: Anémie hémolytique auto-immune
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AUDC	: Acide ursodésoxycholique
AVK	: Anti vitamine K
CDAI	: Crohn disease activity index
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CSP	: cholangite sclérosante primitive
CTC	: corticothérapie
EBA	: Epidermolyse bulleuse acquise
EN	: Erythème noueux
ESSG	: European spondyloarthropathy study group
HAI	: Hépatite auto-immune
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HLA	: Antigène Humain Leucocytaire
HTA	: Hypertention artérielle
IL	: Interleukine
INR	: International normalized ratio
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IS	: Imunosupresseur
IV	: Intra veineuse
LCR	: Léquide céphalo rachidien
VS	: Vitesse de sédimentation
MC	: Maladie de crohn
MICI	: Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
NSE	: Niveau socio-économique
PA	: Pancréatite aigu
PC	: Pancréatite chronique

PG	: Pyoderma ganrenosum
RCH	: Réctocolite hémorragique
SEP	: Sclérose en plaque
SPA	: Spondylarthrite ankylosante
SS	: Syndrome sec
TCA	: Temps de céphaline activée
TDM	: Tomodensitométrie
TVP	: Thrombose veineuse profonde
5ASA	: Acide 5-aminosalicylique



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIELS & ET METHODES	3
RESULTTAS	7
I. Données épidémiologiques	8
1. prévalence des manifestations extra-digestives	8
2. l'âge	9
3. le sexe	10
4. Origine géographique	11
5. Niveau socio économique	11
6. les antécédents	13
a) Antécédents personnels	18
b) Antécédents familiaux	14
7. les antécédents	13
II. Caractère de MICI associé à la manifestation extra-digestive	15
1. L'étendu de l'atteinte	15
2. L'évolutivité de la maladie	15
a) Durée d'évolution de la maladie	15
b) Nombre de poussées	16
c) Sévérité des poussées	17
d) Les complications	18
III. Etude clinique et paraclinique	19
1. Délai de survenu des manifestations extra-digestives par rapport au diagnostic de MICI	19
2. Signes cliniques et paracliniques des manifestations extra-digestives	20
a) Les manifestations articulaires	20
b) Les manifestations oculaires	21
c) Les manifestations cutanéomuqueuses	22
d) Les manifestations respiratoires	28
e) Les manifestations hépatobiliaires	28
f) Les manifestations thromboemboliques	28
IV. La prise en charge	24
1. Les moyens utilisés	24
1.1. Les moyens médicaux	24
1.2. Les moyens chirurgicaux	25
1.3. Les moyens endoscopiques	26
2. Les indications	26
a) L'évolution de la MICI	26

b) L'évolution de la manifestation extra-digestive	28
3. L'évolution	30
DISCUSSION	32
I. PHYSIOPATHOLOGIE DES MANIFESTATIONS EXTRADIGESTIVES DES MICI	33
II. EPIDEMIOLOGIE	35
1. Prévalence	35
2. VARIATION EN FONCTION DE L'ÂGE	38
3. VARIATION EN FONCTION DU SEXE	39
4. VARIATION EN FONCTION DU TYPE MICI	40
III. Etude clinique et paraclinique	40
1. Délai de survenue	40
2. Expression clinique et paraclinique	41
a) Les manifestations articulaires	
b) Les manifestations cutané-muqueuses	
c) Les manifestations oculaires	
d) Les manifestations hépatobiliaires	
e) Les manifestations thromboemboliques	
f) Les manifestations pancréatiques	
g) Les manifestations hématologiques	
h) Les manifestations cardiaques	
i) Les manifestations rénales	
j) Les manifestations broncho-pulmonaires	
k) Les manifestations neurologiques	
IV. TRAITEMENT	73
1. Traitement médical des MICI	73
2. Traitement chirurgical des MICI	81
3. Traitement spécifique des manifestations extra-digestives des MICI	82
a) Les spondylarthrites ankylosantes	85
b) Les sacroiliites	86
c) L'atteinte articulaire périphérique	86
d) Les aphtoses buccales	87
e) L'érythème noueux	87
f) Le Pyoderma gangrenosum	88
g) Les uvéites	88
h) Les épisclérites	88
i) La cholangite sclérosante primitive	89
j) Les thromboses veineuses des membres inférieurs	89

k) La thromboses cérébrales	90
l) Les bronchites chroniques	90
m) La bronchectasie	90
CONCLUSION	92
ANNEXES	95
RESUMES	102
BIBLIOGRAPHIE	106



INTRODUCTION



Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont des maladies chroniques évoluent par poussées entrecoupées de périodes de rémissions . Leur étiopathogénie reste inconnue, plurifactorielle faisant intervenir des facteurs génétiques et environnementaux. Leur diagnostic repose sur un faisceau d'arguments dont les manifestations extra-digestives en font parties.

En effet les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont fréquentes et multiples, plus de 170 manifestations systémiques sont rapportées. Elles sont parfois plus préoccupantes que la maladie elle-même.

Ces manifestations surviennent chez 40 % des malades atteints des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), incluant la maladie de crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), en raison de plusieurs facteurs de risques, elles sont majoritairement représentées par les atteintes articulaires, dermatologiques et ophtalmologiques.

Leur fréquence est d'autant plus importante que l'atteinte digestive est étendue, qu'il existe une localisation colique et que la maladie est ancienne.

L'évolution de ces atteintes est le plus souvent parallèles à l'activité de la maladie intestinale, mais elles peuvent évoluer indépendamment et sont parfois révélatrices posant alors des problèmes diagnostiques.

Nous rapportons une série rétrospective de 175 cas de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin associés à des manifestations extra-digestives et nous nous proposons d'en analyser les aspects diagnostiques et thérapeutiques.

Notre étude avait donc pour objectifs :

- Déterminer la fréquence des manifestations extra-digestives au cours des MICI, et leur caractère épidémiologique.
- Préciser l'expression clinique et paraclinique des manifestations extra-digestives des MICI .D'évaluer leur pronostic et préciser leur traitement.



PATIENTS ET MÉTHODES



I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive et analytique, qui a porté sur une série de 438 patients suivis pour MICI.

II. Lieu et durée de l'étude

1. Lieu de l'étude :

Notre étude a été réalisée au service d'hépatogastroentérologie à l'hôpital ARRAZI, du CHU Mohammed VI de Marrakech.

2. Durée de l'étude :

L'étude a concerné les patients colligés durant une période de 9ans, de janvier 2010 jusqu'à décembre 2018.

III. Population cible :

1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude tous les cas de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dont le diagnostic était retenu sur des arguments cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques et qui présentent des manifestations extra-digestives.

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude tous les patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable, et les dossiers dont le diagnostic de MICI n'était pas certains.

IV. Variables à l'étude :

Pour aborder notre étude, nous avons utilisé une fiche d'exploitation comportant les variables suivantes :

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Données épidémiologiques :

- Identité, âge, sexe, origine géographique.
- Les antécédents médicaux et chirurgicaux et toxico-allergiques.
- Les antécédents familiaux de MICI de maladie cœliaque et de maladie dysimmunitaire.

Données cliniques :

- Mode de révélation des manifestations extra-digestives.
- Délai entre le diagnostic de la MICI et la manifestation extradiigestif.
- Type de l'atteinte extra digestive.
- Caractère du MICI.
- L'étendu de l'atteinte.

Données biologiques :

- Spécifique de MICI
- Spécifique des manifestations extradiigestives.

Données radiologiques

ASP, Echographie, TDM, Entéroscanner, entéroIRM, la radio des sacro-iliaques.

Données endoscopiques

Le bilan pré-thérapeutique

Moyens thérapeutiques

L'évolution

V. Collecte des données

Notre source de données était :

- Les registres d'hospitalisation.
- Les dossiers médicaux du service de gastro-entérologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.
- Le système informatisé.
- La collaboration du personnel médical et paramédical.

Notre fiche d'exploitation nous a permis de recueillir les données sur les variables à l'étude.

VI. Méthode :

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 19.0.

L'analyse descriptive a consisté en un calcul des fréquences absolues et relatives pour les variables qualitatives, et des paramètres de positionnement et de dispersion pour les variables quantitatives (moyenne, écart-type).

VII. Considérations éthiques :

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



RESULTATS



I. Données épidémiologiques :

1. prévalence des manifestations extra-digestives :

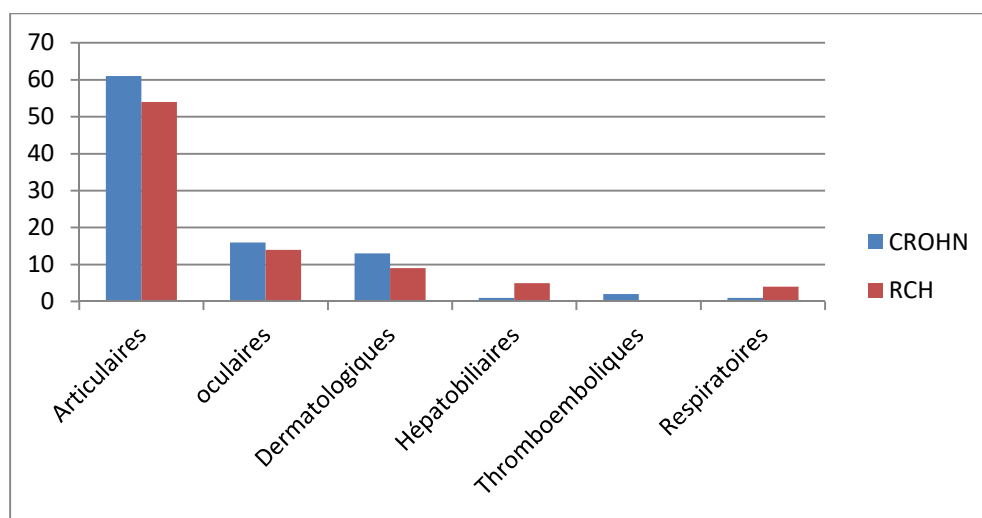
Les manifestations extra-digestives représentent 40 % (175 cas) des 438 cas de MICI, dont 239 de maladie de Crohn soit 55%, et 199 de rectocolite hémorragique soit 45% durant la période entre 2010 et 2018.

Parmi les 175 cas présentant des manifestations extradigestives (76RCH ; 99 MC) soit (43% de RCH ; 57 % de MC). Elles étaient à type d'atteintes articulaires, dermatologiques, oculaires, hépatobiliaires, thromboemboliques, respiratoires (Tableau I-graphique1).

Tableau I : les différents types de manifestations extra-digestives en fonction du type MICI (175 cas).

LES MANIFESTATIONS EXTRA INTESTINALES	CROHN	RCH	Total
Articulaires	61(35%)	54(31%)	115(66%)
Oculaires	16(9%)	14(8%)	30(17%)
Dermatologiques	13(7%)	9(5%)	22(13%)
Hépatobiliaires	1(0,6%)	5(3%)	6(3%)
Thromboemboliques	2(1%)	0(0%)	2(1%)
Respiratoires	1(0,6%)	4(2%)	5(3%)
Total	94	86	180

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin



Graphique1: les différents types de manifestations extra-digestives en fonction du type MICI.

2. l'âge :

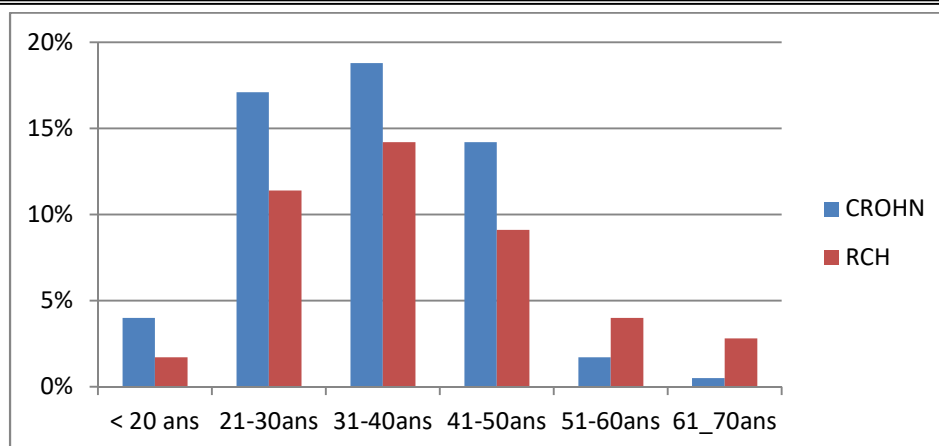
Dans notre série l'âge moyen des patients était de 34,2 ans, avec un écart type de +/- 5,8 ans, [extrêmes : 16- 70] ,58 patients (33,1%) avait un âge compris entre 31 et 40ans, dix patients (5,7%) de notre série avaient un âge inférieur à 20ans.

Un âge moyen de 32ans pour la MC avec un écart type de +/- 6,09 ans, [extrêmes : 16 a 70ans]. Pour la RCH un âge moyen de 33,2 ans avec un écart type de +/-5,4ans, [extrêmes : 18 a 68ans] (tableau II- Graphique 2).

Tableau II: Répartition des malades selon l'âge

Type de MICI	<20 ans	21-30 ans	31-40ans	41-50ans	51-60ans	61-70ans
MC	7(4%)	30(17,1%)	33(18,8%)	25(14,2%)	3(1,7%)	1(0,5%)
RCH	3(1,7%)	20(11,4%)	25(14,2%)	16(9,1%)	7(4%)	5(2,8%)
TOTAL	10(5,7%)	50(28,5%)	58(33,1%)	41(23,4%)	10(5,7%)	6(3,42%)

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin



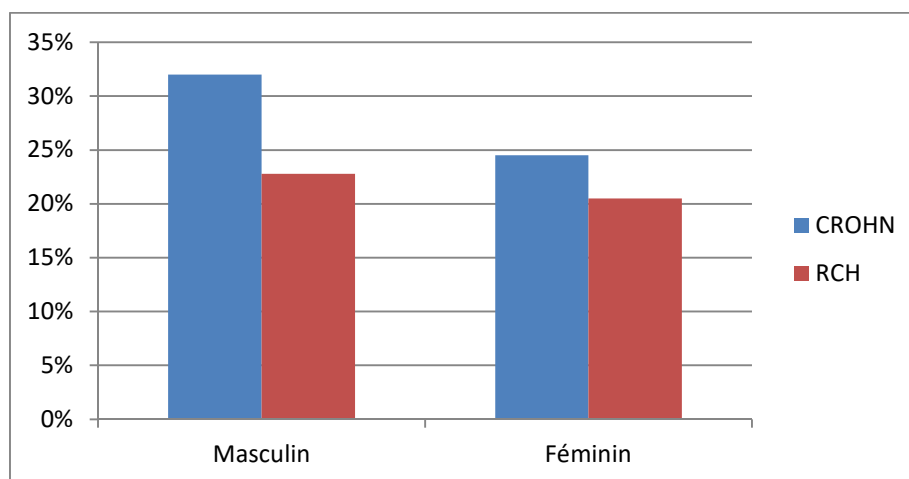
Graphique 2 : Répartition des malades selon les tranches d'âge

3. le sexe :

Dans notre étude, nous avons noté une légère prédominance féminine avec 96 femmes, soit 54,8 % des cas, et 79 hommes, soit 45,1 % avec un sexe-ratio (H/F) de 0,8.

La MC a été retrouvée chez 43 hommes soit 24,5% des cas et 56 femmes soit 32% des cas avec un sexe ratio (H/F) de 0,7.

La RCH a été objectivée chez 40 femmes soit 22,8% des patients et 36 hommes soit 20,5% des cas avec un sexe-ratio (H/F) de 0,9 (Graphique 3).



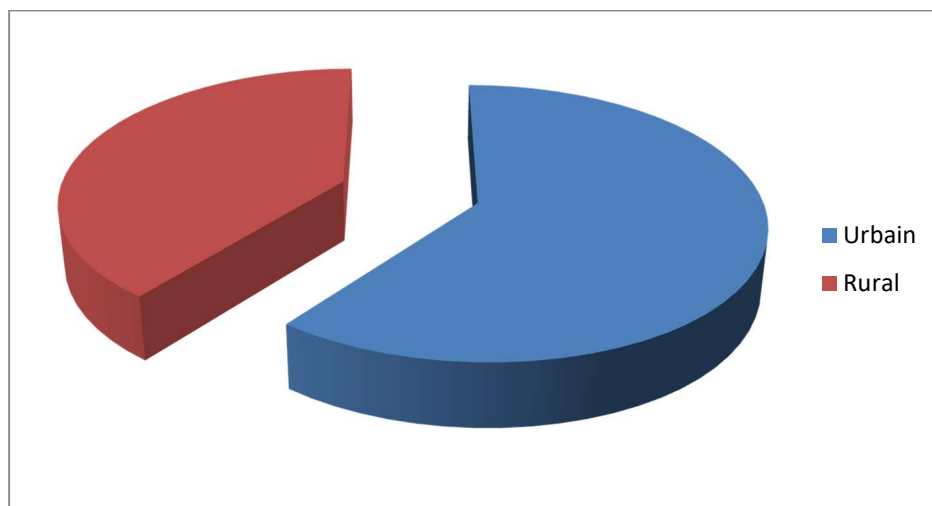
Graphique 3 : Répartition des malades selon le sexe

4. Origine géographique :

La majorité de nos patients était d'origine urbaine soit 60% des cas versus 40% des cas qui étaient issus du milieu rural (Tableau III-Graphique 4).

Tableau III : Répartition des malades selon l'origine géographique

Type de MICI	Origine géographique	
	Urbain	Rural
MC	60(34,2%)	39(22,28%)
RCH	45(25,7%)	31(17,7%)
TOTAL	105(60%)	70(40%)



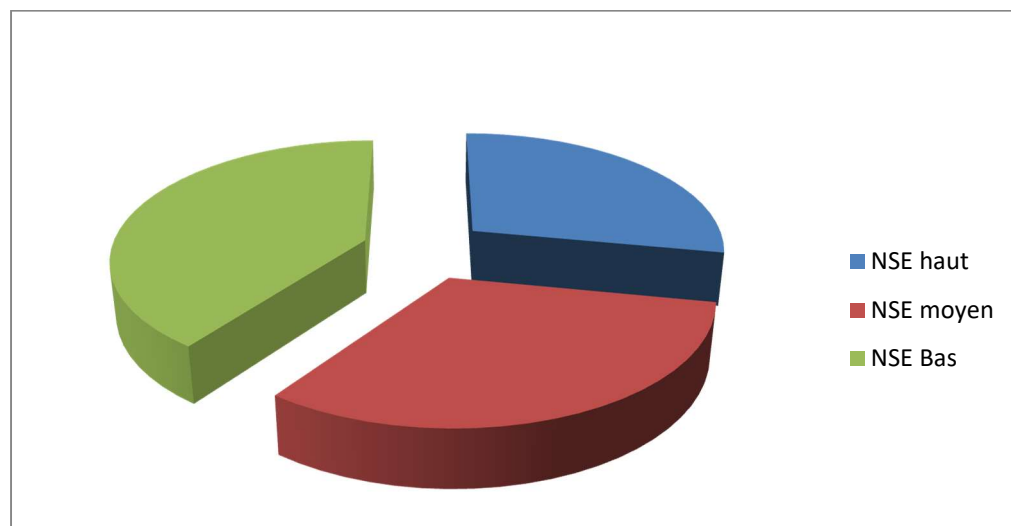
Graphique4 : Répartition des malades selon l'origine géographique

5. Niveau socio économique :

La majorité de nos malades avait un niveau socio-économique bas soit 40%, 32%des cas étaient issus de NSE moyen et 28 % des cas de haut NSE, (tableau IV-graphique5).

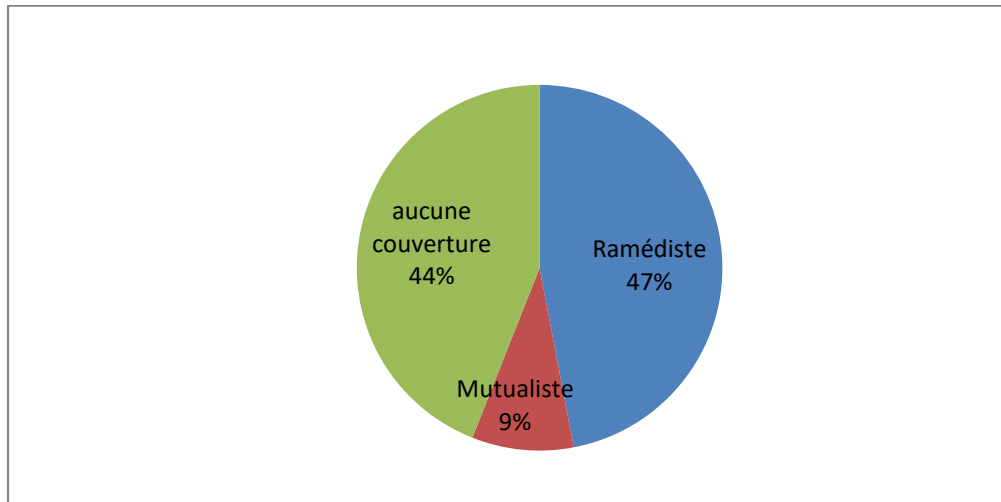
Tableau IV : Répartition des malades selon le niveau socio-économique

Type de MICI	Le niveau socio-économique		
	NSE haut	NSE moyen	NSE bas
CROHN	27(15,4%)	30(17,1%)	42(24%)
RCH	22(12,5%)	26(14,8%)	28(16%)
TOTAL	49 (28%)	56(32%)	70(40%)



Graphique5: Répartition des malades selon le niveau socio-économique

47% des malades étaient ramédistes versus 9% mutualistes, tandis que 44% n'avaient aucune couverture médicale (le système RAMED n'a été mis en place qu'à partir de 2011), (graphique 6).



Graphique 6 : répartition des malades en fonction de la couverture sociale

6. les antécédents:

a- Antécédents personnels :

Grâce aux données anamnestiques, nous avons déterminé des antécédents personnels chez 97 patients (55,4%) et 78 malades (44,5%) n'avaient aucun ATCD pathologiques.

a.1. Gastro-intestinaux

32 malades de notre série avaient des antécédents gastro-intestinaux dont 16 avaient un antécédent d'ulcère gastrique, 8 patients ont eu une maladie hémorroïdaire, 5 avaient un antécédent de maladie cœliaque et 3 malades ont la notion de tuberculose intestinale.

a.2. Cardio-vasculaires

Des antécédents cardiovasculaires sont notés chez 8% de nos patients, dont dix cas d'hypertension artérielle (HTA).

a.3. Endocriniens

Dans notre série 12,5% des patients étaient diabétique, cinq avaient une dysthyroïdie et un autre qui a une dyslipidémie.

a.4. Chirurgicaux

Nous avons pu, grâce aux données anamnestiques, de préciser les antécédents chirurgicaux de nos patients, qui sont essentiellement dominés par les pathologies digestives (20 patients soit 13,4% dont 15 cas d'appendicectomie, 4 cas de résection iléo-colique, un cas de

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

résection intestinale, de fistule anale, de chirurgie hémorroïdaire, de cholécystectomie....), 18 cas de chirurgie divers (articulaire, ORL, gynécologique, urologique...).

a.5.Toxiques

- **Tabac :**

129 malades de notre série étaient non-fumeurs soit 86,6 %.

Tableau V: Répartition des cas selon la prise du tabac

	EFFECTIF	POURCENTAGE %
FUMEURS	31	17,7
NON FUMEURS	144	82,2
TOTAL	175	100

- **Alcool :**

19 cas de notre étude étaient alcooliques soit 10,8 %.

- b- antécédents familiaux :**

Dans notre étude, l'antécédent familial de MICI est noté dans 16 % des cas (n=28), 15 malades avaient un antécédent familial de maladie cœliaque, 5 cas avaient un antécédent familial de maladie rhumatismale chronique.

II. Caractère de MICI associé à la manifestation extra-digestive

1. L'étendu de l'atteinte :

La répartition topographique des lésions évaluées lors de la colonoscopie ou l'entéro-IRM est rapportée sur le tableau VI.

Tableau VI: Répartition topographique des lésions.

	CROHN	RCH
Rectite	16(9%)	31(18%)
Rectosigmoïdite	8(5%)	20(11%)
Rectocolite gauche	5(3%)	9(5%)
Colite gauche	16(9%)	10(6%)
Iléo colique	35(20%)	0(0%)
Atteinte du grêle	9(5%)	0(0%)
Pancolite	7(4%)	6(3%)
Atteinte anopérinéale	3(2%)	0(0%)

2. L'évolutivité de la maladie:

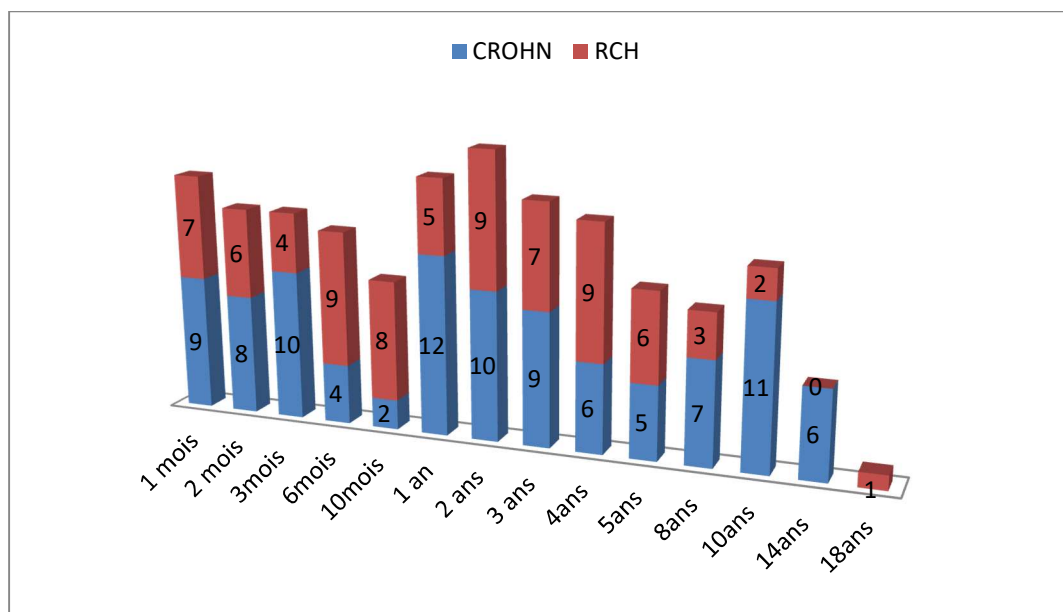
a- Durée d'évolution de la maladie

La durée d'évolution de la maladie chez nos patients depuis le moment du diagnostic variait de 1 mois à 18 ans (graphique8-tableauVII).

Tableau VII : Durée d'évolution de la maladie chez les patients de notre série

Durée	1 mois	2mois	3mois	6mois	10mois	1an	2ans	3ans	4ans	5ans	8ans	10ans	14ans	18ans
CROHN	9	8	10	4	2	12	10	9	6	5	7	11	6	0
RCH	7	6	4	9	8	5	9	7	9	6	3	2	0	1

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin



Graphique 8 : Durée d'évolution de la maladie chez les patients de notre série

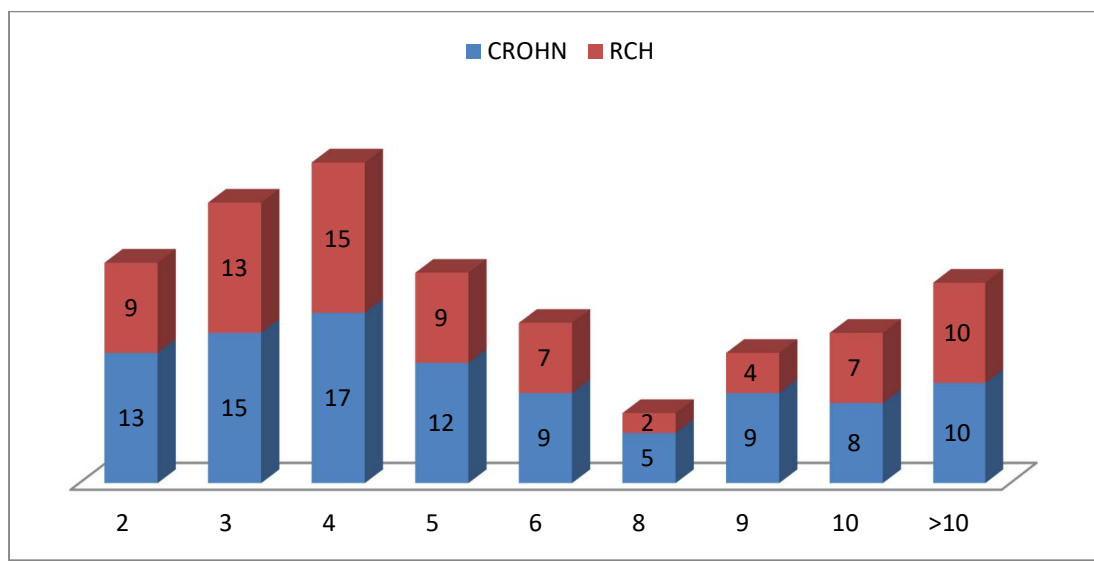
b- Nombre de poussées

Le nombre de poussées de la maladie chez les patients de notre série variait de 2 à plus de 10 poussées entrecoupées de périodes de rémission (graphique9-tableau VIII).

Tableau VIII : Nombre de poussées de la maladie chez les patients selon le type de MICI

Nombre de poussée	2	3	4	5	6	8	9	10	>10
CROHN	13	15	17	12	9	5	9	8	10
RCH	9	13	15	9	7	2	4	7	10

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

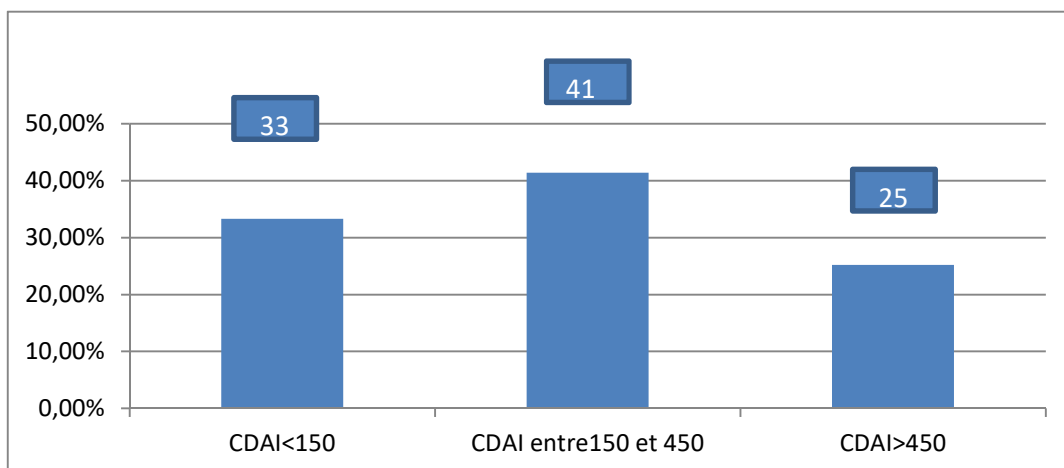


Graphique9 : Nombre de poussées de la maladie chez les patients de notre série

c- Sévérité des poussées

Pour la MC, l'évaluation de la gravité au moment du diagnostic, appréciée par l'indice de Best (CDAI), a montré:

3. un CDAI inférieur à 150 (maladie quiescente) dans 33 cas (33,3%) ;
4. un CDAI compris entre 150 et 450 (maladie active) dans 41 cas (41,4%);
5. Un CDAI supérieure à 450 (maladie sévère) dans 25 cas (25,2%) ;(Graphique10).

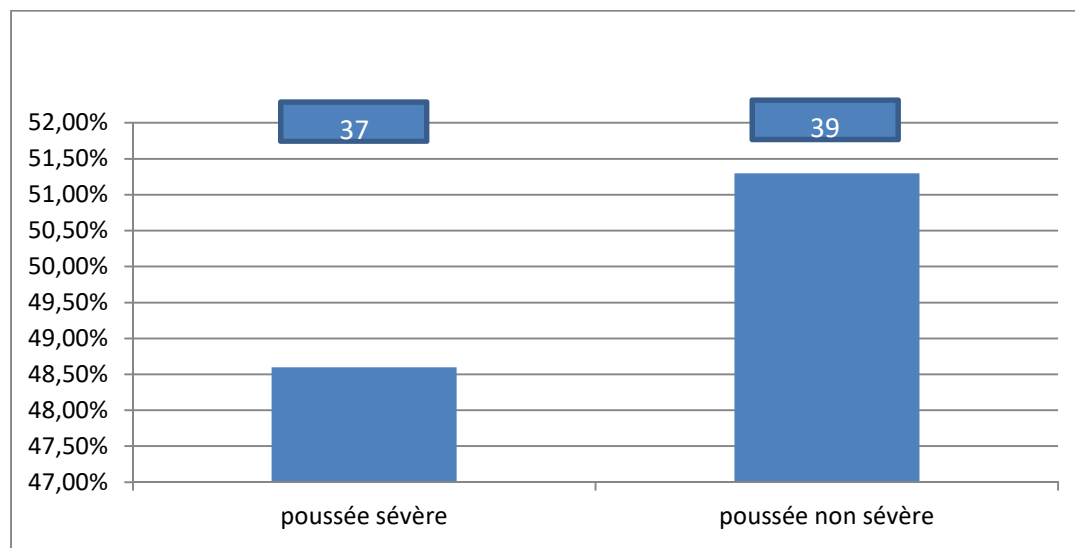


Graphique10 : score de Best (CDAI) chez les patients de notre série ayant une MC

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Pour la RCH, l'évaluation de la gravité basée sur le score de Truelove et witts modifié, a montré :

6. un score compris entre 10 et 12(poussée sévère) dans 37 cas (48,6%)
un CDAI score inférieur à 10(poussée non sévère) dans 39 cas (51,1%) (graphique11).



Graphique11 : score de truelove et witts chez les patients de notre série ayant une RCH

d- Les complications:

Les complications liées aux MICI étaient dominées par les fistules entérocutanées et les dénutritions (Tableau IX).

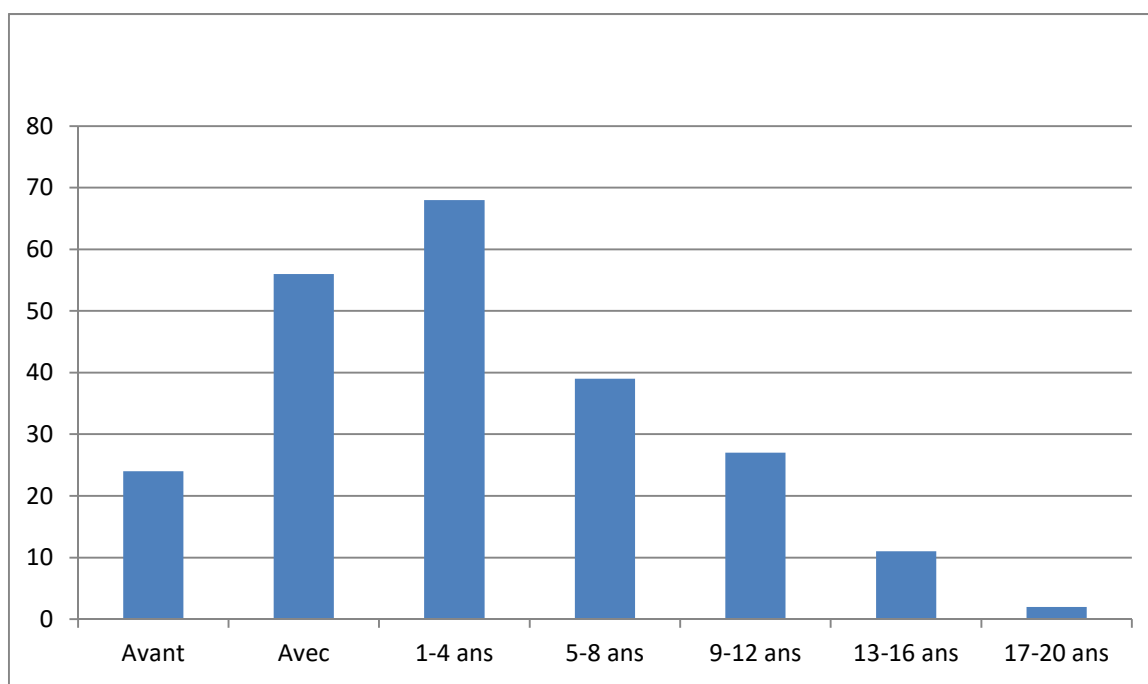
Tableau IX: Répartition topographique des lésions.

Complications	CROHN(%)	RCH(%)
Fistule	10(6%)	1(0,5)
Sténose intestinale	9(5%)	0(0%)
Péritonite par perforation	0(0%)	1(0,5%)
Occlusion et sub-occlusion	3(2%)	2(6%)
Dénutrition	16(9%)	8(5%)
Abcès	7(4%)	1(0,5%)
Hémorragies abondantes	0(0%)	1(0,5%)

III. Etude clinique et paraclinique:

3. Délai de survenu des manifestations extra-digestives par rapport au diagnostic de MICI :

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont apparues avant le diagnostic de la MICI chez 24 patients (10RCH; 14 MC), soit 13.7 % (5,7 % RCH; 8 % MC). Elles étaient concomitantes de la première poussée digestive chez 56 malades (32%), (23RCH; 33 MC), (13,1% RCH; 18,8% MC). L'apparition de la manifestation extra-digestive après le diagnostic de MICI dans 68 cas (38,8 %), (RCH; 36 MC), (18.06 % RCH; 21.29 % MC) avec un délai d'apparition variant entre 1 et 4 ans, et entre 5 et 8 ans dans 39 cas (22,2 %) (19 RCH; 20 MC), (10,8 % RCH; 11,4% MC). Les résultats sont rapportés sur la graphique12.



Graphique12 : Délai entre le diagnostic de la MICI et l'apparition de la manifestation extradigestive

4. Signes cliniques et paracliniques des manifestations extra-digestives:

a- Les manifestations articulaires :

a.1.les atteintes articulaires axiales:

a.1.1 .les sacroiliites isolées

21 patients atteints de MICI (11 RCH ; 10 MC) soit 12 % (6,2% RCH ; 5,7% MC) ont présenté une sacroiliite bilatérale isolée.

A l'interrogatoire, des douleurs fessières ont été rapportées dans 15 cas. L'examen radiologique a mis en évidence une sacroiliite stade II dans 4 cas, les radiographies des articulations sacro-iliaques avaient un pseudo-élargissement des interlignes avec discrètes érosions des berges, le stade III dans 3 cas avec une condensation importante des berges sur les radiographies, le stade IV dans 2 cas avec ankylose et fusion des berges, le stade I dans un seul cas.

a.1.2. les spondylarthrites ankylosantes :

Dans notre série, 17 patients soit 9 % ont présenté une SPA (10MC, 7RCH) soit (5,7%,4%).

16 patients avaient des rachialgies inflammatoires localisées, dont 7 présentaient une raideur rachidienne, 10 patients souffraient de douleurs enthésopathiques à type de talalgies, 3 patients avaient une douleur sternale.

Le diagnostic de SPA était retenu en respectant les critères d'AMOR.

L'examen radiologique a mis en évidence une sacroiliite bilatérale stade IV dans 2 cas, stade III dans 1 cas, stades II dans 7 cas, des syndesmophytes au niveau du rachis lombaire dans 2 cas et une fusion des articulations inter-apophysaires postérieures du rachis cervical chez 1 malade.

La VS était accélérée chez 10 patients, le typage HLA B 27, réalisé chez 5 patients, était positive dans un cas, négatif chez les autres.

a.2.les atteintes articulaires périphérique:

a.2.1.arthralgies périphériques

Dans notre série, on a trouvé la notion d'arthralgies chez 69 patients : 50 avaient des gonalgies, 28 avaient des atteintes des chevilles, 12 au niveau de la hanche ,20 au niveau de l'épaule, 25 au niveau du poignet ,7 au niveau du coude et 11 atteintes des inters phalangiens distaux.

Les radiographies des articulations périphériques ont été réalisées chez 22 patients et n'ont révélé aucune anomalie radiologique.

a.2.2.arthrites périphériques

8 cas de nos patients ont présenté des arthrites, l'oligo-arthrite est retrouvée chez 5 patients, ainsi 2 patients ont présenté une monoarthrite et 1 autre une polyarthrite.

La VS était accélérée dans tous les cas.

Les radiographies des articulations touchées ont été réalisées chez les 7 patients et n'ont révélé aucune anomalie radiologique.

b- Les manifestations oculaires :

L'atteinte oculaire au cours des MICI était soit asymptomatiques découvert lors d'un examen ophtalmologique fortuitement lors de bilans de MICI soit accompagnée de signes fonctionnels à type de diminution de l'acuité visuelle, de rougeur, de larmoiement, de picotement et de douleur (tableau X)

Le diagnostic est confirmé par l'examen ophtalmologique avec la lampe à fente et le fond d'œil.

TableauX: fréquence des signes fonctionnels oculaires au cours des MICI

Signes fonctionnels	Nombre		Pourcentage	
	CROHN	RCH	CROHN	RCH
Absent	2	1	2,02%	1,3%
Diminution de l'acuité visuelle	6	4	6,06%	5,2%
rougeur	8	5	8,08%	6,5%
Larmolement	1	1	1,01%	1,3%
Picotement	3	2	3,03%	2,6%
douleur	2	1	1,01%	1,3%

c- Les manifestations cutané-muqueuses :

Les atteintes cutané-muqueuses retrouvées dans notre série ont été à type d'aphtes buccaux, d'érythème noueux, de pyoderma gangrenosum (photo1), et de psoriasis.

Les signes fonctionnels dermatologiques étaient à type de rougeur cutanée, de picotement, de douleur, l'examen clinique a retrouvé des aphtes buccaux chez 6 patients, présence d'érythèmes chez 9 malades, des lésions élémentaires ont été retrouvées à type de nodule chez 7 malades, de pustule chez 5 malades et de bulle hémorragique chez un patient, des plaques érythémateuses squameuses chez 4 patients.

Le diagnostic était clinique dans tous les cas.



Photo 1 : pyoderma gangrenosum(1).

d- Les manifestations respiratoires :

Trois patients ont présenté des bronchectasies. Le tableau clinique était fait de bronchorrhée matinale et de dyspnée. L'examen clinique trouvait une distension thoracique et des râles crépitants.

Pour les deux cas de bronchite chronique, le tableau clinique était fait de toux et d'expectoration.

Dans les 3 cas de bronchectasie les radiographies de thorax montraient des dilatations des bronches, le diagnostic était clinique dans les autres cas.

e- Les manifestations hépatobiliaires :

6 cas de Cholangite sclérosante primitive (CSP) dont un malade de crohn et 5 malades de RCH, révélée par prurit et cholestase biologique chez 4 patients. La cholangio-IRM a été faite chez tous ses patients.

f- Les manifestations thromboemboliques :

Une thrombose veineuse superficielle dans un cas révélée par un membre gauche gros, chaud et douloureux, la patiente avait une thrombocytose et un bilan d'hémostase normal. L'échodoppler a mis en évidence une thrombose fémoro-poplitée gauche.

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Une thrombose du sinus caverneux dans un cas révélée par des céphalées avec des troubles de conscience qui était confirmé par le scanner cérébral.

IV. La prise en charge

1. Les moyens utilisés:

1.1 .Les moyens médicaux

La corticothérapie :

Prednisone et prednisolone

- Par voie orale ou parentérale

1 mg /kg / J pendant 4 semaines puis dégression.

- Par voie rectale

Lavement rectal.

- Corticothérapie à action locale

Budésotide : 9mg/J pendant 3mois puis dégression.

Les immunosuppresseurs :

- La ciclosporine : **4mg /j par voie orale.**

- L'azathioprine : **2,5 à 3 mg/kg/J.**

- 6-mercaptopurine 6-Me : **1,5mg/kg/j.**

- Methotrexate : **25mg en IM /semaine pendant 3 mois puis chaque 15jours, en association avec l'acide folique.**

Les anti-TNF alfa :

- Infliximab : **5mg/kg/J en perfusion sur 02 H (S0. S2 .S6), puis toutes les 8 semaines.**

- Adalimumab 40 mg :

160 mg en sc à S0 puis 80mg en sc à S2 puis 40mg tous les 2 semaines.

Ou 80mg en SC à S0, Puis 40 mg à S2, Puis 40 mg tous les 15 jours.

✚ **Acide ursodésoxycholique (AUDC)**

12 à 20mg/kg/J en 3 prises.

✚ **Antibiothérapie :**

- Métronidazole.
- Ciprofloxacine.

✚ **Anticoagulants**

- Héparinothérapie
- anti-vitamineK.

✚ **sulfo salazopyrines**

2 g à 4 g/J.

✚ **Acide 5 aminosalicyliques :**

Voie oral : 2g à 4 g /J.

Voie rectale (suppositoire ou lavement) : 1g/J ou tous les 2 jours.

✚ **Collyre corticoïde**

✚ **Antalgique**

1.2.Les moyens chirurgicaux

- La résection iléo-caecale
- L'hémi-colectomie
- Drainage d'abcès, drainage de trajet fistuleux
- Mise à plat du trajet fistuleux
- Colectomie subtotal+ iléosigmoïdostomie
- Colectomie totale

Tableau XI: gestes chirurgicaux effectués chez les malades

Geste effectués	Nombre de cas
La résection iléo-caecale	11 (6%)
Résection iléale	1 (0,5%)
L'hémi-colectomie	5 (3%)
Drainage d'abcès, drainage de trajet fistuleux	6 (3%)
Mise a plat du trajet fistuleux	10 (6%)
Colectomie subtotale+iléosigmoidostomie	7 (4%)
Colectomie totale	1 (0,5%)

1.3. Les moyens endoscopiques

Deux cas de sténose ont été traités par dilatation endoscopique au ballonnet dont une rectale et l'autre iléale.

2. Les indications

a- Traitement de l'atteinte luminale des MICI

a.1.RCH : traitement de la poussée

➤ Forme mineure à modérée :

5 ASA /sulfo salazopyrine + traitement local à base de corticoïde /5ASA (20cas soit 13%), avec bonne réponse dans 14 cas .Alors que dans 6 cas il y avait un échec ayant justifié la corticothérapie, dont 4 cas ont eu une bonne réponse, et 2 ont été en échec justifiant la chirurgie dans 1 cas et les anti TNF chez l'autre.

- Forme sévère

- corticothérapie parentérale+traitement adjuvant (22cas).
- Antibiothérapie.
- Anticoagulant.
- Régime sans résidus

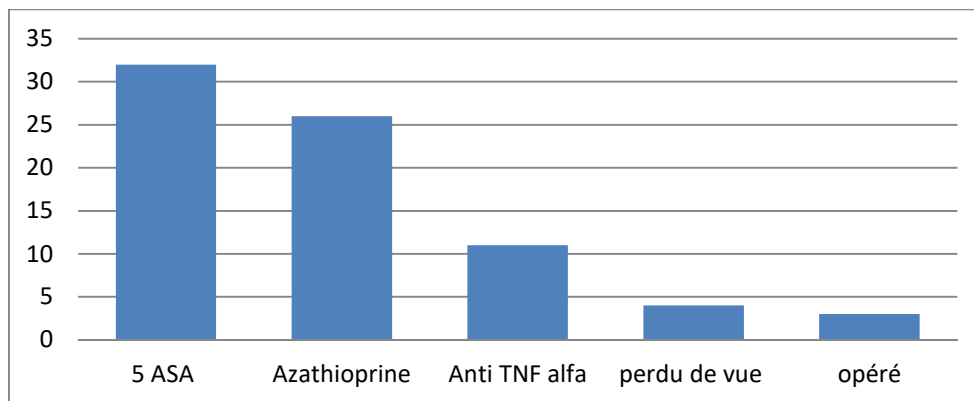
-**Réponse** : la réponse au traitement a été favorable chez 14 patients.

-**Echec** :

- Anti TNF alfa : 5 traités par cyclosporine puis IS (azathioprine).
- Chirurgie : chez 3 patients.

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

- Traitement d'entretien



Graphique 13 : Traitement d'entretien dans notre série pour la RCH

a.2. Maladie de Crohn :

- Traitement de la poussée

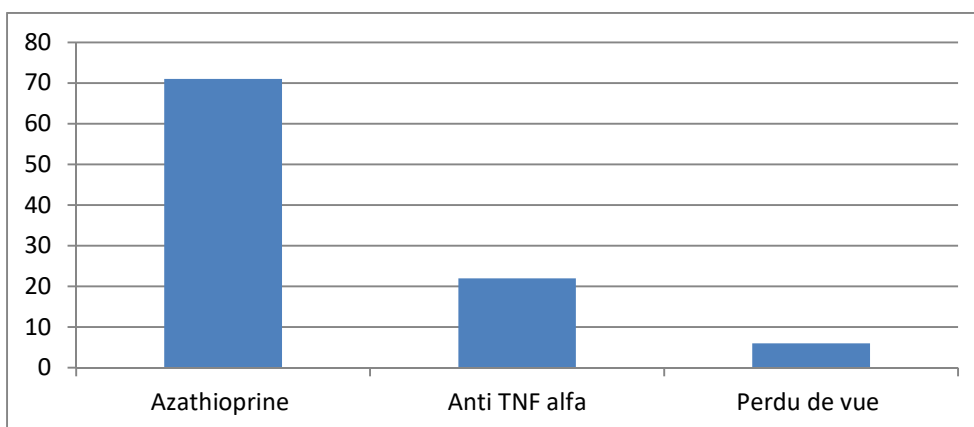
Corticothérapie par voie orale ou parentérale dans 30 cas (17%).

- **Réponse** : 18 patients ont bien répondu au traitement avec 4 cas de corticodépendance.

- **Echec** : devant l'échec du traitement médical par corticoïde chez 8 malades on a opté pour :

- Cyclosporine : chez 2 patients.
- Anti TNF alfa : chez 4 patients.
- Chirurgie : chez 2 patients.

- Traitement d'entretien



Graphique 14 : Traitement d'entretien dans notre série pour la RCH

- Traitement des lésions anopérineale

- Abcès périnéal : 6 cas ont été drainé + traitement anti TNF alfa.
- Fistule : 8 cas ont été traité par la mise à plat du trajet fistuleux+ traitement anti TNF alfa.

-Traitement des complications :

- Sténose : 2 cas ont bénéficié d'une dilatation endoscopique au ballonnet et 3 cas ont bénéficié de la chirurgie.
- Abcès intraabdominal : 4 cas ont été drainé.

b- Traitement de la manifestation extra digestive :

b.1.les Manifestations articulaires

b.1.1.Sacroiliites isolées et Spondylarthrites ankylosantes :

Les antalgiques étaient prescrits seuls chez 12 patients. Ces patients étaient déjà sous amino-salicylés pour traiter leur MICI.

2patients ont bénéficié de séances de kinésithérapie.

b.1.2.Arthrites périphériques non spécifiques :

Le recours aux AINS a été nécessaire dans 4 cas, en plus des dérivés salicylés préconisés pour la maladie intestinale.

b.1.3.Arthralgies périphériques :

15 patients étaient mis sous-antalgiques en plus du traitement de la maladie intestinale sous-jacente. Les autres n'avaient pas besoin de traitement de leurs manifestations extra-digestives car ils ont évolué favorablement avec la rémission de l'atteinte digestive.

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

b.3. les manifestations oculaires :

En plus du traitement propre de la MICI:

- La corticothérapie locale (collyre) a été prescrite chez les malades ayant une épisclérite, ou une uvéite.

b.4. Les manifestations cutané-muqueuses :

12 de nos patients ont bénéficié d'un traitement spécifique pour les atteintes dermatologiques en plus du traitement de la poussée digestive, les 7 patients ayant un érythème noueux ont bénéficié d'un repos au lit pendant 3 semaines avec reprise progressive de l'activité en évitant la station debout prolongée et un traitement à base d'antalgique.

Les 4 patients présentant un pyoderma gangrenosum, ont reçu une corticothérapie générale, une antibiothérapie et des soins locaux, un patient a été mis sous anti-TNF.

Les 3 cas de psoriasis ont reçu des dermocorticoïdes.

b.4. les manifestations respiratoires:

La bronchectasie a été traitée par les bronchodilatateurs à action prolongée chez tous les patients, 2 patients étaient mis sous corticothérapie générale. Le recours aux antibiotiques était nécessaire chez 1 patient.

b.5. les manifestations hépatobiliaires :

Les patients avec CSP ont été mis sous acide ursodésoxycholique (AUDC).

b.6. les manifestations thromboemboliques:

En plus du traitement spécifique de la colite:

- Les 2 cas de thrombose ont été traités par les anticoagulants.

3. L'évolution :

a- L'évolution de la MICI :

a.1. L'évolution sous traitement d'entretien :

32 malades ont été mis sous dérivés amino-salicylés dont 5 en association avec les IS :

- 23 d'entre eux ont été en rémission clinique 6 mois après le début du traitement.
- Chez 2 malades, on a arrêté le traitement suite à
- Une réaction allergique
- 10 patients ont présenté une poussée sévère à modérée sous ce traitement d'entretien ayant nécessité le recours à la corticothérapie puis IS.

97 malades ont été mis sous immunosuppresseurs :

- 62 ont maintenu la rémission clinique.
- Arrêt dans 22cas à la suite de l'apparition de :
- D'une anémie profonde dans 18 cas.
- D'une cytolyse hépatique aigue à du traitement dans 4 cas

33 malades ont été mis sous Anti-TNF :

- Une bonne réponse dans 18 cas.
- Arrêt du traitement chez 12 malades :
- Par manque de moyens dans 9 cas.
- une intolérance dans 3 cas.
- 3 patients ont présenté une poussée sévère à modérée sous ce traitement d'entretien.

7 cas malades ont été opérés.

b- L'évolution de la manifestation extra-digestive

b.1. les Manifestations articulaires :

b.1.1. sacroiliites isolées :

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Aucun signe d'atteintes rachidiennes ni autres atteintes extra-digestives n'est apparu chez ces malades au cours d'un suivi.

b.1.2 Spondylarthrites ankylosantes :

Au cours des poussées, la réponse au traitement a été favorable dans 10 cas, les arthrites périphériques ainsi que la douleur rachidienne ont diminué progressivement d'intensité. Cependant chez les autres patients, la SPA a évolué pour son propre compte.

b.1.3. Arthrites périphériques :

Les 12 patients mis sous sulfasalazine ont répondu favorablement, les signes articulaires ont disparu après quelques jours de traitement sans aggravation.

b.1.4. Arthralgies périphériques :

La réponse au traitement a été favorable chez 34 patients, les autres patients sont perdus de vu.

b.2.les manifestations oculaires :

L'évolution a été marquée par la régression des signes cliniques et l'amélioration de l'atteinte oculaire chez 16 patients.

b.3. manifestations cutanéomuqueuses :

L'évolution a été favorable dans tous les cas.

b.4.les manifestations respiratoires :

L'évolution était marquée par la stabilisation de la bronchectasie chez 2 patients un patient est perdu de vue.

L'évolution était favorable pour les 2 autres cas, avec disparitions des signes cliniques.

b.5. Les manifestations thromboemboliques :

L'évolution était favorable pour les 2 cas, avec disparition des signes cliniques.

b.6. Les manifestations hépatobiliaires :

Deux patients ont bien répondu au traitement, les autres ont résisté au traitement



DISCUSSION



I. **PHYSIOPATHOLOGIE DES MANIFESTATIONS EXTRADIGESTIVES DES MICI**

La physiopathologie des manifestations extradigestives des maladies inflammatoires chroniques n'est pas bien comprise. Les mécanismes immunologiques sont probablement responsables de la plupart des manifestations extra-intestinales courantes. Le concept d'un processus auto-immun repose sur le dérèglement immunologique sous-jacent au développement de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin et le risque accru de maladies auto-immunitaires chez les patients atteints de MICI(13).

Les interactions immunologiques complexes entre le système immunitaire de l'hôte et les bactéries ont été décrites en détail. On pense actuellement que la muqueuse de la maladie intestinale sous-jacente peut fournir des réponses immunitaires associées au processus inflammatoire dans les sites extra-intestinaux. La probabilité de développer une réponse auto-immune augmente avec la présence de protéines étrangères ou des produits bactériens dans la muqueuse intestinale. L'importance des bactéries intestinales pour le développement de la réponse extra-intestinale est confirmée par des études animales dans lesquelles l'expression de maladies extra-intestinales et intestinales nécessite la présence des bactéries commensales dans l'HLA-B27 des souris transgéniques et la mutation des récepteurs des lymphocytes T dans les MICI(2) (3).

Dans un environnement sans germes, ces modèles ne manifestent pas de pathologies intestinales ou extra-intestinales. Le concept actuel d'auto-immunité dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin se concentre sur les épitopes partagés entre les protéines bactériennes et des antigènes propres à l'hôte. Les auto-anticorps dirigés contre l'isoforme 5 de la tropomyosine humaine, la protéine du cytosquelette et la protéine spécifique de l'épithélium du côlon ont été montrés chez des patients atteints de rectocolite hémorragique (4) (5) (6).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Il a été postulé que les deux protéines, individuellement ou en tant que complexes, agissent comme des auto-antigènes et sont impliqués dans la pathogenèse de la rectocolite hémorragique. Les peptides microbiens réagissant de manière croisée à l'épitope auto-antigénique cellulaire peuvent alors déclencher la réponse auto-immune. Les épitopes associés à la protéine épithéliale du côlon et à l'isoforme 5 de la tropomyosine humaine sont exprimés au niveau des sites extra-intestinaux, tels que l'épithélium ciliaire non pigmenté dans l'œil, les kératinocytes, l'épithélium biliaire et les chondrocytes (7) (8). Ce schéma de réactivité sélective correspond aux manifestations cliniques des maladies extra-intestinales des MICI.

Cependant, les facteurs qui déclenchent les différents processus auto-immuns dans les organes sélectifs sont inconnus. Le processus immunologique décrit ci-dessus est influencé par des facteurs génétiques. La concordance dans les manifestations extra-intestinales était présente chez 70% des couples parents-enfants et 84% des couples frère(9). Des études ont montré des associations de manifestations extra-intestinales des MICI avec les loci du complexe majeur d'histocompatibilité.

Les manifestations extra-intestinales chez les patients atteints de la maladie de Crohn sont plus fréquemment observées chez les patients avec HLA-A2, HLA-DR1 et HLA-DQw5, tandis que les manifestations extra-intestinales chez les patients avec rectocolite hémorragique sont plus susceptibles d'avoir le phénotype HLA-DR103 (10).

II. EPIDEMIOLOGIE :

1. Prévalence :

Globalement, environ un tiers des patients atteints de maladies inflammatoires Chroniques développent des manifestations extra-digestives (11).

La prévalence de ces manifestations dans les principales études précédentes variait de 21% à 41%(12), il est difficile de déterminer avec précision la prévalence réelle des manifestations extra-digestives dans la maladie de crohn et la rectocolite hémorragique, car elle varie selon les zones géographiques le type de manifestation, l'emplacement, la durée et la prise en charge de la maladie(13), de nombreuses études ne considèrent pas certaines maladies comme des manifestations extra-digestives, ce qui provoque une grande divergence de prévalence dans les travaux publiés (14) (15).

Dans notre série, la prévalence des manifestations extra digestives était de 40 % (45% RCH; 55 % MC). Cette prévalence élevée par rapport à d'autre études peut s'expliquer par un suivi moyen plus long de ses patients et un plus grand nombre de manifestations étudiés (articulaires, dermatologique, ophtalmologique ,hépatobiliaires ,pulmonaires, vasculaires), des résultats équivalents sont rapportés par une étude italienne qui a trouvé une prévalence de 40,6% (16) (en utilisant des définitions de manifestations extra-digestives similaires à les nôtres).Des prévalences moins élevées sont rapportés dans une étude grecque (33,1%) (17) ,une indienne (35,3%) (18),une swiss (38,1%) (19), une portugaise (26%) (20), une canadienne (16,6%)(21),et une hongroise (16,6) (22).Alors que des prévalences plus élevées ont été observées dans une étude brésilienne(62,7%) (23) , une étude espagnole (46,4%) (24).

Les prévalences des manifestations extra-digestives des MICI dans le monde sont présentées dans le tableau XII

Tableau XII : prévalence des manifestations extradigestives des MICI dans la littérature

Auteurs	pays	Année	Prévalence
Zippi et al(16)	Italie	2014	40,6%
Karmiris et al (17)	Grèce	2015	33,1%
Pothuganti et al (18)	Inde	2019	35,3%
Vavricka et al (19)	swiss	2010	38,1%
Veloso et al (20)	Portugal	2010	26%
Huang et al (21)	Canada	2012	16,6%
Lakatos et al (22)	Hongrie	2003	16,6%
Luis mendoza et al (24)	espagne	2005	46,6%
Mota et al (34)	Brésil	2007	62,7

Les manifestations extradigestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont dominées par les atteintes ostéo-articulaires, cutanées et oculaires (25) (26). De nombreux autres organes peuvent également être affectés, notamment le foie, les voies biliaires, le pancréas, les poumons, les reins, le cerveau, et le cœur(27) (28) (29) (30).

Les différents types de manifestations extra-digestives des MICI sont présentés dans le tableau XIII :

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Tableau XIII: les types de manifestations extradigestives des MICI et leurs prévalences

Manifestations extra intestinales	Dans la littérature	Dans notre série
Maladies musculo-articulaires <ul style="list-style-type: none"> • Arthrites • Spondylarthrite ankylosante • Sacro-iliite isolée • Arthralgie 	15% à 70% (31)	66%
Maladies cutanées <ul style="list-style-type: none"> • Erythème noueux • Pyoderma gangrenosum • Aphotose buccale • Psoriasis • Sweet syndrome • Epidermolyse bulleuse 	10% à 40% (32)	13%
Maladies oculaires <ul style="list-style-type: none"> • Uvéite antérieure • Conjonctivite • Episclérite 	4% à 30% (33)	17%
Les manifestations hépato-biliaires <ul style="list-style-type: none"> • Cholangite sclérosante primitive • Hépatite granulomateuse de crohn • Hépatite chronique auto-immune • Cirrhose biliaire 	10% à 30% (34)	6%
Maladies pancréatiques <ul style="list-style-type: none"> • Pancréatite aiguë • Pancréatite chronique 	4% à 39% (35)	0%
Maladies vasculaires <ul style="list-style-type: none"> • Thrombose 	1% à 8% (36)	1%
Maladies sanguines <ul style="list-style-type: none"> • Anémie auto immune • Purpura thrombocytopénique 	0,2% à 0,7% (37)	Exclu de notre étude
Maladies rénales <ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie tubulaire • Glomérulonéphrite • Néphrite interstitielle 	4% à 23% (38)	0%

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Maladies broncho-pulmonaire <ul style="list-style-type: none">• Bronchite chronique, bronchectasie• Pneumopathie interstitielle• Laryngo-trachéite aiguë• Sténose trachéale• Pleurésies séreuses	20% à 55%(39)	3%
Maladies cardiaques <ul style="list-style-type: none">• Péricardite• Myocardite	2% à 15% (40)	0%
Maladies neurologiques <ul style="list-style-type: none">• Maladie démyélinisante• Névrite optique	3 % à 39 % (39)	0%

2. VARIATION EN FONCTION DE L'ÂGE :

Les manifestations extra-digestives des MICI sont dans la majorité des cas diagnostiqués chez les sujets âgés de 30 ans à 50 ans. Une étude suisse réalisée par Vavricka a rapporté une moyenne d'âge 41 ans pour la MC et de 42 ans pour la RCH(19), contre 32,5 ans pour la MC et 38,3 ans pour la RCH selon l'étude hongroise de Lakatos et al (22). En Espagne Luis Mendoza et al, ont rapporté une moyenne d'âge de 31 ans pour la MC et 38 ans pour la RCH(24). L'étude italienne de Zippi et al a constaté la moyenne d'âge la plus proche de la nôtre 32 ans pour la MC et 33,2 ans pour la RCH au moment du diagnostic (tableau XII). La plupart des études faites sur ce sujet situent la moyenne d'âge au moment du diagnostic aux alentours de 30 ans. Dans notre série, la moyenne d'âge au diagnostic était de 34,2 ans, avec un âge moyen de 32 ans pour la MC et 33,2 pour la RCH comparable à celui des autres séries.

Cependant, les manifestations extradigestives des MICI peuvent atteindre d'autres tranches d'âge (tableau XIV).

Tableau XIV : Age moyen des patients au diagnostic selon différentes séries de la littérature

Auteurs	Pays	Année	Age moyen au diagnostic	
			MC	RCH
Lakatos (22)	hongrie	2003	32,5	38,3
Zippi(16)	italie	2014	31,9	33,1
yang(41)	Corée	2018	34,0	45,7
Luis Mendoza(24)	Espagne	2005	31	38
Pothuganti(18)	Inde	2019	32,8	33,2
Vavricka(19)	swiss	2010	41	42
Notre série	maroc	2019	32	33,2

3. VARIATION EN FONCTION DU SEXE :

Il y a une discordance concernant la prédominance en fonction du sexe, certaines études ont rapporté une prédominance féminine, comme l'étude Brésilienne de Mota qui rapporte un sex-ratio de 0,7(23). Alors que d'autres études ont rapporté une prédominance masculine dont l'étude de Hsu et al(42), yang et al(41), zippi et al (16) (tableau XV).

Tableau XV : le sexe ratio selon les auteurs

auteurs	pays	année	Sex ratio (H / F)	
			RCH	CROHN
Hsu et al (42)	Taiwan	2016	1,5	2
Yang et al(41)	Corée	2018	1,3	1,7
Zippi et al (16)	Italie	2014	1	1,5
Pothuganti et al (18)	Inde	2019	1,9	1,1
Mota et al(23)	Brésil	2007	0,7	0,8
Lakatos(22)	Hongrie	2003	1	0,9
Notre étude	Maroc	2019	0,9	0,7

4. VARIATION EN FONCTION DU TYPE MICI :

Dans le monde la répartition des manifestations extra-digestives entre la maladie de crohn et de la réctocolite hémorragique est inégale, les études faites par pothuganti et al(18), Luis mandoza et al(24), yang et al(41), card et al(43) ,et l'étude de zippi et al(16) ont constatés que les manifestations extra digestives étaient plus fréquentes chez les malades ayant une RCH.

En revanche les manifestations extra digestives étaient plus fréquentes chez les patients ayant la maladie de crohn dans l'étude de mota et al (23), de karmiris et al (17) et dans notre étude (tableau XVI).

Tableau XVI : Nombre des manifestations extra digestives selon le type MICI dans la littérature

Auteurs	Pays	Année	CROHN(N)	RCH(N)
Mota et al (23)	Brésil	2007	532	441
Pothuganti et al (18)	Inde	2019	43	64
Luis mendoza et al(24)	Espagne	2005	125	140
Yang et al (41)	Corée	2018	139	293
Zippi et al (16)	Italie	2014	216	595
Card et al (43)	Royaume Uni	2016	37	85
Notre étude	Maroc	2019	99	76

III. Etude clinique et paraclinique :

1. Délai de survenue :

Le délai de survenue par rapport à la MICI

Avant le diagnostic :

1/4 des manifestations extra-digestives précèdent le diagnostic de MICI les principales manifestations qui apparaissent avant le diagnostic sont : l'arthrite périphérique , la spondylarthrite ankylosante , la cholangite sclérosante primitive , uvéite , l'aphtose buccale , érythème noueux , le pyoderma gangrenosum , le psoriasis(44) (45)

Au moment et après le diagnostic :

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

¾ des manifestations extra digestives sont apparus plus fréquemment après le diagnostic de la MICI (44)

2. Expression clinique et paraclinique :

a. Les manifestations rhumatologiques

Elles sont retrouvées dans 40%des patients sous forme d'atteinte périphérique et axiale.

a.1 .Les rhumatismes axiaux

On peut schématiquement distinguer les spondylarthrites ankylosantes et les sacroiliites isolées (46)

a.1.1.Les spondylarthrites ankylosantes

Sa prévalence dans les MICI varie de 1 à 10% les selon études (47). Elles sont plus fréquentes au cours de la maladie de crohn par rapport à la RCH(48).Dans notre série la SPA représente 10% (7 RCH,10MC).

Dans toutes les études, il n'y a pas de parallélisme retrouvé entre la sévérité de la MICI et celle de la SpA : l'évolution est indépendante de la MICI(48).

La SPA au cours des MICI diffère de la SPA primitive par une fréquence moindre du sérotype HLA B 27 : "25 à 75 %" (49), une plus grande fréquence des atteintes périphériques, et une prédominance masculine moindre (48) (49).

Dans notre série, un seul malade avait un HLA B 27 positif.

Le tableau clinique des spondylarthropathies associées aux MICI n'est pas différent de celui d'une spondylarthropathie idiopathique. Les enthésopathies participent à l'expression clinique de la spondylarthropathie à laquelle s'ajoutent des atteintes périphériques volontiers sévères dans leur mode évolutif sans qu'elles soient destructrices. La fréquence des arthrites périphériques au cours des MICI n'est pas différente de celle qu'on observe au cours des SPA idiopathiques(50)

Les signes cliniques et radiologiques étaient en tout comparables à ceux de la SPA primitive. Les signes fonctionnels prédominaient sur le squelette axial: rachis, articulations sacro-iliaques et thoraciques antérieures. Ils se manifestaient par des rachialgies inflammatoires localisées , puis étendues secondairement aux autres segments rachidiens(51).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Dans notre série, 16 malades avaient des rachialgies. L'évolution, par poussées, se fait progressivement l'enraidissement rachidien. Les radiographies peuvent objectiver des signes évocateurs. Les syndesmophytes, qui apparaissent sous la forme de fins spicules osseux verticaux réalisant deux corps vertébraux contigus (photo2). Lorsque l'atteinte rachidienne devienne diffuse, elle réalise un aspect de colonne de bambou avec une ankylose complète du rachis (photo3) (78).

La survenue d'arthrites thoraciques antérieures intéressant les articulations sterno-claviculaires ou sterno-costales est assez évocatrice de la SPA (51).

A cette atteinte axiale, peuvent s'associer des enthésites qui sont l'atteinte inflammatoire des zones de jonction entre l'os et les structures qui s'y attachent (tendons, capsules articulaires, ligaments...) (52).

Les arthrites périphériques touchent en particulier le genou au cours des spondylarthrites ankylosantes. L'atteinte de l'articulation coxo-fémorale est redoutable car elle menace le pronostic fonctionnel du patient (53).

Le diagnostic de SpA répond aux critères de l'ESSG (Tableau XVII) ; À ce stade, l'IRM avant les radiographies standard permet de retrouver des lésions précoces inflammatoires rachidiennes ou enthésopathies

TableauXVII : Critères diagnostiques de spondylarthrites de l'European Spondyl-artropathyStudy

Group (ESSG) (Se 87 % et Sp 96 %)

Critères majeurs	Critères mineurs
Synovites (passées ou présentes) asymétriques ou prédominants aux membres inférieurs Douleurs du rachis lombaire, dorsal ou cervical (passé ou présent) avec présence de 3 à 5 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none">• début avant 45 ans• début progressif• améliorées par l'exercice• raideur matinale• depuis plus de 3 mois	Antécédents familiaux de spondylarthrite, psoriasis, uvéite, arthrite réactionnelle, entéro-colopathie Psoriasis objectivé Infection génitale ou digestive MC ou RCH Enthésopathies achilléenne ou plantaire Douleur des fesses à bascule Sacro-iliite radiologique

Un critère majeur et un critère mineur sont nécessaires pour faire le diagnostic.



Photo2: Radiographie du rachis lombaire de profil montrant des syndesmophytes somatiques antérieures (54).



Photo3 : Radiographie du rachis lombaire de profil : Aspect de colonne de bambou (54).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

a.1.2 .La sacroiliite isolée

La prévalence de la sacroiliite dans les MICI varient selon les études de 2 à 32 % (47) (55) dans notre étude 21 patients(10RCH ;11MC) ont une sacroiliite soit 12%(6%RCH ;6% MC),et serait d'autant plus grande que la durée d'évolution serait élevée (47) (55) (56).

La corrélation entre l'étendue ,la gravité de l'atteinte digestive et la survenue de sacroiliite n'est pas établie (23).

La sacroiliite isolée est plus fréquente au cours de la MC (5% à 20%) par rapport à la RCH(2% à 6%) sauf dans l'étude de salvarani et al , ou ils ont rapporté 5,1% de sacroiliite dans la RCH versus 2% dans la MC(57).

La sacro-iliite isolée sans atteinte périphérique et rachidienne n'a été individualisée qu'en 1964(53) .Elle est souvent considérée comme une spondylarthrite indifférenciée, de la quelle elle diffère par l'absence d'HLA27(31).

L'atteinte est souvent symétrique (58)et se voit isolément sans signes rachidiens(59). La sacroiliite est habituellement asymptomatique et de découverte fortuite sur des radiographies standard chez des porteurs de MICI dans 18 % des cas (60)(photo4), par TDM dans environ 30% des cas (photo5), ou par IRM à un stade précoce où les anomalies sont infra radiologiques (61). Dans notre série, 15 patients ont une sacroiliite symptomatique alors que les radiographies systématiques des articulations sacro-iliaques ont permis la découverte de 6 cas de sacroiliite asymptomatiques soit 3 %.



Photo4: Radiographie de face du bassin avec aspect de sacroiliite bilatérale (50).

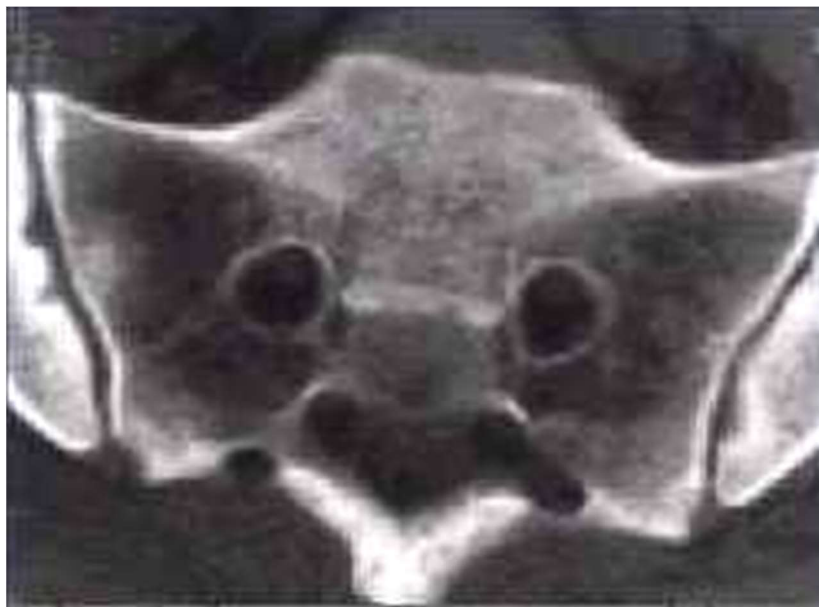


Photo5 : Coupe tomodensitométrique du bassin montrant un aspect de sacroiliite bilatérale(50).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Radiologiquement, les atteintes sacro-iliaques sont classées selon les critères radiologiques suivants (Tableau XVIII).

Tableau XVIII: Critères radiologiques des sacroiliites.

Stade	Aspect des sacro-iliaques
I	Condensation minimale des berges
II	Pseudoélargissement des interlignes par disparition de l'ostéosclérose sous chondrale, discrètes ulcérations des berges
III	Condensation importante des berges, ulcérations sous chondrales
IV	Condensation majeure des berges, disparition de l'interligne : Ankylose

Dans notre série, la majorité des patients avaient une sacroiliite stade II.

a.2. Les Manifestations articulaires périphériques

L'atteinte articulaire périphérique est généralement séronégative, affecte 5% à 10% des patients atteints de RCH et 10% à 20% des patients avec MC, touche le plus souvent les patients avec atteinte colique, périnéale, et souvent corrélée à l'existence d'un érythème noueux, d'une stomatite, d'une uvéite et d'un pyoderma gangrenosum(40), on peut avoir 2 types d'atteinte périphériques :

- L'arthropathie de type I : est oligoarticulaire, aiguë, asymétrique et migratrice touchant moins de cinq grosses articulations. Elle est généralement corrélée à l'activité de l'atteinte intestinale et évolue vers la guérison en moins de 10 semaines et est associée à l'HLA-B27, HLA-B35 et HLA-DR103.
- L'arthropathie de type II : est polyarticulaire, symétrique, touchant généralement plus de cinq articulations. Elle implique le plus souvent les métacarpophalangiennes. Elle est indépendante de l'évolution de la maladie intestinale et peut persister pendant des

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

années. Elle est associée à un risque accru d'uvéïte et s'est avéré être associé à HLA-B44

b. Les manifestations cutané-muqueuses

Les lésions cutané-muqueuses sont, avec les atteintes ostéo-articulaires, les plus fréquentes des manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin(32). Les lésions dermatologiques que l'on peut observer sont très variées(1).

On peut classer ces lésions selon leur physiopathologie, en distinguant les lésions dites «réactionnelles », les lésions granulomateuses au cours de la MC (62).

b.1. Aphtes buccaux :

Ils sont observés chez 20% des malades atteints de MICI(63) (64). Dans notre série 6 patients atteints avaient des aphtes buccaux soit 3%,dont 3 avaient une MC et 3 avaient une RCH .

L'association des aphtes et des MICI est bien connue. Les aphtes associés à la MC et à la RCH ne peuvent pas être différenciés cliniquement des aphtes communs(65), sur le plan clinique, il s'agit le plus souvent d'aphtes communs. Parfois, dans les MC, on observe une aphtose miliaire, des aphtes à tendance extensive dite géants ou des aphtes vulgaires. La relation avec l'évolutivité de la MICI est loin d'être constante (ce parallélisme n'est noté que dans 10 % des cas). Les aphtes peuvent précéder les manifestations digestives(63).

Différents types cliniques peuvent être observés :

- **Les aphtes vulgaires** : Ce sont des ulcérations de <1cm, à fond jaunâtre déprimé, à base infiltrée et pourtour cerclé par un liseré rouge, ils évoluent généralement par poussées de 1 à 5 éléments, disparaissant en 1 à 2 semaines, sans laisser de trace. Ils siègent sur les lèvres, les joues, la face intérieure de la langue ou le plancher de la bouche (photo6)(66).
- **L'aphtose miliaire** : comporte de très nombreux aphtes de petites tailles (< 1 mm), souvent confluents.
- **Les aphtes géants** : dits «de sutton », sont des ulcérations larges, pouvant atteindre 5 cm ou plus, profondes, irrégulières, qui peuvent persister des mois et laisser des cicatrices rétractiles, mutilantes.

Une aphtose bipolaire, avec atteinte génitale, peut survenir dans la MC(67).

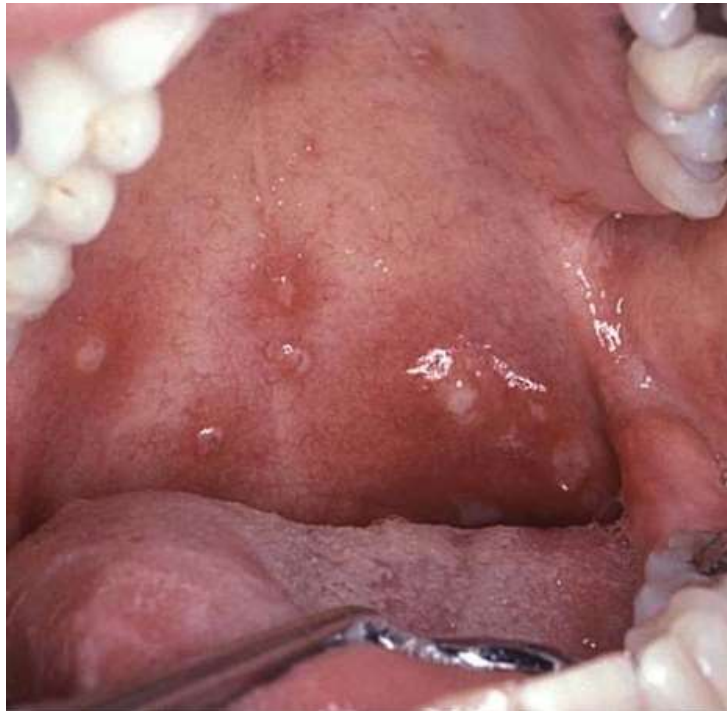


Photo6: aphtes buccaux(68)

Le diagnostic est avant tout clinique. L'aphte doit être distingué d'une ulcération herpétique. Le diagnostic de maladie de Behcet doit être écarté en cas d'aphtose bipolaire. La biopsie est inutile, sauf si l'ulcération est particulièrement large et profonde et persiste quelques semaines, afin d'éliminer un carcinome(75).

b.2. Érythème noueux (EN) :

L'érythème noueux est la manifestation cutanée la plus courante des MICI, elle affecte environ 3% à 8% des patients atteints de MICI(69) .

Dans notre série 7 patients atteints avaient un érythème noueux soit 4%, dont 5 avaient une MC et 2 avaient une RCH .L'atteinte est iléocolique chez 3 patients ,rectocolique gauche chez 1 malade, pancolique dans un cas ,et rectale chez 2 cas .

La recherche d'une MICI n'est alors justifiée qu'en présence de symptômes digestifs (62). La poussée est le plus souvent unique à l'occasion d'une des poussées digestives(70), surtout pendant la première année d'évolution d'une MICI déjà diagnostiquée(15). Toutefois, il existe des formes récidivantes sur plusieurs années mais, il n'y a pas de corrélation entre l'intensité de la poussée digestive et la sévérité de l'atteinte cutanée(62).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Cliniquement, cette hypodermite débute souvent par une fièvre à 38–39°C, et se présente sous l'aspect de nodules érythémato-violacés, chauds et douloureux, fermes et mobiles par rapport aux plans profonds. Leur taille varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres et leur nombre de 2 à 50 ou plus (photo7)(71).

Ils sont situés sur les crêtes tibiales, autour des chevilles ou des genoux, plus rarement sur les cuisses, les faces d'extension des bras, la face ou le cou. la peau en regard, rouge au début, passe ensuite par différentes teintes, jaune puis verdâtre, comme un hématome.(72)

Le diagnostic est clinique(73),les nodules disparaissent en quelques semaines, des lésions nouvelles peuvent continuer d'apparaître pendant une dizaine de jours, la biopsie de ces lésions retrouve une panniculite(32). La présentation clinique peut être moins typique, surtout dans la MC, où l'on observe plus volontiers un faible nombre d'éléments, une atteinte parfois unilatérale ou une localisation à la face postérieure des jambes(74).



Photo7 : érythème noueux (62)

b.3. Pyoderma Gangrenosum(PG)

La pyoderma gangrenosum représente la deuxième manifestation cutanée la plus courante des MIClet la plus sévère, parfois plus invalidante que la maladie intestinale elle-même(64) (73).Elle est observée dans 3 à 8 % des cas (73).Elle plus fréquente au cours de la RCH (5 à 20%) que dans la MC (1% -2%) (12) (65).

Dans notre série 5 patients atteints avaient un pyoderma gangrenosum soit 3%, dont 4 avaient une MC et 1 cas avait une RCH.

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Généralement, il est associé à une atteinte colique étendue (73). Dans notre série, l'atteinte est rectocolique gauche dans 3 cas, et iléo colique dans les 2 autres cas.

Le Pyoderma Gangrenosum apparaît en moyenne après une dizaine d'années d'évolution de la MICI, le plus souvent au cours d'une poussée digestive(75). L'évolution peut également être indépendante ; dans 30 % des cas, le PG est récidivant (68) (75). Dans notre série, le PG est survenue après 1an, 2 ans, 5ans et 10ans d'évolution de la maladie digestive, la récurrence a été marquée chez une patiente.

Les lésions sont uniques ou multiples et sont favorisées, dans 10 % des cas, par un traumatisme local souvent minime(76) (77) ou un geste chirurgical(78).

La lésion élémentaire est une pustule ou papulo-pustule évoluant parfois vers une bulle hémorragique. Les lésions initiales s'étendent rapidement, constituant de larges ulcérations arrondies extensives, peu profondes, à fond rouge, sans adénopathie ni lymphangite satellite. Leur fond est typiquement constitué de clapiers purulents fistulisés (photo8). Leur aspect impressionnant contraste avec leur caractère indolore ou peu douloureux et aseptique, l'apparition d'une douleur doit faire rechercher une surinfection(79).

Les sites de prédilection sont les membres inférieurs (mollets, cuisses), les fesses et le visage (62) . Dans notre série, les 5 patients avaient un PG au niveau des jambes.

D'autres localisations sont possibles, notamment au niveau des cicatrices, des orifices de stomies et parfois des muqueuses buccales ou génitales ; des atteintes profondes peuvent être observées (poumon, os, foie, rate, système nerveux central)(80) (81).



Photo8 : Pyoderma Gangrenosum (65)

L'évolution des lésions cutanées est volontiers indolente, prolongée, capricieuse ; une cicatrisation inesthétique d'aspect gaufré et hyperpigmenté est fréquente(78). Des variantes cliniques ont été rapportées, particulièrement au cours des MICI, comme la forme vésiculo-pustuleuse qui n'évolue pas vers l'ulcération (1) .

Le diagnostic est essentiellement clinique. La biopsie cutanée réalisée, pour éliminer les diagnostics différentiels notamment les pathologies infectieuses, se fait sur une papule ou sur le versant papuleux des berges et montre, sous un épiderme nécrotique ou ulcéré, une infiltration massive du derme par des polynucléaires neutrophiles, avec parfois des images de vascularite leucocytoclasique (15) (81).

b.4. Psoriasis

Le psoriasis est une maladie auto-immune courante de la peau, caractérisée par une hyperkératose et une hyperprolifération des lymphocytes T (82). IL affecte environ 7% à 11% des patients atteints de MICI ,l'association des MICI avec le psoriasis est à la fois génétiquement et immunologiquement liée (75)(83). Dans notre série 4 patients atteints avaient un psoriasis soit 2%, dont 3 avaient une MC et 1 cas avait une RCH.

Le psoriasis est plus fréquent chez les patients ayant une MC que chez ceux atteints d'une RCH(62). Il n'y a pas de relation entre l'évolution du psoriasis et l'activité des MICI(75),le psoriasis n'évolue pas de façon parallèle aux poussées digestives(62), son diagnostic précède généralement celui desMICI (75).

Il existe différents phénotypes cliniques,il s'agit le plus souvent d'un psoriasis vulgaire(lésion chronique en plaque) (62),les éruptions en gouttes , psoriasis séborrhéique et lésions pustuleuses.

Le diagnostic est essentiellement clinique. La biopsie cutanée réalisée en cas de doute de diagnostic (84) (85), sur le plan histologique, les lésions psoriasiques montrent une prolifération accrue des kératinocytes, avec de fortes augmentations du taux de renouvellement cellulaire ,ainsi qu'une expression de kératine qui ne sont pas présentes dans la peau dans les conditions physiologiques (86).

Il n'y a pas eu jusqu'à présent aucune étude comparant la gravité du psoriasis concomitante avec la MICI(83).

b.5. Le syndorme de sweet(SS)

Les MICI représentent une cause exceptionnelle de syndrome de Sweet (87).L'incidence des SS dans les MICI est beaucoup plus rare que celle des PG (75).Il semble être prédominante chez les patients atteints de la MC plutôt que chez ceux atteints de la RCH, le taux d'association étant respectivement d'environ 20% et 30 %(88).

L'apparition du syndrome de Sweet chez les patients atteints de MICI est parallèle à l'activité de la maladie gastro-intestinale (86).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les patients atteints de MICI, en particulier la RCH, peuvent développer une variante pustuleuse de la SS, caractérisée par des pustules recouvrant des papules érythémateuses ou des pustules à base rouge (89). Chez les patients atteints de SS associés aux MICI, l'arthrite et les arthralgies sont souvent observées(90).

Cette dermatose se caractérise par des papules ou des plaques érythémateuses infiltrées, bien limitées, d'apparition brutale, siégeant de façon asymétrique, au niveau des membres inférieurs, parfois du cou ou du visage. Une fièvre élevée, des arthralgies et une hyperleucocytose sont fréquemment associées(86). Histologiquement, il se traduit par un infiltrat neutrophile dense dans le derme réticulaire. L'une des caractéristiques qui permet sa différenciation des autres types de dermatose est l'absence de signes de vascularite leucocytoclasique(91) (92).

L'évolution est favorable avec disparition des lésions sans cicatrice, en quelques semaines spontanément(93) (73) .

b.6.Epidermolyse bulleuse acquise(EBA)

30 % des épidermolyse bulleuses sont associées à une MICI(62),elle est plus fréquente au cours de la MC que dans la RCH(94) (95) .

Il s'agit d'une dermatose bulleuse sous-épidermique d'origine auto-immune, principalement localisées dans les zones de frottement telles que les mains, les genoux et les pieds; les muqueuses peuvent également être impliquées(75)(68).

Cliniquement, l'EBA peut se manifester sous forme de vésicules et de bulles tendues, évoluant en érosions. Les vésicules peuvent être hémorragiques et guérissent généralement avec formation de cicatrice.Des caractéristiques inflammatoires, y compris l'érythème, les plaques urticariennes et un prurit peuvent survenir ,le début des symptômes gastro-intestinaux précède généralement ou se produit simultanément avec l'EBA(96) (97).

Le diagnostic d'ABE doit être confirmé par des études immunopathologiques, y compris l'immunofluorescence directe sur la peau périlésionnelle et l'immunofluorescence indirecte sur la peau tendue. L'immunofluorescence directe révèle des dépôts d'IgG (rarement IgA) et ou de C3 à la jonction dermo-épidermique, alors que l'immunofluorescence indirecte montre IgG (rarement IgA) et ou C3 au niveau du plancher de la peau tendue .une méthode immunoenzymatique a été

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

mise en place pour détecter les auto-anticorps circulants contre le collagène de type VII (75) (98) (73).

Le début des symptômes gastro-intestinaux précède généralement ou se produit simultanément avec l'ABE moins fréquemment (96) (97).

c. Les manifestations oculaires

c.1 Uvéites antérieures



Photo 9 : uvéite antérieure (68)

c.2. Les épisclérites

L'épisclérite survient chez jusqu'à 29% des patients atteints de MICI(33) (104). Dans notre série 9 patients atteints avaient une épisclérite soit 5%, dont 5 avaient une MC et 4 avaient une RCH.

Il s'agit d'une inflammation de l'épisclère présentant une hyperémie de la conjonctive et de l'épisclère. Il est généralement indolore et peut se présenter sous des formes nodulaires ou diffuses(100), et peut être unilatéral ou bilatérale(68).Elle elle se déclenche de manière caractéristique lors de la poussée intestinale de la MICI(101).

Cliniquement elle se manifeste par un œil rouge des symptômes d'irritation ou de brûlure. La douleur ou la sensibilité à la palpation sont fréquentes L'épisclérite n'est pas associée à une perte de vision, une photophobie ou une perte de la réponse pupillaire normale à la lumière(101).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

L'examen oculaire révèle des plaques focales ou diffuses de rougeur au sein desquelles des plaques blanches de sclérotique peuvent être vues entre les vaisseaux épiscléaux dilatés (105). Les vaisseaux engorgés de l'épisclère sont superficiels et blanchissent avec une application topique de phényléphrine (106) (107).

c.3. Les conjonctivites

La conjonctivite est fréquemment observée chez les patients atteints de MICI, elle est la cause la plus fréquente des yeux rouges (105).

Cliniquement les patients présentent un œil rouge diffus et se plaignent souvent de démangeaisons, d'irritation et d'écoulement aqueux ou purulent. Cette condition n'est pas extrêmement douloureuse, les manifestations oculaires potentiellement graves des MICI peuvent imiter la conjonctivite et, par conséquent, être mal diagnostiquées (101).

Dans notre série, 11 patients (6 RCH ; 5 MC) avaient une conjonctivite allergique, soit 6 % (3 % RCH; 3 % MC).

d. Les manifestations hépatobiliaires

d.1. La cholangite sclérosante primitive (CSP)

La cholangite sclérosante primitive est la manifestation hépatobiliaire la plus courante de la MICI. L'association de la CSP aux MICI a été décrite pour la première fois en 1965 (34), Environ 70% à 80% des patients atteints de CSP ont une MICI concomitante et environ 1,4% à 7,5% des patients atteints de MICI développeront une CSP (108). Dans notre série 6 patients atteints avaient une cholangite sclérosante primitive soit 3%, dont 5 avaient une RCH et 1 cas avait une MC.

Le diagnostic de la CSP est généralement antérieur à la MICI, mais la CSP peut être diagnostiquée au fil du temps, après une proctocolectomie chez les patients atteints de la RCH (109).

La cholangite sclérosante primitive est une inflammation chronique avec fibrose des voies biliaires intra et extra-hépatique d'évolution lente et imprévisible dont la complication la plus redoutable est le cholangiocarcinome (110).

Elle est dix fois plus fréquente quand les lésions dépassent l'angle colique gauche que dans les formes distales (111). Dans notre série, l'atteinte est rectocolique gauche chez 2 patients, iléocolique chez 3 malades et rectale chez un cas.

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Le diagnostic de la CSP peut être retenu en présence de 2 des 4 critères suivants, comportant au moins un critère radiologique ou histologique :

- ◆ Critère biologique : Syndrome de cholestase.
- ◆ Critère radiologique : Anomalies des voies biliaires intra et/ou extra hépatiques.
- ◆ Critère histologique : Cholangite fibreuse et oblitérante.
- ◆ Association à une autre maladie en particulier à une maladie inflammatoire du colon , à la fibrose rétropéritonéale ou médiastinale, à la thyroïdite de Riedel , à la pancréatite chronique, parfois elle accompagne un syndrome sec, une polyarthrite rhumatoïde, un lupus ou une hépatite auto-immune(112) (110) (37).

Cliniquement, la CSP se traduit par une asthénie progressive, un ictère et un prurit. Le bilan trouve un syndrome de choléstase biologique avec une augmentation presque constante et souvent importante des phosphatases alcalines (113)

Les éléments clé du diagnostic sont :

- La cholangiographie rétrograde endoscopique montrant des sténoses, assez diffusément réparties, courtes et annulaires, séparées de segments normaux ou modérément dilatés.
- L'histologie hépatique qui montre une fibrose concentrique, une inflammation péricanalaire, une oblitération canalaire, et une paucité des voies biliaires avec prolifération néocanalaire.

Schématiquement, trois formes de CSP sont définies par l'extension des lésions :

- La CSP globale où on trouve des signes typiques cholangio-graphiques et histologiques.
- La CSP des petites voies biliaires (La péricholangite) de diagnostic histologique.
- La CSP des grosses voies biliaires de diagnostic radiologique avec des lésions cholangiographiques typiques(114) (115) (110).

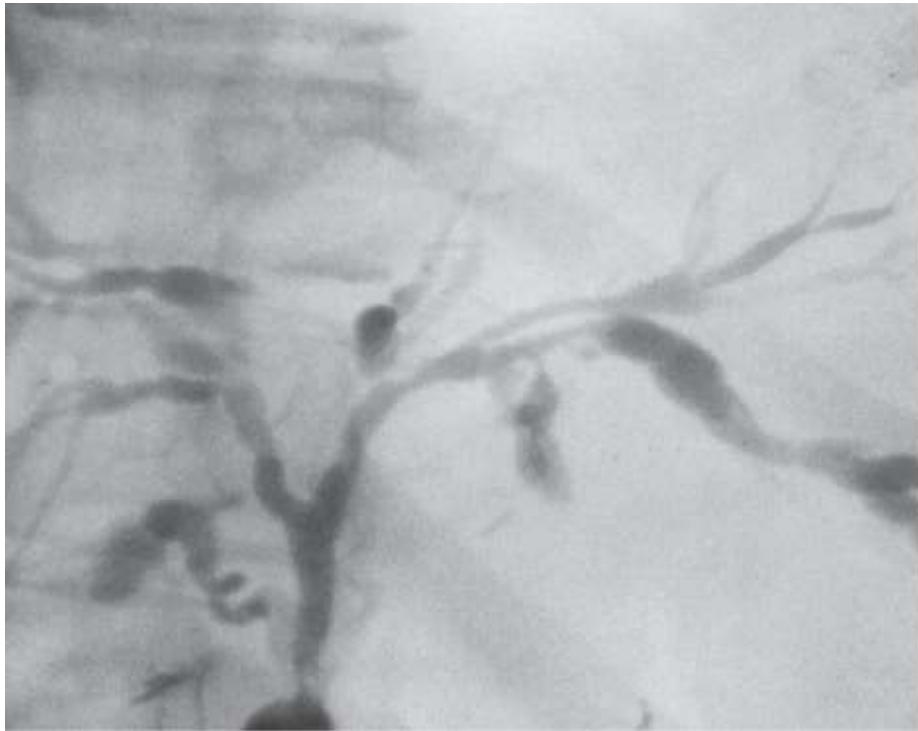


Photo10 : Cholangite sclérosante primitive visualisée par CPRE (68)

d.2.L'hépatite granulomateuse

L'hépatite granulomateuse est une manifestation hépatique rare de la maladie de crohn estimée à moins de 1 % (116), qui dans certains cas suivent l'activité de la maladie intestinale. Les patients sont généralement asymptomatiques(116) (117) (34),mais peut se manifester par la fièvre,l'ictère,les masses hépatiques inexplicées lors des tests d'imagerie ou des élévations asymptomatiques des enzymes cholestatiques telles que la phosphatase alcaline (117) (118) (119).

Le diagnostic repose sur la biopsie qui est caractérisée par la présence des granulomes (119) (34). Les granulomes dans le foie semblent refléter des granulomes dans l'intestin(120),les diagnostics différentiels tels que la malignité et l'infection doivent être exclues en premier(8).

d.3.L'hépatite chronique auto-immune (HAI)

L' hépatite active chronique auto-immune survient dans 1% des cas de MICI, principalement dans la RCH (116). Inversement,l'incidence des MICI chez les patients atteints d'HAI varie entre 4% et 30% (116).

L'hépatite auto-immune est une maladie hépatique à médiation immunitaire dont les symptômes non spécifiques tels que fatigue, nausées, douleurs abdominales et arthralgie, les patients peuvent présenter des symptômes et des signes hépatiques plus typiques, notamment un ictère, une hépatite aiguë ou une insuffisance hépatique mineure(121) .

Sa presentation est souvent dominée par un syndrome de cholestase Clinique et biologique avec en particulier l'augmentation des phosphatases alcalines sériques (122) (123) , le diagnostic de l'HAI repose sur des paramètres cliniques, biochimiques, immunologiques et histologiques (34). Ces critères consistent en la présence d'auto d'anticorps, des taux élevés d'IgG, des preuves histologiques d'hépatite, Une confirmation histologique est souvent requise pour le diagnostic(124) (125).

Il n'y a pas de relation entre l'activité de l'hépatite et la gravité ou l'activité de la colite (116).

e. Les manifestations thromboemboliques

Les accidents thromboemboliques sont fréquents au cours des MICI par rapport à la population générale, leur fréquence est de 10% à 13% chez les patients atteints de MICI(126).

Une activation de la cascade de coagulation et une agrégation plaquettaire lors d'une inflammation systémique sont observées dans les MICI. Les patients atteints de MICI ont un risque plus de 3 fois plus élevé de développer une thromboembolie veineuse (127) (128).

Il s'agit principalement de thromboses veineuses et plus rarement de thromboses artérielles (129)(130). La majorité des accidents thromboemboliques sont les thromboses veineuses profondes tandis que d'autres localisations de thrombose veineuse étaient rares. l'incidence est un peu plus élevées chez les patients atteints de la MC (129) , il s'agit d'une cause

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

importante de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de MICI(131) . Dans notre série 2 malades de crohn avaient une thrombose veineuse soit 1%.

La thrombose peut être veineuse de siège varié (membre inférieur, pelvis, tronc porte, cerveau , vaisseaux mésentériques, poumon , vaisseaux sus hépatiques ou artériels, elle siège principalement au niveau des vaisseaux cérébraux et coronaires (128) (130).

Les thromboses veineuses de la MICI sont en corrélation avec l'étendue et localisation de la maladie;la plupart d'entre eux surviennent sans preuve de facteurs provoquants (132) (133) (129) .Les MICI compliquées (fistule, sténose, abcès) (132) (134), l'utilisation de corticostéroïdes (135) et l'hospitalisation récente pour MICI (136)sont toutes associées à un risque accru de thrombose (126).Le risque de thrombose était plus élevé pendant les poussées et les périodes d'activité chronique par rapport aux périodes de rémission de la maladie, Ils se reproduisent aussi fréquemment après le premier épisode (126).

Dans notre série, elle siège au niveau cérébral chez une patiente et au niveau des membres inférieur dans l'autre cas.

La thrombose veineuse est l'oblitération plus ou moins complète d'une veine par un thrombus constitué à partir d'une coagulation intra vasculaire localisée(129).

Cliniquement la thrombose débute souvent par une douleur spontanée ou provoquée par l'appui, une fièvre modérément élevée, un pouls accéléré de façon progressive, avec la présence d'œdème blanc chaud dur, ne prenant pas le godet, et la présence du signe de Homans. Le diagnostic positive repose sur l'échodoppler veineux.

La thrombose veineuse cérébrale peut se manifester de manière très variée. Les symptômes les plus communs étant les céphalées , les crises comitiales, les déficits neurologiques focaux, les troubles de la conscience et l'œdème papillaire(129) (128).

L'imagerie cérébrale permet le diagnostic de la thrombose et la visualisation des complications parenchymateuses, qui sont inconstantes (œdème, hémorragie).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Le diagnostic repose généralement sur la TDM cérébrale dans certains cas, lorsque le diagnostic ne peut être affirmé avec certitude, une IRM cérébrale ou une angiographie conventionnelle peut être nécessaire(137).

f. Les manifestations pancréatiques

f.1. la pancréatite chronique(PC) :

Ball et al ont été les premiers à décrire la relation entre les MICI et la pancréatite chronique. Le risque de pancréatite semble être légèrement plus élevé avec la MC que pour la RCH (35). Morphologiquement, la pancréatite chronique dans les MICI se caractérise par la présence d'anomalies des canaux pancréatiques, parfois un schéma pseudotumoral; et dans la plupart des cas, absence de calcification parenchymateuse(138). se produisent avant ou peu après le début de la MICI(139).elle est le plus souvent asymptomatique(140),l'atteinte pancréatique peut survenir en l'absence de toute lésion hépatique, dans ce cas, la PC est indolore et non calcifiante, mais responsable d'un syndrome de malabsorption marquée (141). Lorsqu'une wirsungographie rétrograde est pratiquée, les canaux pancréatiques apparaissent normaux ou sont le siège d'anomalies minimes (142). L'aspect aréolaire du pancréas en échoendoscopie pourrait être un argument supplémentaire pour le diagnostic de la PC. Les causes habituelles de la PC (alcool, traumatisme, tumeurs, mucoviscidose, hyperparathyroïdie, pancréatite familiale) sont absentes.

Il a été suggéré que la pancréatite chronique associée à la RCH diffère de celle observée chez MC par la présence d'une atteinte plus fréquente des voies biliaires,la perte de poids et la sténose du canal pancréatique principal (143).

f.2. la pancréatite aiguë (PA)

La pancréatite aiguë est une manifestation extra-intestinale importante des MICI. Le risque estimé semble être 4,3 fois plus élevé pour les personnes atteintes de la maladie de Crohn et 2 fois plus élevé pour la RCH, par rapport à la population générale(144)(145).

Cliniquement, les symptômes de la PA peuvent parfois être difficiles à différencier de ceux causés par l'activité des MICI ou par ses complications , De plus des élévations légères à modérées de l'amylase, de la lipase ou des deux sont fréquemment observées chez les patients atteints de MICI, même pendant les phases inactives (146) (147) .

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Le diagnostic repose sur la présence d'au moins deux des trois critères de diagnostic: douleur pancréatique, un taux élevé de lipase ou d'amylase sérique (supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale) et des modifications de la tomodensitométrie abdominale, en absence des autres causes de la pancréatite aiguë (lithiase biliaire, alcool, hypercalcémie, hypertriglycéridémie(148). Ces critères sont parfois difficiles à appliquer dans les MICI, car les douleurs abdominales dues à la pancréatite peuvent être difficiles à différencier de celles causées par les MICI actives. De plus, une lipase élevée asymptomatique est retrouvée chez 7% des patients atteints de MICI(138).

Le diagnostic précède le plus souvent les manifestations cliniques et le diagnostic de la maladie de la MICI sous-jacente(144).

La relation entre l'étendue et la durée de la pancréatite n'est pas bien établie(149).

g. Les manifestations hématologiques

L'anémie survient chez 18% à 32% des patients atteints de MICI .Le mécanisme de l'anémie est multifactorielle , inflammatoire , carenciel, toxique, auto-immun .

g.1. Anémie hémolytique auto immune (AHAI)

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est un type d'anémie rare observé le plus souvent chez les patients atteints de la RCH , Cette association a été décrite pour la première fois en 1955 par Lorber et al ,elle résulte de la liaison d'anticorps aux globules rouges avec ou sans activation du complément. Leur prévalence est comprise entre 0,2% et 1,7% (150) (151).

Cliniquement, elle se manifeste par des Signes d'anémie notamment l'asthénie la dyspnée d'effort, et plus rarement, par l'ictère et les urines foncées en cas d'hémolyse sévère (37) (30).

Le diagnostic étiologique de l'AHAI repose sur le test de coombs direct, il présente une spécificité élevée mais une faible sensibilité, il permet souvent la détection d'anticorps liés aux érythrocytes , il est positif dans 0,7 % des cas sans qu'il soit toujours associé à une hémolyse (37) (150).

L'AHAI peut survenir avant, après ou au moment du diagnostic de la MICI. Même lorsque la relation potentielle entre l'activité de la maladie et la survenue de l'AHAI n'est pas claire, une corrélation avec l'extension de la maladie a été démontrée dans plusieurs études (150).

g.2.Purpura thrombopénique

La purpura thrombopénique immunitaire est caractérisé par un taux faible de plaquettes sanguines, des mégacaryocytes normaux à augmentés au myélogramme en absence de splénomégalie, son association au MICI est rare(152). Dans presque tous les cas, la MICI précède ou coïncide avec le début de la thrombopénie à médiation immunitaire ,la diminution du nombre de plaquettes est fréquemment observée au cours l'exacerbation aiguë de la MICI (153) (154), l'activité du purpura thrombopénique est en corrélation avec la gravité de la MICI l'atteinte est le plus souvent colique étendue (152).

Le tableau clinique peut être très diversifié, on trouve généralement la fièvre et les troubles digestifs qui inaugurent souvent la maladie. Les manifestations neurologiques (déficits moteurs), rénales (insuffisance rénale,l'anurie), hématologiques (anémie hémolytique sévère, thrombopénie)(155).

Le diagnostic est basé sur les antécédents médicaux, les résultats physiques, les examens paracliniques comprennent la numération formule sanguine, le dosage d'anticorps,le frottis sanguin (afin d'évaluer la présence des schizocytes, la morphologie et la quantité des plaquettes) (156).Les examens paracliniques comprennent la numération formule sanguine, le dosage d'anticorps,le frottis sanguin (afin d'évaluer la présence des schizocytes, la morphologie et la quantité des plaquettes)(153).

h. Les manifestations cardiaques

h.1. la myocardite

La myocardite est définie comme une inflammation des myocytes et du tissu interstitiel .Les patients atteints de MICI ont un risque plus élevé de développer une myocardite que la population générale Cela peut s'expliquer par la médiation auto-immune générée par l'exposition aux auto-antigènes (157) (158).

Il n'existe pas de forme clinique ou anatomopathologique typique de myocardite liée à une MICI (158) Les patients peuvent présenter des symptômes similaires à ceux du syndrome coronarien aigu, de l'insuffisance cardiaque (insuffisance cardiaque compensée ou nouvelle apparition), les arythmies, le choc cardiogénique, ou la mort subite (159).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

L'évolution peut être parallèle ou indépendante de la MICI, et parfois très à distance d'une poussée de celle-ci(76).

La myocardite associée aux MICI peut fréquemment se présenter sous deux formes histopathologiques: la myocardite lymphocytaire aiguë / chronique et la myocardite à cellules géantes(160).

Le diagnostic de myocardite repose sur des examens paracliniques de sensibilité et spécificité variables :

- Sur le plan biologique, il existe habituellement un syndrome inflammatoire, une augmentation de la troponinémie qui signe l'existence d'une souffrance myocardique .Sur le plan électrique, on peut retrouver à l'ECG des anomalies de la repolarisation (négativation de l'onde T, sus-ou sous décalage ST) ,mais également des troubles du rythme ventriculaire ou supraventriculaire (161) (160).
- Sur le plan morphologique, l'échographie cardiaque reste l'examen de première intention afin de détecter une diminution des capacités contractiles ventriculaires ou un épanchement péricardique. (161) (160).L'IRM, examen de deuxième intention, est sûrement la technique non invasive la plus sensible pour le diagnostic de myocardite quand le contexte clinique est évocateur et que l'échographie cardiaque est normale. En cas de myocardite, l'injection du gadolinium au temps tardif permet de mettre en évidence un rehaussement intramyocardique, un œdème interstitiel et l'absence de systématisation coronaire éliminant ainsi un accident ischémique(161) (162) .La place de la biopsie myocardique n'est pas encore complètement établie à ce jour (158).

h.2. la péricardite

La péricardite est une inflammation des feuillets du péricarde avec épanchement péricardique (péricardite liquidienne) ou sans (péricardite sèche)(157), elle représente la manifestation cardiovasculaire la plus courante dans les MICI (163), elle a été signalée au cours des MICI pour la première fois en 1996, l'incidence de la péricardite est légèrement plus élevée dans la RCH par rapport à la MC(164).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

La plupart des cas de péricardite sont associés à une atteinte colique dans la MC et la RCH(165).

La péricardite survient généralement avec des poussées, comme elle peut se produire avec une poussée ou être complètement indépendante d'une poussée(165).

Le tableau clinique comprend la fièvre, l'altération de l'état général, syndrome grippal, la dyspnée, l'auscultation peut trouver un frottement péricardique, un assourdissement des bruits de cœur ou une diminution du choc de pointe(28) (159).

Le diagnostic repose sur l'électrocardiogramme qui peut être normal, ou pathologique_(des modifications intéressantes le plus souvent la repolarisation qui sont concordantes diffuses et labiles), l'échocardiographie-doppler_,la radio thorax le recours à la ponction péricardique peut être indispensable (166)voire même la biopsie péricardique(167).

La plupart des cas de péricardite sont associés à une atteinte colique dans la MC et la RCH(165).

Il est courant que les patients atteints de péricardite associés aux MICI aient d'autres manifestations extra-intestinales au moment de leur présentation avec une péricardite(165).

i. Les manifestations rénales

Il intéressent environ 4 - 23% des patients atteints de MICI , ces manifestations comprennent la La néphrite tubulo-interstitielle ,la glomérulonéphrite, la protéinurie tubulaire,et l'amylose.

i.1.La néphrite tubulo-interstitielle

La néphrite tubulo-interstitielle est une lésion des tubules rénaux et de l'interstitium qui induit une réduction de la fonction rénale(38). La forme chronique est associée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, des études récents ont prouvé la relation entre les maladies du tractus gastro-intestinal et lésions tubulo-interstitielles, confirmant le néphrite tubulo-interstitielle en tant que manifestation extra-digestives chez les patients atteints de MICI, associé le plus souvent à la maladie de crohn (29).Elles est diagnostiquée avant ou simultanément de la MICI (168).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

La symptomatologie de la néphrite tubulo-interstitielle peut être non spécifique et les symptômes sont souvent absents sauf en cas d'insuffisance rénale. De nombreux patients développent une polyurie et une nycturie (168) (169).

Le diagnostic repose sur l'augmentation des marqueurs tubulaires qui est liée à l'activité de la maladie(168).l'échographie rénale qui peut montrer des petits reins avec des zones cicatricielles et asymétriques, la biopsie rénale n'est pas souvent pratiquée afin d'établir le diagnostic, mais elle contribue à caractériser la nature et la progression des affections tubulo-interstitielles au cours des MICI (168) (169).

i.2.la Glomérulonéphrite(GN)

La glomérulonéphrite est une forme d'implication rénale chez les patients atteints de MICI , qui est définie comme inflammation non suppurative des capillaires glomérulaires résulte d'un mécanisme immun(168) .

Le tableau clinique comprend l'hématurie, l'oligurie , la protéinurie, et l'œdème(170) (171).Les patients ont souvent une insuffisance rénale sévère avec une créatinine sérique élevée, L'histologie varie d'une glomérulonéphrite à lésions minime à une glomérulonéphrite rapidement progressive,la GN chez les patients atteints de MICI est lié au dépôt de complexes immuns montré par l'immunofluorescence(172).

Il n'y a pas d'association avec la durée de la maladie cependant, il existe une corrélation avec une inflammation active dans les intestins (173)

i.3.Protéinurie tubulaire

Un grand nombre d'essais cliniques montrent que le dysfonctionnement tubulaire proximal est une caractéristique clinique courante chez les patients atteints de MICI, qui se manifeste sous forme de protéinurie tubulaire (174) (175) (176). C'est une manifestation extra-intestinale rare mais grave avec une prédominance chez les patients atteints de la maladie de Crohn(177).

Le tableau clinique comprend la modification d'aspect des urines , les oedèmes , comme elle peut être asymptomatique(38) .Les marqueurs biologiques tels que l'alpha-1 -microglobuline, N-acétyl-bD-glycosaminidase , bêta-2-microglobuline, et cystatine C ont montre la corrélation la maladie intestinale et lésions tubulaires. L'apparition de ces marqueurs tubulaires dans l'urine

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

indique une diminution de la réabsorption et peut être utilisée comme un marqueur sensible des dommages tubulaires (175) (176) (178) (29). L'évaluation de l'activité de la maladie intestinale doit toujours reposer à la fois sur l'observation clinique et sur ces marqueurs(175). la protéinurie tubulaire est dépendante de l'activité de la maladie dans la maladie Crohn et la rectocolite hémorragique(175), et son étendu suit le cours intestinal de la MICI sous-jacente(175)(178).

i.4.L'amylose

L'incidence de l'amylose au cours des MICI est proche de 1% (32). Dans notre série on n'a pas relevé de cas d'amylose. Elle apparaît aussi bien au cours de la MC qu'au cours de la RCH. Dans la MC, le taux sérique du précurseur de la protéine AA (SAA ou sérum amyloïde A protein) peut être élevé (76) et semble corrélé à l'activité de la maladie. Mais ce n'est pas suffisant pour juger du risque de développement d'amylose. Elle apparaît plusieurs années après les premiers signes de la maladie.

La topographie des dépôts amyloïdes au cours de la MC compliquée d'amylose est de type secondaire hépato-spléno-rénale mais n'excluant pas les lésions digestives en particulier intestinal. Ces dépôts peuvent s'intriquer au sein du même territoire avec des lésions de la MC ou au contraire siéger à distance. L'atteinte hépatique est longtemps bien tolérée et a surtout une traduction biologique (augmentation des phosphatases alcalines et diminution de la clairance de BSP).

L'atteinte est plus fréquente et elle se traduit par une protéinurie avec ou sans syndrome néphrotique (76).

j. Les manifestations broncho-pulmonaires

j.1.Bronchectasie

La bronchectasie est la manifestation pulmonaire la plus fréquente, elle est associée le plus souvent à la RCH(179), sa fréquence est de 22%(86). Dans notre série 3 malades de RCH avaient une bronchectasie soit 2%.

Il s'agit d'une augmentation anormale du calibre des bronches, permanente et irréversible, associé à une fibrose du parenchyme pulmonaire peribronchique (180).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Cliniquement la bronchectasie trouve la bronchorrhée, la bronchite répétée les râles bronchiques ou crépitants(68) (181).

Le diagnostic dépend de la visualisation des changements typiques, soit radiographiquement soit anatomiquement. La bronchiectasie est parfois évidente sur les radiographies thoraciques de routine, mais le diagnostic est généralement établi à l'aide d'une tomodensitométrie haute résolution(182). La caractéristique clé de la bronchectasie sur les scanners est l'élargissement des diamètres bronchiques, où les bronches apparaissent plus grandes que l'artère qui l'accompagne (le signe de la chevalière)(182) (68).elle est diagnostiquée dans quelques jours à plusieurs années après l'apparition de la MICI(183).

j.2.bronchite chronique

la bronchite chronique est la 2 ème manifestations pulmonaires la plus fréquente(179), leur fréquence est de 20%(86). Dans notre série 2 malades avaient une bronchite chronique dont un malade de crohn et un malade de RCH.

Elle est définie par l'hypersécrétion de la muqueuse bronchique,et qui se manifeste par une toux et une expectoration des expectorations survenant presque tous les jours pendant au moins 3 mois de l'année et pendant au moins 2 années consécutives, lorsque d'autres causes pulmonaires ou cardiaques de la toux productive chronique ont été exclus(182) (68) (184), au cours des MICI certains patients atteints de bronchite chronique peuvent avoir une toux non productive et certains peuvent avoir une dyspnée fonctionnelle(179) (182).

L'examen physique trouve le plus souvent des râles sibilants en expiration forcée, ainsi que la diminution du murmure vésiculaire(181).

Le diagnostic est clinique avec une tomodensitométrie normale(138).L'exacerbation parallèle des symptômes intestinaux et bronchiques a été observée,la bronchite chronique est produite après la proctocolectomie dans certains cas. En effet, elle semble survenir plus souvent après une colectomie(86).

j.3.Pneumopathie interstitielle

Il s'agit d'une atteinte de l'interstitium qui s'épaissit et devient moins souple pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire ou une fibrose pulmonaire(185), associé fréquemment à la

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

RCH au cours des MICI (186) , en dehors des pneumopathies interstitielles liées à la sulfasalazin et à la mésalamine(186).

Cliniquement se manifeste par la dyspnée d'effort, la toux sèche, et la douleur thoracique, plus rarement les râles crépitants (186) (184).

Le diagnostic repose sur la présentation clinique, la TDM à haute résolution, le lavage broncho-alvéolaire et peut nécessiter une biopsie pulmonaire (185). Les résultats radiographiques peuvent aller d'opacités focales à des infiltrats diffus, à des opacités pleurales et à des bronchogrammes aériens sur le scanner thoracique .Le développement de la pneumopathie interstitielle est parallèle à celui de l'activité de la maladie intestinale et aux autres manifestations extra-digestives(138)

j.4.Laryngo-trachéite

La laryngo-trachéite dans les MICI est extrêmement rare et peut présenter une obstruction des voies respiratoires dans n'importe quel groupe d'âge, il est associé le plus souvent à la MC (187).

L'atteinte laryngo-trachéale dans les MICI peut présenter une toux, un enrouement, un stridor et une détresse respiratoire et le tirage inspiratoire .La symptomatologie fluctue au cours de la journée, pouvant se détériorer ou s'améliorer rapidement.

Le diagnostic est clinique les examens paracliniques ne sont pas nécessaires pour faire le diagnostic, mais ils peuvent aider au diagnostic et permettent d'éliminer d'autres diagnostics(184) , elle se caractérise par la présence des granulomes non caséux et épithélioïdes, qui peuvent se manifester par un épaississement nodulaire au cours des MICI (188).

j.5.Sténose trachéale

La sténose trachéale est fortement associée à la RCH (184) correspond à une diminution progressive et permanente du calibre de la trachée. Elle est consécutive à l'altération organique des parois par un tissu néoformé inflammatoire ou fibreux et sténosant(180)

Cliniquement elle se manifeste par un essoufflement, une dysphonie et une toux (189)(190). Il peut souvent être identifié par l'histoire, complété par la les radiographies thoraciques et la tomodensitométrie (TDM) peuvent montrer un rétrécissement de n'importe quelle partie de la trachée, avec un épaississement de la paroi trachéale circonférentielle à la TDM

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

(191). Une évaluation laryngoscopique est nécessaire pour la confirmation. La muqueuse peut présenter un aspect pavé similaire à celui observé dans les intestins affectés (192). Une exacerbation parallèle des symptômes intestinaux et trachéale est souvent observée(86).

j.5.la pleurésie

La pleurésie se définit comme la présence de liquide dans l'espace habituellement situé entre la plèvre viscérale et la plèvre pariétale(193).Peu de cas de pleurésie associés aux MICI ont été rapportés dans la littérature.La pleurésie seul est une manifestation rare et est le plus souvent associé à la péricardite au cours des MICI. La pleurésie a associé le plus souvent à la MC, elle peut suivre l'apparition de la maladie intestinale, comme elle peut être présente au moment de son diagnostic (181) (184).

Les signes cliniques peuvent associer une dyspnée et une douleur thoracique souvent aggravée par la toux, l'inspiration profonde et les changements de position et pouvant irradier à l'épaule homolatérale. L'inspection peut révéler une diminution de l'ampliation thoracique du côté de l'épanchement. À la palpation, la transmission des vibrations vocales est nulle ou atténuée. La percussion, met en évidence une matité,a l'auscultation, l'existence de frottement pleural(194).

Le diagnostic est confirmé par la radiographie des poumons et la ponction pleurale (193).Le liquide pleural au cours des MICI est un exsudat contenant des neutrophiles et peut être hémorragique(181).

k. Les manifestations neurologiques

k.1.la névrite optique

La névrite optique est une inflammation du nerf optique se situant en arrière du globe oculaire(195). Plusieurs études ont montré que les patients atteints de MICI ont des taux plus élevés de démyélinisation et de névrite optique (196). Cette association entre les MICI et la névrite optique est vraie même avant l'utilisation d'anti-TNF alfa (197).

Les patients atteints de MICI avec une névrite optique présentent un flou visuel, ou une perte de vision décroissante sur une période de quelques heures à plusieurs jours, mais elle est souvent accompagnée de douleurs rétrobulbaires, parfois aggravées par les mouvements oculaires et la nuit(198), l'examen clinique trouve un trouble pupillaire afférent ,le fond d'œil peut

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

être normal au début, avec présence d'un scotome central .secondairement, la papille se décolore ce qui témoigne de l'atrophie optique (199)(200).

k.2.la sclérose en plaques(SEP) :

La sclérose en plaques est caractérisée par une atteinte inflammatoire du système nerveux central dont la conséquence est la destruction des gaines myéliniques des axones accompagnés d'une cicatrice gliale, l'ensemble formant des plaques de sclérose disséminées dans le cerveau et la moelle épinière (201). Elle est fréquemment associée aux MICI, en particulier à la RCH , selon plusieurs études (Rang et al., 1982; Sadovnick et al., 1989; Purrmann et al., 1992; Buccino et al., 1994; Kimura et al., 2000; Pandian et al., 2004; Bernstein et al., 2005; Gupta et al., 2005)(202).

La SEP et la MICI partagent une épidémiologie, un âge de diagnostic, une évolution clinique et une répartition géographique similaires, ce sont des maladies inflammatoires chroniques avec exacerbations et rémissions, il est difficile d'identifier avec certitude laquelle d'entre elles a précédé l'autre, et ainsi de déterminer la prévalence réelle d'une au cours de l'autre(203).

Les manifestations cliniques sont polymorphes,dont la névrite optique rétro-bulbaire, la baisse de l'acuité visuelle, le flou visuel, les signes sensitives,les signes moteurs,les signes vestibulaires, les troubles statiques ,les troubles psychique,et les troubles génito sphénctériens(204) .

Le diagnostic de SEP repose sur le caractère multifocal des lésions et sur le mode évolutif par poussées. Toutefois, la mise en évidence d'une dissémination dans le temps et dans l'espace peut être absente, notamment au début de l'affection et dans les formes progressives primaires. Le diagnostic positif peut donc être étayé par certains examens paracliniques (IRM, étude du LCR, potentiels évoqués) mais il est indispensable d'éliminer d'autres affections pouvant rendre compte d'une atteinte neurologique centrale compatible avec le diagnostic de SEP(205) (203).

IV. TRAITEMENT

1. Traitement médical des MICI :

- **But :**

L'objectif principal d'un traitement médical des MICI est de soulager les douleurs d'éviter l'apparition de l'inflammation dans le tube digestif et d'arriver à la cicatrisation de la muqueuse (206).

Il n'existe actuellement aucun traitement garantissant la guérison, mais des médicaments et des options thérapeutiques efficaces, permettant de réduire sensiblement les symptômes existants(206).

- **Moyens :**

- **Dérivés salicylés :**

- **La mésalazine : (L'acide 5-aminosalicylique) :**

A montrer une efficacité supérieure au placebo dans la maladie de Crohn active (207).

Elle est également efficace dans la prévention de récurrence postopératoire et dans le maintien de la rémission obtenue médicalement surtout pour les formes iléales pures (208).

Elle est recommandée à dose de 3 à 4 g/jour et est relativement bien tolérée. Cependant, il était rapporté des cas de toxicité rénale, ce qui conduit à proposer une surveillance régulière de la créatinine chez les malades sous traitement prolongé à base de mésalazine. Les formes rectales de mésalazine (Pentasa®, Rowasa®, ivasa®) se destinent aux formes basses de la rectocolite hémorragique.

L'efficacité des spécialités à base de mésalazine est rediscutée en période de poussées, en particulier devant des lésions intéressant la partie terminale de l'intestin grêle et du côlon. Elles ont toute leur place dans le traitement d'entretien durant les phases de rémission(4).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

➤ **La Sulfasalazine (Salazopyrine 500 comprimés gastrorésistants):**

La sulfasalazine (Salazopyrine®) est un principe actif contenant à la fois un anti-inflammatoire (mésalazine), et un antibactérien (sulfapyridine), utilisé lorsqu'une composante bactérienne associée à l'inflammation est suspectée. Des effets indésirables hématologiques ou cutanés ont été décrit (209).

La sulfasalazine est notamment employée lorsqu'une spondylarthropathie accompagne une MICI (210).

Et aussi utilisée dans la RCH et dans la MC à localisation colique en traitement d'attaque des poussées et de prévention des rechutes. Les posologies conseillées sont de 2 g/j en traitement d'entretien et peuvent varier de 4 à 6 g/j pendant un à deux mois en traitement d'induction.

➤ **L'olsalazine (Dipentum 250 mg gélules; Dipentum 500 mg comprimés):**

La fréquence d'apparition importante d'effets indésirables observée sous sulfasalazine, a motivé la création d'un dimère de (5-ASA) , l'olsalazine. Dipentum possède une AMM uniquement dans le traitement d'attaque et d'entretien de la RCUH. Son efficacité connaît une forte variabilité (211).

□ **Les Glucocorticoïdes :**

Les glucocorticoïdes constituent une arme thérapeutique puissante dans le traitement de poussées modérées à sévères de MICI. Les voies locales et orales sont généralement réservées aux traitements d'attaque des poussées modérées. La forme parentérale (IM ou IV) est souvent un recours en cas de poussées sévères.

➤ **Corticoïde à effet systémique :**

La prednisolone (Solupred®) et la prednisone (Cortancyl®) sont les corticoïdes administrés par voie orale les plus employés dans le traitement des MICI. Classiquement, la posologie de 1 mg/kg/j est utilisée en traitement d'attaque des poussées modérées à sévères, permettant d'obtenir plus de 90% de rémissions cliniques à partir de la septième semaine de traitement (212).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

L'administration de bétaméthasone (Célestène®) par voie intramusculaire est alors une alternative possible. L'arrêt de la corticothérapie doit être progressif avec une décroissance des doses sur plusieurs semaines.

La situation de corticodépendance justifie l'utilisation d'immunosuppresseurs, avec en première intention l'azathioprine.

➤ **Corticoïdes topiques :**

Dans les formes rectales ou recto-sigmoïdiennes, le traitement local par les corticoïdes sera indiqué en cas de résistance ou d'intolérance aux suppositoires ou aux lavements de dérivés salicylés. Les corticoïdes employés par voie basse sont : la bétaméthasone (Betnesol, soluté rectal), l'acétate d'hydrocortisone (Colofoam, mousse rectale) et la prednisolone (Solupred comprimés effervescents), 20 à 80 mg/j dissous dans 100 ml de sérum physiologique et administré sous forme de lavement. Lorsque la muqueuse est très inflammatoire, les corticoïdes locaux bénéficient d'une absorption forte et le passage systémique devient conséquent, c'est pourquoi des cas d'insuffisance surrénalienne aiguë ont été décrits suite à leur interruption brutale (212).

➤ **Corticoïde à action locale :**

Le budésônide (Entocort®) est un glucocorticoïde ayant une indication dans le traitement de la MC. Le budésônide, administré par voie orale, est formulée sous forme de micro-granules gastrorésistantes ayant une libération contrôlée au niveau iléo-caecale. Cette formulation est adaptée au traitement des poussées d'intensité légère à modérée des formes iléo-coliques droites de la MC(213).

➤ **Corticothérapie intraveineuse :**

Dans les poussées graves de colite, la corticothérapie intraveineuse administrée selon le protocole de Truelove est la base du traitement. En revanche, les corticoïdes n'ont aucun effet dans traitement d'entretien, quelle qu'en soit la dose, et quel qu'en soit le type (213).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

□ Les immunosuppresseurs :

Les immunosuppresseurs occupent aujourd'hui une place importante dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). (214).

➤ **Les thiopurines : L'azathioprine (Imurel) et la 6-Mercaptopurine (Purinethol) :**

Ils ont une efficacité prouvée sur la maladie de Crohn active mais ils agissent de façon retardée. Ce qui explique que leur efficacité est meilleure dans le maintien de la rémission dans les formes sévères ou corticodépendantes, et dans les manifestations anopérinéales (215) (216).

L'azathioprine est donnée à la dose de 2 à 2,5mg/kg/j et la mercaptopurine est donnée à la dose de 1,5mg/kg/j.

Leurs effets indésirables limitent leur usage prolongé. Ils sont peu fréquents de l'ordre de 10% des cas. Représentés essentiellement par les dépressions médullaires et certaines complications hépatiques parfois graves, ce qui impose une surveillance trimestrielle du bilan hépatique et d'une numération formule sanguine.

En plus des risques d'intolérance digestive, de poussées aiguës de pancréatite et des lymphomes (217) (218).

➤ **méthotrexate :**

Le méthotrexate, à dose immunosuppressive, est recommandé, hors AMM, dans les formes chroniques des MICI pour maintenir une phase de rémission, notamment dans la maladie de Crohn (219).

Il nécessite une contraception efficace vue son risque tératogène. Si son délai d'action est plus rapide que les thiopurines, de l'ordre de 3 à 4 mois, son effet est moins prolongé. Il est administré par voie intramusculaire, à dose de 25 mg/semaine (214) (215).

➤ **Ciclosporine :**

Dans la maladie de Crohn chronique active, une étude contrôlée en double aveugle versus placebo a montré l'efficacité à court terme de la ciclosporine par voie

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

orale chez 59% des malades. Le délai d'action était rapide, le plus souvent après 2 semaines de traitement. En revanche, de faibles doses de ciclosporine par voie orale n'étaient pas efficaces dans le maintien de rémission ni dans la prévention des récurrences. Cette molécule a également été utilisée avec un certain succès, par voie intraveineuse, dans le traitement des colites graves de Crohn ainsi que des fistules ne répondant pas aux autres traitements (214). Les effets indésirables sont nombreux : hypertension artérielle, paresthésies, tremblements, crises d'épilepsie en cas de surdosage(217).

Le risque d'infection est augmenté en cas d'association à une corticothérapie ou à l'azathioprine (210).

➤ **Tacrolimus:**

Le tacrolimus est comparable à la ciclosporine en termes de mécanisme d'action et d'effets secondaires. Il est utilisé pour traiter les cas graves de maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse, une hospitalisation n'est pas impérative. Le mode d'administration du tacrolimus est oral(220).

□ La biothérapie :

• Les anti-TNF

Les traitements anti-TNF ont considérablement modifié le décours des MICI. Ces agents peuvent à la fois induire et maintenir une rémission prolongée en cas de maladie modérée à sévère (221).

➤ **Infliximab (Remicade®) :**

L'infliximab (IFX, REMICADE) est un anti TNFalpha qui représente la première thérapie biologique largement utilisée dans la MC. Il donne une amélioration clinique, biologique et histologique significative et assez rapide sur la MC luminale active, et permet aussi de maintenir sa rémission. Dans les MC réfractaires au traitement conventionnel, l'efficacité de l'infliximab est plus importante lorsque les patients sont traités par l'azathioprine (222).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

L'infliximab est autorisé pour le traitement des enfants, des jeunes (6-17 ans) et des adultes atteints d'une maladie de Crohn au stade grave ou d'une colite ulcéreuse moyennement grave (215).

➤ **Certolizumab Pegol (Cimzia®) :**

Le certolizumab pegol est utilisé chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui n'ont pas suffisamment réagi à un traitement conventionnel. Le certolizumab pegol est un inhibiteur du TNF alpha qui bloque l'activité de la protéine TNF- α (facteur de nécrose tumorale), un élément naturel du système naturel, et peut aider à soulager les symptômes de la maladie de Crohn(223).

➤ **Golimumab (Simponi®) :**

Le golimumab est un anticorps monoclonal humain qui est homologué pour le traitement de différentes maladies auto-immunes. Parmi celles-ci figure la MC avec activité moyenne à élevée. Le golimumab est destiné aux patients adultes qui ne réagissent pas suffisamment à une thérapie conventionnelle (y compris les corticostéroïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), aux patients adultes qui ne tolèrent pas ces thérapies ou qui ont une contre-indication médicale vis-à-vis d'une de ces thérapies(224).

• **Anti integrine**

➤ **Vedolizumab (Entyvio®) :**

Le Vedolizumab est le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).

Lors de la RCH et de la maladie de Crohn, un sous-groupe de cellules inflammatoires migre dans le tissu intestinal et engendre, avec d'autres composants du système immunitaire, une inflammation qui, à long terme, peut entraîner une lésion du tissu intestinal. Pour que ces cellules puissent migrer hors du sang dans le

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

tissu intestinal, elles doivent se fixer aux cellules des vaisseaux sanguins dans l'intestin. Pour ce faire, elles ont besoin d'aides à la fixation spécifiques, appelées «intégrines». Le vedolizumab se fixe de manière ciblée sur de telles intégrines sur les cellules inflammatoires dans le sang et les occupe. Par ce biais, ces cellules inflammatoires ne peuvent pas migrer dans l'intestin. Par conséquent, l'activité inflammatoire dans le tissu intestinal est atténuée(225).

- **L'ustekinumab (Stelara®)**

L'ustekinumab inhibe l'activité de l'IL-12 et de l'IL-23 en bloquant la liaison de ces cytokines à leur récepteur, l'IL-12R β 1, exprimé à la surface de cellules immunitaires, il est indiqué dans le traitement de la MC active modérée à sévère, chez les adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au vedolizumab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements.

- **Les inhibiteurs de Januskinases(anti-JAK)**

- **Tofacitinib:**

Le tofacitinib est un anti-JAK non sélectif, il inhibe à la fois JAK1, JAK2 et JAK 3 et il bloque l'action de nombreuses cytokines pro-inflammatoires entraînant une immuno-suppression profonde: l'interleukine (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 et interféron(IFN)- γ c'est le traitement de la RCH modérée à sévère pour obtenir une rémission(226).

- **Filgotinib et upadacitinib**

Le filgotinib et l'upadacitinib inhibent spécifiquement JAK1 et bloquent la différenciation des cellules lymphocytaires vers les voies Th1 et Th2 utilisé dans la MC modéré à sévère(227).

- **Les antibiotiques :**

Le rôle principal de l'antibiothérapie correspond au traitement des complications infectieuses au cours des MICI. Elle est justifiée en première ligne dans le traitement d'une MC fistulisée (228). Le métronidazole (Flagyl®), agissant principalement sur les germes anaérobies et inhibant la phospholipase A, et la

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

ciprofloxacine, ayant une action ciblée sur les bactéries Gram négatif, représentent de part ces caractères les deux molécules les plus utilisées(229).

- **La Nutrition entérale et parentérale, régime sans résidus:**

Une nutrition artificielle permet de rétablir le bilan électrolytique et nutritionnel chez les patients en poussée. La nutrition parentérale exclusive permet la mise au repos absolu du tube digestif en cas de poussées sévères de MICI. La nutrition entérale partielle est également un support nutritionnel indispensable après une colectomie ou une résection étendue du grêle.

Un régime diététique sans fibres, appelé régime sans résidus, permet de court-circuiter les étapes précoces de la digestion, et ainsi permettre une meilleure tolérance du tube digestif vis à vis des aliments. Ce régime permet aussi d'améliorer le confort digestif des patients en période de poussée. Cependant, ce régime doit rester transitoire et la diversification alimentaire pourra être élargie progressivement dès la rémission afin d'éviter les carences nutritionnelles. Le rôle du diététicien est capital dans ces pathologies afin de transmettre aux patients des règles de diététiques adaptées à chacun d'eux en fonction de l'évolution de leur maladie (période de poussée/rémission), de leur traitement (corticothérapie), de leur poids (perte ou prise de poids), et de leurs antécédents (résection chirurgicale, stomie)(230).

- ***Les règles hygiéno-diététiques:***

Dans la MC, l'arrêt du tabac est fondamental. En effet, il supprime le risque évolutif au cours de la MC et aurait la même efficacité dans le traitement que la prise d'azathioprine ou d'un corticoïde (231).

- **La psychothérapie :**

Les évènements de vie stressants sont souvent retrouvés à l'origine d'une poussée de MICI, de même, le stress agit comme un facteur aggravant d'une poussée.

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Face à ces constats, la proposition d'un soutien psychologique adapté est recommandée chez les patients le désirant(230).

- **Antalgiques, antispasmodiques, ralentisseurs du transit :**

Les antalgiques, en dehors des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) jouent un rôle important dans les poussées de MICI.

Si les antalgiques de palier I et II sont généralement suffisants, certaines poussées sévères nécessitent le recours aux morphiniques.

Les antispasmodiques, tels que le phloroglucinol (*Spasfon*), le pinavérium (*Dicetel*), témonium (*Viscéralgine Forte*) sont également largement utilisés dans le traitement symptomatique des poussées de MICI. Les antidiarrhéiques tels que le loperamide sont à éviter lors des poussées car ils favorisent la stase colique et le risque de mégacôlon toxique. Cependant, ils présentent un intérêt majeur dans les suites de résection intestinale lorsque le transit est fortement accéléré(232)

2. Traitement chirurgical des MICI:

- **Principe**

La chirurgie est indiquée en urgence avant tout traitement médical en cas de perforation, colectasie, syndrome toxique ou hémorragie abondante, de même en cas d'échec du traitement médical intensif.

Pour la maladie de Crohn, les indications de la chirurgie en urgence sont l'hémorragie, la perforation intestinale, l'obstruction intestinale et l'abcès, en outre de la résistance au traitement médical intensif. La principale option chirurgicale utilisée dans le cadre de l'urgence est la résection anastomose la plus limitée possible du segment du tube digestif atteint (233).

En dehors de complications, la chirurgie ne doit pas être envisagée comme le dernier recours en cas d'échec des traitements médicamenteux, mais bien comme une option thérapeutique se discutant à chaque étape de la prise en charge d'une poussée sévère de MICI.

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Il s'agit du traitement qui a permis de réduire la mortalité de la CAG, à condition de ne pas être proposé trop tard (234). Une étude américaine récente portant sur 7108 colectomies a confirmé ces données : la mortalité est significativement plus élevée chez les malades qui ont une durée d'hospitalisation plus longue avant la chirurgie. Ainsi une étude d'Oxford a montré qu'il y a un risque accru de complications post opératoires si la chirurgie est retardée au-delà de huit jours après le traitement médicamenteux (235).

La colectomie subtotale avec iléostomie et sigmoïdostomie représente le premier temps opératoire de choix en cas de colite aiguë grave sur maladie inflammatoire (236).

Le choix des procédés opératoires est basé sur le principe de la colectomie totale, avec ou sans conservation rectale (237).

Le geste opératoire doit obéir à une règle de simplicité technique excluant les sutures en milieu septique, les gestes longs et compliqués chez des patients en état critique.

Les avantages de la colectomie subtotale sont nombreux : c'est une intervention rapide, relativement simple et sûre, réalisable par un chirurgien généraliste, qui permet de sevrer progressivement le patient de toute corticothérapie.

Le bas sigmoïde ne doit pas être laissé fermer dans l'abdomen car le risque de désunion est très important en raison d'une paroi friable, hémorragique et épaisse, d'une pullulation intraluminaire et d'une imprégnation cortisonique fréquente chez un patient dénutri et anémique.

Les conséquences d'une ouverture du moignon rectal dans la cavité péritonéale seraient désastreuses.

L'avantage d'apporter le segment colique en sigmoïdostomie est de permettre le contrôle de l'évolution muqueuse et surtout la réalisation d'irrigations antérogrades ou rétrogrades du segment exclu si la maladie persiste sur cette courte portion(237).

3. Traitement spécifique des manifestations extra-digestives des MICI

a) Moyens

Pour la plupart des manifestations extra-digestives des MICI, le pilier de la thérapie est le traitement de la colite active sous-jacente. Cependant, certaines manifestations extra-digestives

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

suivent un cours clinique indépendant de l'activité des MICI et nécessitent un traitement spécifique (238).

➤ **Acide ursodésoxycholique(AUDC)**

L'AUDC est un acide biliaire hydrophile épimère 7β de l'acide chénodésoxycholique. Physiologiquement, il représente environ 1 à 3 % des acides biliaires. Sous traitement, il devient l'acide biliaire prédominant en inhibant la résorption intestinale des acides biliaires endogènes. Il stimule le transfert des protéines de transport dans leur cible membranaire, par des voies de signalisation post-transcriptionnelles. Ce mécanisme permet de rétablir la sécrétion hydroélectrolytique de bicarbonates, d'acides biliaires et de bilirubine qui en découlent. Par ailleurs, il s'oppose aux effets toxiques et immunomodulateurs des acides biliaires endogènes. Son effet cytoprotecteur (anti-apoptotique) est bénéfique à la fois pour les cholangiocytes et pour les hépatocytes. Il s'agit du traitement de première intention, chez tous les patients ayant une CBP. Il est administré à la posologie de 13 à 15mg/kg/jour en une prise ou deux. Son efficacité a été largement étudiée. Il est bénéfique sur l'amélioration des tests biochimiques, ralentit la progression histologique et l'apparition des signes d'hypertension portale. Et enfin, il améliore la survie sans transplantation.(239).L'effet bénéfique du traitement semble maximal lorsqu'il est instauré lors de la phase précoce de la maladie, et poursuivi au long cours. Dans les maladies précoces, en cas de réponse biochimique, la survie sans transplantation est identique à celle de la population générale(240).Il est habituellement poursuivi à vie. Très peu d'effets indésirables sont rapportés: prise de poids d'environ 3 kg la première année, perte de cheveux et, rarement, diarrhées et flatulences. Ils sont responsables d'un arrêt du traitement dans moins de 20 % des cas. Il n'y a aucune donnée suggérant une tératogénicité.

➤ **AINS**

Les AINS sont des médicaments qui agissent sur la douleur, la fièvre et l'inflammation en général en inhibant l'action des cyclo-oxygénases (COX 1 et COX 2), impliquées dans la synthèse des prostaglandines qui ont un rôle majeur dans la réponse inflammatoire. Ils sont appelés "non-stéroïdiens" pour les distinguer des dérivés des glucocorticoïdes comme la

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Cortisone(241).l'utilisation des AINS est trop controversée car pouvant induire un risque élevé de poussée et d'hospitalisation, une méta-analyse récente n'a pas relevé de complication (242). La prudence reste de mise et d'AINS devront être utilisés pendant une courte durée .Les inhibiteurs de la COX2 représentent une bonne alternative avec moins d'effets indésirables(243) (244) (11).

➤ **Le paracétamol**

Le paracétamol est un analgésique antipyrétique d'efficacité comparable à celle de l'aspirine mais sans effet anti-inflammatoire. L'absorption du paracétamol est plus importante au niveau de l'intestin grêle que de l'estomac. Ceci explique que l'absorption dépend directement du temps de vidange gastrique, elle sera alors diminuée par la prise d'aliments mais aussi par la position allongée Son pouvoir inhibiteur sur les cyclo-oxygénases est plus faible que celui des AINS et des salicylés. Le paracétamol est utilisé en première intention dans le traitement de la douleur faible à modérée à une posologie usuelle de 500 mg à 1 g par prise toutes les 6 h sans dépasser 4 g par 24 h(241).

➤ **Corticoïdes locaux**

Les collyres à base de corticoïdes sont d'action locale anti-inflammatoire et antiallergique puissante. Ils ont une bonne pénétration conjonctivale, sclérale, cornéenne, et au niveau de l'humeur aqueuse mais très faible au niveau du vitré , ce qui peut augmenter la pression intraoculaire induire un glaucome. Ils ne doivent jamais être utilisés sans un diagnostic précis car ils risquent d'aggraver certaines infections oculaires et provoquer des troubles visuels graves(101).

➤ **Les héparines**

Les héparines sont des polysaccharides sulfatés de tailles variables qui exercent leur activité anticoagulante de façon indirecte en se liant à l'antithrombine par l'intermédiaire d'une séquence spécifique pentasaccharidique. La liaison entre cette séquence pentasaccharidique et l'antithrombine induit un changement de conformation de l'antithrombine et accélère l'inactivation des enzymes de la coagulation. Si les chaînes d'héparine ont une longueur importante (> 18 monosaccharides), la thrombine et le FXa sont inactivés de façon équivalente

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

alors que, lorsque la longueur des chaînes est plus courte, le FXa sera principalement inactivé(245).

➤ **Les anti vitamines K**

Les AVK sont des médicaments anticoagulants utilisés par voie orale. ils interfèrent avec le cycle de la vitamine K au niveau hépatique et empêchent la transformation en formes biologiquement actives de quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs physiologiques (les protéines C et S), réduisant ainsi l'activité coagulante de ces protéines(246).

b.Indications:

Nous limitons les indications à la prise en charge des manifestations extra-digestives.

b) Les spondylarthrites ankylosantes

Sur le plan thérapeutique, plusieurs points peuvent être soulignés:

La contre-indication classique des AINS dans les MICI, du fait de leur implication dans le déclenchement des poussées(31), car elles sont responsables d'ulcérations intestinales comme l'ont bien montré des études récentes (247).

Mais cette contre-indication est difficile à respecter lorsqu'il existe un rhumatisme axial symptomatique.une prise de courte durée (par ex. , 2 semaines) ne semblent pas provoquer d'exacerbations(248) . Dans notre série, le recours aux AINS n'était pas nécessaire chez chez la plupart de nos patients.

La Salazosulfapyridine, dont le principe actif est la Sulfasalazine, est efficace à la dose de 3 à 6g/j(31), mais quasi uniquement lorsqu'il existe des atteintes périphériques par contre, la portion 5-aminosalicylée (5-ASA) du médicament n'est pas efficace (249) (250).

Les corticoïdes systémiques sont efficaces dans la SPA, mais à des posologies généralement plus élevées que dans la PR. Ce qui pose le problème de corticodépendance et de tolérance comparable à ceux rencontrés dans les MICI. Les infiltrations de dérivés cortisoniques ont un effet symptomatique appréciable mais utilisées en dernier recours(31) (251).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

L'Azathioprine est réputée peu efficace, alors que le Méthotrexate est plus préféré en cas de formes périphériques réfractaires. En cas de non amélioration ou d'intolérance les anti TNF (infiximab ou adlimumab)(47).

L'efficacité de l'Infiximab dans la SPA (252) est remarquable, notamment dans les formes axiales pour lesquelles on ne dispose d'aucun traitement de fond. Le golimumab et le cetrozumab sont également considérés en cas de perte de réponse à l'infiximab(253).

c) Les sacroiliites

Le traitement est surtout symptomatique reposant sur : Les antalgiques à base de paracétamol à raison de 2 à 3g/j, associés aux AINS lors des poussées inflammatoires ils sont soupçonnés d'aggraver leur symptomatologie, mais ceci reste encore sujet de controverse(46).

De nombreux travaux sont en faveur de l'efficacité de la Salazopyrine | (salazo sulfate pyridine) à la posologie moyenne de 2g/jour. A la différence de ce qui est admis pour l'intestin, c'est la partie sulfapyridine de la molécule qui serait efficace dans les manifestations articulaires.(62)

En cas de douleur importante insomnante, le recours aux antalgiques de niveau II est possible(249).

Les corticoïdes surtout les infiltrations locales sont indiqués en cas de sacroiliites tenaces. En cas d'échec de ces traitements, les anti TNF alfa.

d) L'atteinte articulaire périphérique

L'atteinte articulaire périphérique est sensible à la thérapeutique prescrite pour la maladie intestinale notamment les salicylés, surtout la Salazopyrine qui a un effet positif sur les arthrites (252).

D'autres médicaments peuvent être prescrits :

- Les antalgiques : Dans le cas de manifestations articulaires modérées sans modification de l'atteinte digestive.
- Les AINS : Elles peuvent engendrer des ulcérations et des hémorragies digestives (70), (13), (31). Elles augmentent le risque de déclenchement des poussées de MICI (14).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Leur utilisation doit donc être, s'il est nécessaire, de très courte durée. Les AINS (Anti-cox 2) sont contre-indiqués au cours des MICI (70)

Dans notre série, 15 patients étaient mis sous antalgiques de plus du traitement de la maladie intestinale sous-jacente. Les autres n'avaient pas besoin de traitement de leurs manifestations extra-digestives car ils ont répondu au traitement de la MICI.

- Les corticoïdes utilisés en cas de résistance aux AINS et en cas d'atteinte articulaire intense à raison de 20 à 40 mg /j pendant une durée plus brève qu'au cours des poussées digestives (31). Ces atteintes mono et oligo-articulaires constituent une excellente indication aux traitements locaux par infiltration de corticoïde.
- La sulfasalazine peut être utilisée à la dose de 2 à 3g/j comme traitement de fond dans les formes articulaires chroniques (254).

e) Les aphtoses buccales

Les lésions buccales répondent le plus souvent au traitement de fond de la MICI cependant, certaines lésions nécessitent un traitement spécifique local en bains de bouche Pluriquotidiens à base d'Acide Acétylsalicylique (250-500 mg dans 50 ml d'eau avant chaque repas), de Xylocaine en gel à 5%, de Bétaméthasone en tablettes ou de Tétracyclines. Une carence en folates ou en fer doit être systématiquement recherchée et corrigée. Les formes sévères ou récidivantes peuvent bénéficier de la Colchicine (1 mg/j), de la Thalidomide (100 mg /j), voire les corticoïdes généraux (255) (256) (257) (258). Dans notre série, l'aphtose buccale a régressé spontanément.

f) L'érythème noueux(EN)

En général, le traitement de la poussée digestive guérit l'EN en quelques jours ou semaines. L'alitement ou la contention veineuse semble réduire le risque d'apparition de nouveaux nodules (73) (259).

D'autres traitements peuvent être discutés dans les formes très symptomatiques ou dissociées par rapport aux signes digestifs :

- La Colchicine : 2 mg /j pendant 3 jours, puis 1 mg /j pendant 2 à 4 semaines.
- Les AINS: Indométacine 25-75 mg /j pendant 3 semaines (62).

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Dans notre série, chez 4 patients, l'EN a régressé sous traitement de la poussée. L'alitement et les antalgiques étaient nécessaires chez les 3 autres.

g) Pyoderma gangrenosom

Le traitement est local et général :

- ❖ Le traitement local comporte des antiseptiques, des pansements gras ou humides, sans détersion intempestive car toute agression cutanée est susceptible de déclencher une poussée et toute excision chirurgicale doit être proscrite.
- ❖ Le traitement général se base surtout sur la corticothérapie selon deux modes d'administration : Par voie orale (Prednisone 1 à 2 mg/kg/j) ou en bolus intraveineux (Méthylprédnisolone 1g/j pendant 5 j) avec un relais par la voie orale.

Dans les formes sévères évolutives ou en cas de corticorésistance, la ciclosporine peut être utilisée (62)

L'infliximab a montré une efficacité dans le traitement du PG.

Les interventions chirurgicales (colectomie, coloproctectomie), n'entraînent pas une amélioration définitive de l'atteinte cutanée (260).

Nos patients ont reçu de la corticothérapie et de l'antibiothérapie générale en plus des soins locaux, un patient a été mis sous anti TNF-alfa.

h) Les uvéites

Le traitement des uvéites est une urgence du fait du risque visuel. Il est essentiellement local : Cycloplégique (Atropine) et les corticoïdes locaux sont les principaux traitements de l'uvéite, ils empêchent avec succès la cécité ou la perforation cornéenne (261) (101). Un certain nombre d'études décrivent les anticorps anti-TNF-alfa (infliximab) comme un traitement réussi (262) (263) (261)

Dans notre série, les cas d'uvéites antérieures étaient traités par corticothérapie locale.

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

i) Les épisclérites

L'épisclérite est traitée par l'application de compresses fraîches et / ou de glucocorticoïdes topiques qui peuvent être suffisante en conjonction avec un traitement approprié de la MICI sous-jacente si elles sont invalidantes, elles seront traitées par corticothérapie générale : 1mg/kg/j pendant 2 à 3 semaines (68). L'infliximab a montré une efficacité dans le traitement des cas réfractaires d'épisclérite associé aux MICI (264) (101). Nos 3 patients ont reçu des corticoïdes locaux.

j) La cholangite sclérosante primitive

Le traitement se base essentiellement sur l'acide urso-désoxycholique , qui améliore le bilan biologique hépatique, ralentit l'évolution des lésions biliaires et freine la progression vers la fibrose, tant dans la CSP que dans la péricholangite (265) (114).

Le prurit est traité par la cholestyramine . S'il est réfractaire ou si le patient présente une neuropathie xanthomateuse douloureuse, les plasmaphèreses sont alors indiquées.

Quand la bilirubinémie est >34 micromol/l, le déficit en vitamines liposolubles est certain et la correction des troubles est alors nécessaire(266) (267) (115).

Elle sera alors à base de :

- Supplémentation en vitamine D
- Apport alimentaire d'au moins 1,5 g/j de calcium.
- Régime pauvre en graisses (< 40 g/j).
- Correction des troubles de coagulation : la vitamine K en parentérale.
- Vitamine E

L'infliximab n'a montré aucune efficacité dans le traitement de la CSP (268).

La proctocolectomie n'a pas d'effet sur la CSP et seule la transplantation hépatique peut assurer un traitement global de la maladie, elle a une survie à 5 ans de 85% à 90%. La récurrence de la maladie dans l'allogreffe est cependant une complication reconnue chez environ 20% des patients subissant une transplantation(269) (270).

Dans notre série, tous nos patients ont été mis sous acide urso-désoxycholique.

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

k) Les thromboses veineuses des membres inférieurs

le traitement associe un repos au lit strict dont la durée est en fonction du type de TVP, une contention, et des anticoagulants(271). L'héparinothérapie est le traitement initial de la maladie thromboembolique veineuse (246) (245). Il est débuté dès la suspicion clinique et en l'absence de contre-indication au traitement anticoagulant. Par l'administration d'un bolus à la dose de 80 UI/kg (246). Ce bolus est ensuite poursuivi par l'administration intraveineuse continue à la dose initiale de 18 UI/kg/h. Le contrôle de l'efficacité s'effectue 6 heures après la mise en route de la perfusion et est vérifié 6 heures après chaque changement de posologie afin de maintenir un TCA entre 2 et 3 fois le témoin ou une héparinémie entre 0,3 et 0,6 U antiXa/ml(245). Le relais par l'héparine calcique sous-cutanée est ensuite pris. Les HBPM s'administrent en une ou deux injections par jour. Le contrôle de l'activité anti-Xa est effectué toutes les 2 à 3 semaines pendant toute la durée du traitement. L'introduction des AVK se fait habituellement dès le premier jour du traitement héparinique pour permettre un relais suffisamment long (4 à 5 jours), La surveillance du traitement AVK se fait par l'INR qui doit se situer dans une zone thérapeutique comprise entre 2 et 3(245).

l) Les thromboses cérébrales

Le traitement symptomatique repose sur le traitement anticomitial en cas de crise d'épilepsie, antalgiques pour les céphalées, antiœdémateux en cas d'hypertension intracrânienne. le traitement antithrombotique repose sur l'héparine, qui est prescrite en pratique dès que le diagnostic est confirmé, Il n'y a pas de consensus sur les modalités, le type (héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire) ou la durée de l'héparinothérapie. Après quelques jours en l'absence de d'aggravation clinique, le relais est généralement pris par les anticoagulants per os(137) (272).


m) Les bronchites chroniques

Le traitement de la bronchite chronique repose sur les bêta-agonistes à courte durée d'action pour contrôler le bronchospasme et pour soulager la dyspnée ,et le bromure d'ipratropium pour améliorer la toux (273) (182).Les antitussifs centraux tels que la codéine et le dextrométhorphan sont recommandés pour le soulagement symptomatique à court terme de la toux(68).


Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

n) La bronchectasie

Le traitement repose sur les bronchodilatateurs pour améliorer la bronchodilatation et améliorer la clairance mucociliaire, les antibiotiques pour prévenir et traiter les infections récurrentes, la kinésithérapie respiratoire pour mobiliser les sécrétions, et les mucolytiques , parfois, une intervention chirurgicale est nécessaire . La chirurgie doit être limitée aux patients dont l'atteinte est locale et qui n'ont pas répondu au traitement médical. L'objectif du traitement est généralement d'améliorer la toux, les expectorations et la dyspnée et de prévenir la progression des lésions des voies respiratoires (68) (274).



CONCLUSION



Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques sont fréquentes, multiples et variées. Elles sont parfois plus préoccupantes que la maladie elle-même.

Elles sont dominées par trois atteintes principales :

❖ **Les atteintes ostéo-articulaires qui sont les plus fréquentes, constituées essentiellement par :**

- Les arthrites périphériques qui apparaissent généralement dès les premières poussées digestives et les accompagnent souvent. Elles touchent les grosses articulations des membres supérieurs et inférieurs et se manifestent le plus souvent par des accès d'arthralgies dont l'évolution est bénigne. Ces atteintes régressent sans laisser de séquelles.
- ■ Les sacroiliites qui sont généralement asymptomatiques. Leur diagnostic est radiologique et nécessite de ce fait une recherche systématique par les radiographies des articulations sacro-iliaques.
- La SPA est beaucoup moins fréquente.

Une prise en charge précoce grâce à leur recherche systématique en cas de MICI permettra d'éviter des déformations très handicapantes pour les patients.

- ❖ Les atteintes cutané-muqueuses sont très variées. L'érythème noueux, le Pyoderma Gangrenosum et l'aphtose buccale sont les plus fréquemment observés. Le caractère privilégié de leur association à la maladie inflammatoire chronique est reconnu.
- ❖ Les atteintes oculaires sont assez fréquentes, elles sont souvent négligées puisqu'elles n'influencent pas significativement le pronostic vital de la MICI. Cependant, elles mettent en jeu le pronostic fonctionnel de l'œil. Ces atteintes oculaires sont dominées par les uvéites, leur diagnostic précoce permet leur prise en charge ce qui permet de préserver l'œil.

Les autres atteintes extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques sont plus rares ou de diagnostic moins aisé : les manifestations hépato-biliaire, pancréatiques, cardio-vasculaires, thromboemboliques, auto-immunes, rénales, neurologiques et hématologiques.

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

La pathogénie des atteintes systémiques de ces MICI n'est pas univoque et fait intervenir des mécanismes de nature inflammatoire, auto-immune, infectieuse.

Leur évolution est le plus souvent parallèle à la poussée digestive, mais elles peuvent avoir une évolution indépendante.

Elles sont généralement sensibles au traitement de la maladie digestive. Néanmoins, leur survenue peut nécessiter parfois une modification de la stratégie thérapeutique.

Enfin, les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques doivent être reconnues et recherchées malgré leur polymorphisme afin d'optimiser leur prise en charge qui doit être pluridisciplinaire.



Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

ANNEXE 1 :Fiche d'exploitation

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) au sein du service d'Hépatogastroentérologie du CHU MOHAMMED 6 de MARRAKECH

Identité :

IP :..... NO :.....

NOM :..... Prénom :.....

Age :.....ans sexe : M••F•••origine géographique :.....

Antécédents :

Médicaux : HTA• Diabète•

Autre :.....

Chirurgicaux : OUI• NON•

Si oui lesquels

Habitude toxique : tabagisme• actif•;passif•

Durée : ; sevré•;non serve•

Autre :.....

Cas similaire dans la famille de MICI : OUI • NON •

Si OUI RCH •••OU CROHN•

Cas similaire de maladie cœliaque : OUI • NON •

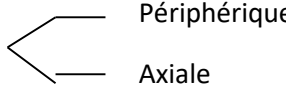
Cas similaire de maladie dysimmunitaire : OUI • NON •

Données cliniques :

- Mode de révélation des manifestations extra-digestives
 - Inaugural oui• non•
 - Si OUI /Délai d'évolution des symptômes extra digestives :
.....
 - SI NON /Au cour de l'évolution.....

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

- Délai entre le diagnostic de la MICI et la manifestation extradigestif :.....
- Délai entre le symptôme et le début de la maladie.....

- Type de l'atteinte extra-digestif
 - Rhumatologique :  Périphérique
Axiale
 - Oculaire :
 - Cutanéomuqueuse :.....

- Les autres manifestations extra digestives associées
 -
 -

Caractère du MICCI

RCH • OU

Crohn •

Profil évolutif :

- poussée rapprochée •
- délai > 6 mois •
- entre 6 mois et 1 an •
- > 1 an •

Etendu de l'atteinte

RCH •

Crohn •

Rectite •

Rectite •

recto sigmoïdite •

Recto sigmoïdite •

colite gauche •

colite gauche •

poncolite •

colique •

iléo-colique •

grélique •

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

oesogastrique •

duodénale •

manifestations anopérinéales •

LES données biologiques :

-Spécifique de MICI

- NFS (Hb :..... ;PQ :..... ;GB :.....)
- CRP :..... PANCA :..... ASAT :.....
- ferritinémie :..... ASCA :..... ALAT :.....
- PAL :..... GGT :..... Coproparasitologie des selles :.....

-spécifique des manifestations extradiigestives

- HLAB27 :..... FR :..... Urée :.....
- Calcémie :..... vit D :..... créat :.....
- DFG :..... Lipasémie :..... ECBU :.....
- Autres :.....

Les données radiologiques :

- ASP :
 - Faite • non faite •
 - Normale • colectasie • pneumopéritoine •
 - Autres :.....
- Echographie :
 - Faite • non faite •
 - Normale • Epanchement • abcès •
 - Autres :.....
- TDM
 - Faite • non faite •
 - Résultat :.....

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

- Entéroscanner :
 - Faite • non faite •
 - Résultat :.....
- EntéroIRM :
 - Faite • non faite •
 - Résultat :.....
- La radio des sacro-iliaques :
 - Faite • non faite •
 - Résultat :.....

Les données endoscopiques :

Faite • non faite •

Délai de réalisation (début des symptômes) :.....

Rectoscopie • • recto sigmoidoscopie

Coloscopie • • iléoscopie

Entéroscopie.....vidéo capsule

Signe de gravité endoscopique :

Aspect endoscopiques : • érythème

- érosion
- muqueuse friable
- ulcérations superficielles
- ulcérations profondes
- ulcérations en puits
- décollement muqueux
- mise à nue de la musculature
- saignement au contact

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

- pseudo polype
- fistule

Type de l'atteinte :

- Continue •
- discontinue •

Biopsie

- Faite •
- non Faite •

Bilan pré thérapeutique :

Bilan préimmuno-suppresseur : non Fait •

Fait •

Si oui : Normal •

Anormal•

Traitement :

Traitement de la maladie inflammatoire chronique

- 5.ASA :
- Corticothérapie :
- Immunosuppresseurs :
 - azathioprine
 - 6 mercaptopurine
 - Methotrexate
 - Anticorps monoclonaux anti TND-alfa
 - ATB

Autres :

- antalgique
- antispasmodique
- anti diarrhéique
- traitement de carence vitaminique
- traitement de carence martiale

-traitement des manifestations extra digestives :

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

.....
-L'évolution :

- Maladie inflammatoire chronique :

Rémission OUI ••ou NON •

Si oui Traitement :.....

- Manifestations extradigestives :

.....



Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Résumé :

L'étude est rétrospective, faite chez 438 porteurs de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin hospitalisés au service de Gastro-entérologie à l'hôpital ARRAZI , du CHU Mohammed IV de Marrakech durant une période de 9ans, s'étalant de janvier 2010 à décembre 2018. Les manifestations extra- digestives sont apparues chez 175 patients.

Ces manifestations sont dominées par trois atteintes principales :

- Rhumatologiques qui sont les plus fréquentes, retrouvées dans 66 % des cas (31% RCH ; 35% MC). Elles étaient à type de Sacroiliites isolées dans 12 % des cas (6% RCH ; 6% MC), de spondylarthrites ankylosantes dans 10% des cas (4% RCH ; 6% MC), d'arthrites dans 4,5 % des cas (1,1% RCH ; 3,4%MC et d'arthralgies dans 39 % des cas (20% RCH ; 19% MC).
- Oculaires dans 17 % des cas (8% RCH ; 9% MC) dont 6 % d'uvéite antérieure, 5% d'épisclérite, et 6% de conjonctivite.
- Cutanéomuqueuses retrouvées dans 13% des cas (5% RCH ; 7 % MC), constituées essentiellement d'érythème noueux dans 4 % des cas, de Pyoderma Gangrenosum dans 3 % des cas, d'aphtose buccale dans 3% des cas, et de psoriasis dans 2% des cas.
- Hépatobiliaires dans 3% des cas (3% RCH ; 0,6 % MC), à type de cholangite sclérosante primitive.
- Thromboemboliques dans 1 % des cas à type de thrombose veineuse profonde dans 0,5 % des cas et de thrombose cérébrale dans 0,5 % des cas.
- Respiratoires dans 3% à type dont 2% à type de bronchectasies, 1% de bronchite chronique.

Dans notre série, nos patients ont reçu en plus du traitement de la MICI, un traitement spécifique de la pathologie extra-intestinale associée chaque fois que cela était nécessaire.

Nous avons noté que l'apparition des manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin est souvent parallèle à l'atteinte intestinale, mais elles peuvent avoir une évolution indépendante.

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Summary :

This retrospective study is about the extradigestive manifestations associate to 438 cases of inflammatory bowel disease collected in the hepato-gastroenterology department of Mohammed VI University Hospital of Marrakech during a period of 9 years, spanning January 2010 to December 2018. Extra-digestive manifestations appeared in 175 patients.

These manifestations are dominated by three main attacks

- Rheumatologic that are the most frequent noticed in 66% of the cases (31% of hemorrhagic rectocolitis HRC, 35% of crohn disease CD). They were isolated sacroilitis in 12% of the cases (6% HRC, 6% CD), the ankylosing sondylarthritis in 10% of the cases (4% HRC, 6% CD), arthritis in 4,5% of the cases (1,1% HRC, 5,7% CD) and arthralgies in 39% of the cases (20% HRC, 19% CD).
- Ocular in 17% of the cases (8% HRC, 9% CD) in 6% of of anterior uveitis, 5% of episcleritis and 6% of conjunctivitis.
- Cutaneomucous: noticed in 13 % of the cases (5% HRC, 7% CD), that consisted particularly in erythema nodeosum in 4% of the cases ,pyoderma gangrenosum in 3% cases, mouth aphthosis in 3 % cases ,and psoriasis in 2 % cases .
- Hepatobiliary in 3% of the cases (3% of HRC, 0,6% CD), type of sclerosing cholangitis
- Thromboembolic in 1%, type of deep vein thrombosis in 0,5% of the cases and cerebral veinous thrombosis in 0,5% of the cases.
- Respiratory in 3%, 2% type of bronchestasis and 1% type of chronic bronchitis.

In our series, our patients received more the treatment of the colitis, a specific treatment of the associate extra-intestinal pathology whenever in necessary.

We noticed the appearance of extra-digestive manifestations of the inflammatory bowel disease is often parallel to the intestinal affection but they may have separate evolution.

ملخص

إن هذه الدراسة استعادية حول المظاهر خارج الجهاز الهضمي المرتبطة بـ 438 حالة التهاب القولون المزمن التي تم حصرها بمصلحة أمراض الجهاز الهضمي بمستشفى الرازي التابع للمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش، خلال تسع سنوات و التي تمتد من يناير 2010 الى ديسمبر 2018. حيث ظهرت بعض الاعراض خارج الجهاز الهضمي عند 175 مريضا و التي تتجلى في 3 أعراض رئيسية:


الرئوية و هي الأكثر ترددا حيث لوحظت في 66% من الحالات (30% من التهاب المستقيم النزيفي، 35% من داء كرون). و كان من نوع التهابات القولون و العجز المنعزلة في 12% من الحالات (6% من التهاب المستقيم النزيفي و 6% من داء كرون)، التهابات المفاصل الفقارية القاسطة في 10% من الحالات (4% من التهاب المستقيم النزيفي و 6% من داء كرون)، التهاب المفاصل في 4.5% من الحالات (1،1% من التهاب المستقيم النزيفي 3.4% من داء كرون)، و الالام المفصلية في 39% من الحالات (20% من التهاب المستقيم النزيفي و 19% من داء كرون). (العينية في 17% من الحالات (8% من التهاب المستقيم النزيفي من داء كرون)، تشمل 6% من التهاب العنبيبة الامامية، 5% من التهاب اللسان، و 6% من التهاب الملتحمة.

الجلدية المخاطية التي لوحظت في من 13% الحالات (5% من التهاب المستقيم النزيفي و 8% من داء كرون)، تشمل خاصة الحماسي العقدة في 4% من الحالات، و تقيح الجلد المواتي في 3% من الحالات، قلاع الفم في 3% من الحالات و الصدفية في 2% من الحالات. (الكبدية المرارية في 3% من الحالات (3% من التهاب المستقيم النزيفي و 0.6% من داء كرون) من نوع التهاب الاوعية الصفراوية المصلب.


الانصمامية الخثرارية في 1% من الحالات من نوع الجلطة الوريدية العميقة في 0.5% من الحالات، و الجلطة الدماغية في 0.5% من الحالات.

التنفسية في 3%، تشمل حالات توسع القصبات في 2%، و حالات التهاب الشعب الهوائية المزمن في 1%. بمجموعتنا، لقد خضع مرضانا بالاضافة إلى علاج التهاب القولون لعلاج خاص للمراضة خارج الامعاء المرتبطة كلما كان ضروريا.

و قد لاحظنا أن ظهور المظاهر خارج الجهاز الهضمي لالتهابات القولون المزمنة موازي غالبا لمرض معوي لكن يمكن ان يكون لكل واحد تطور مخالف للآخر.



BIBLIOGRAPHIE



Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

1. **Farhi D, Cosnes J, Aractingi S, Khosrotehrani K.**
Manifestations cutanées associées aux maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Ann Dermatol Vénéréologie*. nov 2009;136(11):828-33.
2. **Bar Yehuda S, Axlerod R, Toker O, Zigman N, Goren I, Mourad V, et al.**
The Association of Inflammatory Bowel Diseases with Autoimmune Disorders: A Report from the epi-IIRN. *J Crohns Colitis*. 26 mars 2019;13(3):324-9.
3. **Sartor RB.**
Colitis in HLA-B27/ β_2 Microglobulin Transgenic Rats. *Int Rev Immunol*. janv 2000;19(1):39-50.
4. **Sartor RB. Review article:**
How relevant to human inflammatory bowel disease are current animal models of intestinal inflammation? *Aliment Pharmacol Ther*. 25 août 2010;11:89-97.
5. **Hevia A, López P, Suárez A, Jacquot C, Urdaci MC, Margolles A, et al.**
Association of Levels of Antibodies from Patients with Inflammatory Bowel Disease with Extracellular Proteins of Food and Probiotic Bacteria. *BioMed Res Int*. 2014;2014:1-8.
6. **Hayes CE, Cerezo CS.**
Monoclonal Antibody Use in Inflammatory. 2011;94(11):4.
7. **Onuma EK, Amenta PS, Ramaswamy K, Lin JJ-C, Das KM.**
Autoimmunity in ulcerative colitis (UC): a predominant colonic mucosal B cell response against human tropomyosin isoform 5. *Clin Exp Immunol*. sept 2000;121(3):466-71.
8. **Ott C, Schölmerich J.**
Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. oct 2013;10(10):585-95.
9. **Torres J, Colombel J-F.**
Genetics and phenotypes in inflammatory bowel disease. *The Lancet*. janv 2016;387(10014):98-100.

- 10. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, Louis E, Fanning G, Targan S, et al.**
Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. juin 1997;112(6):1845-53.

- 11. Levine JS, Burakoff R.**
Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*. avr 2011;7(4):235-41.

- 12. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N.**
The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. avr 2001;96(4):1116-22.

- 13. Rey P, Andriamanantena D, Carrère C, Casassus-Builhé D, Hamant N, Perret J-L.**
Colite aiguë ulcéro-hémorragique induite par le célécoxib. *Presse Médicale*. mars 2005;34(6):443-5.

- 14. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G.**
Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. août 2000;95(8):1949-54.

- 15. Delaporte.**
Manifestations cutanéomuqueuses des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. 2001

- 16. Zippi M, Corrado C, Pica R, Avallone EV, Cassieri C, Nitto DD, et al.**
Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 14 déc 2014;20(46):17463-7.

- 17. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, Zeglinas C, Karatzas P, Koukouratos T, et al.** Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. avr 2016;10(4):429-36.

- 18. Pothuganti DDR, Bondalapati DSS.**
A Prospective Study of Extra Intestinal Manifestations in Ulcerative Colitis. :4.

- 19. Vavricka S, Brun L, Ballabeni P, valérie P, Vavricka B, Zeitz J, et al.**
Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: Frequency and risk factors in 950 patients of the Swiss IBD cohort study. *Z Gastroenterol – Z GASTROENTEROL*. 1 août 2010;48.

20. Veloso FT.

Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol.* 2011;17(22):2702.

21. Huang V, Mishra R, Thanabalan R, Nguyen GC.

Patient awareness of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* sept 2013;7(8):e318-24.

22. Lakatos L.

Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol.* 2003;9(10):2300.

23. Mota ES, Kiss DR, Teixeira MG, Almeida MG de, Sanfront F de A, Habr-Gama A, et al.

Manifestações extra-intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença. *Rev Bras Coloproctologia.* déc 2007;27(4):349-63.

24. Luis Mendoza J, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz-Rubio M.

Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal: diferencias entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. *Med Clínica.* sept 2005;125(8):297-300.

25. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, et al.

Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2009;15(1):63-8.

26. Repiso A, Alcántara M, Muñoz-Rosas C, Rodríguez-Merlo R, Pérez-Grueso MJ, Carrobles JM, et al.

Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors. *Rev Esp Enfermedades Dig [Internet].* 18 janv 2020;98(7).

27. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, Sandborn WJ.

Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2011;17(1):471-8.

28. Andersen NN, Jess T.

Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 15 août 2014;5(3):359-65.

- 29. Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T, Stefanidis I, Potamianos S.**
Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease: *Inflamm Bowel Dis.* avr 2011;17(4):1034-45.
- 30. Gizard E, Ford AC, Bronowicki J-P, Peyrin-Biroulet L.**
Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2014;40(1):3-15.
- 31. Lemann M, Bonnet J, Allez M, Gornet J-M, Mariette X.**
Lésions ostéo-articulaires au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. . 29 févr 2008
- 32. Chavez-Álvarez S, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J.**
Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Gac Médica México.* :8.
- 33. Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, Trakos N, Theopistos V, Christodoulou D, et al.**
Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A prospective single-center study: *Inflamm Bowel Dis.* janv 2009;15(1):29-34.
- 34. Rojas-Feria M.**
Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7327.
- 35. Iida T, Wagatsuma K, Hirayama D, Yokoyama Y, Nakase H.**
The Etiology of Pancreatic Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med.* 26 juin 2019;8(7):916.
- 36. Giannotta M, Tapete G, Emmi G, Silvestri E, Milla M.**
Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link? *Thromb J.* déc 2015;13(1):14.
- 37. Kallel L, Boubaker J, Filali A.**
Autoimmune hemolytic anemia in a young adult with Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis: An unusual association. *J Crohns Colitis.* juin 2009;3(2):134-5.
- 38. Ambruzs JM, Larsen CP.**
Renal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Rheum Dis Clin N Am.* nov 2018;44(4):699-714.

39. Annese V.

A Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease. Saudi J Med Med Sci. août 2019;7(2):66-73.

40. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR.

Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. mars 2002;31(1):307-27.

41. Yang BR, Choi N-K, Kim M-S, Chun J, Joo SH, Kim H, et al.

Prevalence of extraintestinal manifestations in Korean inflammatory bowel disease patients. Liu G, éditeur. PLOS ONE. 10 juill 2018;13(7):e0200363.

42. Hsu Y-C, Wu T-C, Lo Y-C, Wang L-S.

Gastrointestinal complications and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in Taiwan: A population-based study. J Chin Med Assoc. févr 2017;80(2):56-62.

43. Card TR, Langan SM, Chu TPC.

Extra-Gastrointestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease May Be Less Common Than Previously Reported. Dig Dis Sci. 1 sept 2016;61(9):2619-26.

44. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort: Inflamm Bowel Dis. août 2015;21(8):1794-800.

45. Vavricka SR, Gantenbein C, Spoerri M, Vavricka BMP, Safroneeva E, Navarini A, et al. Mo1720 Frequency and Chronology of Extraintestinal Manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. Gastroenterology. mai 2012;142(5):S-669.

46. D'Inca R, Podswiadek M, Ferronato A, Punzi L, Salvagnini M, Sturniolo GC.

Articular manifestations in inflammatory bowel disease patients: A prospective study. Dig Liver Dis. août 2009;41(8):565-9.

- 47. Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK.**
Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(44):5517.
- 48. Sens N.**
Évaluation d'un outil de dépistage des spondyloarthrites chez des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. :79.
- 49. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M.**
Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol.* déc 2000;27(12):2860-5.
- 50. Bourikas LA, Papadakis KA.**
Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease: *Inflamm Bowel Dis.* déc 2009;15(12):1915-24.
- 51. Rudwaleit M, Baeten D.**
Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* juin 2006;20(3):451-71.
- 52. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T.**
Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol.* 14 mai 2019;25(18):2162-76.
- 53. Yüksel İ, Ataseven H, Başar Ö, Köklü S, Ertuğrul İ, Ülker A, et al.**
Peripheral Arthritis in the Course of Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci.* janv 2011;56(1):183-7.
- 54. Ossum AM, Palm Ø, Lunder AK, Cvancarova M, Banitalebi H, Negård A, et al.**
Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease: Results From 20 Years of Follow-up in the IBSEN Study. *J Crohns Colitis.* 5 janv 2018;12(1):96-104.
- 55. Salvarani C, Fries W.**
Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 28 mai 2009;15(20):2449-55.

56. Orchard TR.

Management of Arthritis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol.* mai 2012;8(5):327-9.

57. Salvarani, I. G. Vlachonikolis, D. C.

Musculoskeletal Manifestations in a Population-based Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients. *Scand J Gastroenterol.* janv 2001;36(12):1307-13.

58. Loftus EV.

Management of extraintestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* déc 2004;6(6):506-13.

59. Sheth T, Pitchumoni CS, Das KM.

Musculoskeletal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Revisit in Search of Immunopathophysiological Mechanisms. *J Clin Gastroenterol.* avr 2014;48(4):308-17.

60. Kelly O, Li N, Chan J, Inman R, Silverberg MS. Su1832

Sacroiliitis is underrecognized in Inflammatory Bowel Disease and is Associated With Previous Arthritis and Inflammatory Crohn's Phenotype. *Gastroenterology.* avr 2016;150(4):S565.

61. Kelly OB, Li N, Smith M, Chan J, Inman RD, Silverberg MS.

The Prevalence and Clinical Associations of Subclinical Sacroiliitis in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 4 mai 2019;25(6):1066-71.

62. Gay G, Granel F, Regent D.

Manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Acta Endosc.* 1 juin 1999;29(3):263-81.

63. Delaporte.

muqueuses et MICI. 2015;

64. Danese S.

Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11(46):7227.

65. Trost LB.

Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J.* 1 sept 2005;81(959):580-5.

- 66. Laranjeira N, Fonseca J, Meira T, Freitas J, Valido S, Leitão J.**
ORAL MUCOSA LESIONS AND ORAL SYMPTOMS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS. *Arq Gastroenterol.* juin 2015;52(2):105-10.
- 67. Lourenço S, Hussein T, Bologna S, Sipahi A, Nico M.**
Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* févr 2010;24(2):204-7.
- 68. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH.**
Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med.* janv 2010;42(2):97-114.
- 69. Tavela Veloso F.**
Skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* oct 2004;20(s4):50-3.
- 70. Mohamed MB, Haddad F, Benkhaldoune L, Nadir S, Cherkaoui A.**
MCI.JUIN2004.
- 71. Chowanec M, Starba A, Wiland P.**
Erythema nodosum – review of the literature. *Reumatologia/Rheumatology.* 2016;2:79-82.
- 72. Freeman HJ.**
Erythema Nodosum and Pyoderma Gangrenosum in 50 Patients with Crohn's Disease. *Can J Gastroenterol.* 2005;19(10):603-6.
- 73. Huang BL, Chandra S, Shih DQ.**
Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Front Physiol.* 2012
- 74. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie L, et al.**
Significance of Erythema Nodosum and Pyoderma Gangrenosum in Inflammatory Bowel Diseases: A Cohort Study of 2402 Patients. *Medicine (Baltimore).* sept 2008;87(5):281-93.
- 75. Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, Crosti C, Cugno M.**
Cutaneous Manifestations in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Clinical Features, and Therapy. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2014;20(1):213-27.

76. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB.

Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* juill 2008;40:S253-9.

77. Campbell S, Cripps S, Jewell DP.

Therapy Insight: pyoderma gangrenosum—old disease, new management. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* déc 2005;2(12):587-94.

78. Komatsu YC, Capareli GC, Boin MFF de C, Lellis R, Freitas THP de, Simone K.

Skin gangrene as an extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease. *An Bras Dermatol.* déc 2014;89(6):967-9.

79. Marzano AV, Ishak RS, Saibeni S, Crosti C, Meroni PL, Cugno M.

Autoinflammatory Skin Disorders in Inflammatory Bowel Diseases, Pyoderma Gangrenosum and Sweet's Syndrome: a Comprehensive Review and Disease Classification Criteria. *Clin Rev Allergy Immunol.* oct 2013;45(2):202-10.

80. Bardazzi F, Magnano M, Tengattini V, Loi C.

Pyoderma gangrenosum in the genital area: successful treatment using adalimumab. *Eur J Dermatol.* mars 2018;28(2):263-4.

81. Aounallah A, Zerriaa S, Ksiai M, Jaziri H, Boussofara L, Ghariani N, et al.

Syndrôme arthro-cutané lors d'une rectocolite ulcéro-hémorragique : une manifestation extra-intestinale rare des maladies inflammatoires de l'intestin. *Ann Dermatol Vénérologie.* mai 2016;143(5):377-81.

82. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H.

Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* janv 2004;135(1):1-8.

83. Park HS, Koh SJ, Park GY, Lee DH, Yoon HS, Youn JI, et al.

Psoriasis concurrent with inflammatory bowel disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* nov 2014;28(11):1436-41.

84. Cottone M, Sapienza C, Macaluso FS, Cannizzaro M.

Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis.* 2019;37(6):451-7.

85. Delaporte E.

Affections inflammatoires à médiation immunitaire et psoriasis. *Ann Dermatol Vénérologie*. févr 2008;135:269-74.

86. Hoffmann RM, Kruis W.

Rare Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Inflamm Bowel Dis. mars 2004;10(2):140-7.

87. Wells MM, Stecho W, Wehrli B, Khanna N.

Sweet Syndrome Secondary to Inflammatory Bowel Disease. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(3):124-5.

88. Rappaport A, Shaked M, Landau M, Dolev E.

Sweet's syndrome in association with Crohn's disease: Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum*. oct 2001;44(10):1526-9.

89. Sommer S, Wilkinson SM, Merchant WJ, Goulden V.

Sweet's syndrome presenting as palmoplantar pustulosis. *J Am Acad Dermatol*. févr 2000;42(2):332-4.

90. Voulgari PV.

Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol*. 2011;24(3):173-80.

91. Bento-Miranda M, Perdigoto DN, Mendes S, Portela F.

Sweet's Syndrome as Manifestation of Active Ulcerative Colitis. *GE – Port J Gastroenterol*. 6 août 2019;1-3.

92. Nofal A, Abdelmaksoud A, Amer H, Nofal E, Yosef A, Gharib K, et al.

Sweet's syndrome: diagnostic criteria revisited: Sweet's syndrome: revised criteria. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. nov 2017;15(11):1081-8.

93. Lima C dos S, Pinto RDB, Góes HF de O, Salles S de AN, Vilar EAG, Lima C dos S.

Sweet's syndrome associated with Crohn's disease. *An Bras Dermatol*. 2017;92(2):263-5.

94. Chen M, O'Toole EA, Sanghavi J, Woodley DT, Mahmud N, Kelleher D, et al.

The Epidermolysis Bullosa Acquisita Antigen (Type VII Collagen) is Present in Human Colon and Patients with Crohn's Disease have Autoantibodies to Type VII Collagen. *J Invest Dermatol*. juin 2002;118(6):1059-64.

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

95. **Reddy H, Shipman AR, Wojnarowska F.**
Epidermolysis bullosa acquisita and inflammatory bowel disease: a review of the literature. *Clin Exp Dermatol.* avr 2013;38(3):225-30.
96. **Hundorfean G, Neurath MF, Sitaru C.**
Autoimmunity against type VII collagen in inflammatory bowel disease. *J Cell Mol Med.* oct 2010;14(10):2393-403.
97. **Gluck M, Kayne A.**
Acquired epidermolysis bullosa and crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* avr 2003;57(4):563-4.
98. **Caux F.**
Épidermolyse bulleuse acquise. *Presse Médicale.* oct 2010;39(10):1081-8.
99. **Chaoui Z, Bernoussi A, Belmekki M, Berraho A.**
Uvéites et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : à propos de 3 cas. *J Fr Ophtalmol.* oct 2005;28(8):854-6.
100. **Manganelli C, Turco S, Balestrazzi E.**
Ophthalmological aspects of IBD. 2009;3.
101. **Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA.**
Ocular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis.* mars 2004;10(2):135-9.
102. **Abdellaoui T, Bouayad G, Joumany S, Tarib I, Mouzari Y, Reda K, et al.**
Intermediate Uveitis Revealing Asymptomatic Ulcerative Colitis. *J Clin Exp Ophthalmol [Internet].* 2018 [18 janv 2020];09(03).
103. **Yilmaz S, Aydemir E, Maden A, Unsal B.**
The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis.* sept 2007;22(9):1027-30.
104. **Ghanchi FD, Rembacken BJ.**
Inflammatory bowel disease and the eye. *Surv Ophthalmol.* nov 2003;48(6):663-76.

105. **Leibowitz HM.**
The Red Eye. *N Engl J Med.* 3 août 2000;343(5):345-51.
106. **Manganelli C, Turco S, Balestrazzi E.**
Ophthalmological aspects of IBD. :3.
107. **leinaes Z.**
Dermatologic and ocular manifestations of inflammatory bowel disease – UpToDate . 18 janv 2020.
108. **Broomé U, Bergquist A.**
Primary Sclerosing Cholangitis, Inflammatory Bowel Disease, and Colon Cancer. *Semin Liver Dis.* 2006;26(01):031-41.
109. **Joo M, Abreu-e-Lima P, Farraye F, Smith T, Swaroop P, Gardner L, et al.**
Pathologic Features of Ulcerative Colitis in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: A Case-control Study. *Am J Surg Pathol.* juin 2009;33(6):854-62.
110. **Palmela C, Peerani F, Castaneda D, Torres J, Itzkowitz SH.**
Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: A Review of the Phenotype and Associated Specific Features. *Gut Liver.* janv 2018;12(1):17-29.
111. **Chazouillères O.**
Cholangite sclérosante. *Acta Endosc.* nov 2008;38(5):452-67.
112. **Fousekis F, Theopistos V, Katsanos K, Tsianos E, Christodoulou D.**
Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenterol Res.* 1 avr 2018;11:83-94.
113. **Restellini S, Chazouillères O, Frossard J-L.**
Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int.* avr 2017;37(4):475-89.
114. **Saubermann LJ, Deneau M, Falcone RA, Murray KF, Ali S, Kohli R, et al.**
Hepatic Issues and Complications Associated With Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Report From the NASPGHAN Inflammatory Bowel Disease and Hepatology Committees. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* avr 2017;64(4):639-652.

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

115. **Mahfouz M, Martin P, Carrion AF.**
Hepatic Complications of Inflammatory Bowel Disease. Clin Liver Dis. mai 2019;23(2):191-208.
116. **Memon MI, Memon B, Memon MA.**
Hepatobiliary Manifestationsof Inflammatory Bowel Disease. HPB Surg. 1 janv 2000;11(6):363-71.
117. **Venkatesh PG, Navaneethan U, Shen B.**
Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease: Hepatobiliary diseases in IBD. J Dig Dis. août 2011;12(4):245-56.
118. **Venkatesh PG, Navaneethan U, Shen B.**
Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease. J Dig Dis. 2011;12(4):245-56.
119. **Flamm SL.**
Granulomatous Liver Disease. Clin Liver Dis. mai 2012;16(2):387-96.
120. **Schrumpf E, Elgjo K.**
Hepatobiliary Complications of Inflammatory Bowel Disease. 2000;9.
121. **Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al.**
Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. juin 2010;51(6):2193-213.
122. **Chazouillères O.**
Les manifestations hépatobiliaires au cours des MICI. In: Greff M, éditeur. Post'U FMC-HGE juillet;47(5):315
123. **Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al.**
Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16-year prospective study. Hepatology. 2001;33(3):544-53.
124. **Saich R, Chapman R.**
Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 21 janv 2008;14(3):331-7.

- 125. Trivedi PJ, Chapman RW.**
PSC, AIH and overlap syndrome in inflammatory bowel disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* oct 2012;36(5):420-36.
- 126. Zezos P.**
Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol.* 2014;20(38):13863.
- 127. Roux O, Bouhnik Y. Manifestations extradigestives des maladies inflammatoires chroniques intestinales. Datatraitestmtm-60114 [Internet]. 6 sept 2013**
- 128. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS.**
Thrombosis and Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* juill 2005;3(7):617-28.
- 129. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ.**
Venous Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* janv 2004;99(1):97-101.
- 130. Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, Smith MS, Pounder RE, Wakefield AJ.**
Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1 mai 1996;38(5):733-7.
- 131. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T.**
Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: A meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis.* févr 2010;16(2):347-53.
- 132. Mihsler W.**
Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut.* 1 avr 2004;53(4):542-8.
- 133. Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M.**
Inflammation and Coagulation in Inflammatory Bowel Disease: The Clot Thickens. *Am J Gastroenterol.* janv 2007;102(1):174-86.
- 134. Nguyen GC, Sam J.**
Rising Prevalence of Venous Thromboembolism and Its Impact on Mortality Among Hospitalized Inflammatory Bowel Disease Patients. *Am J Gastroenterol.* sept 2008;103(9):2272-80.

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

135. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, Rubin DT, Ullman TA, Pedersen L, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut*. 1 juill 2011;60(7):937-43.
136. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, Rubin DT, Ullman TA, Pedersen L, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut*. 1 juill 2011;60(7):937-43.
137. Arquizan C.
Thrombophlébites cérébrales : aspects cliniques, diagnostic et traitement. *Réanimation*. juin 2001;10(4):383-91.
138. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 1 mars 2016;10(3):239-54.
139. Inoue H, Shiraki K, Okano H, Deguchi M, Yamanaka T, Sakai T, et al.
Acute Pancreatitis in Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci*. juin 2005;50(6):1064-7.
140. Navaneethan U, Shen B.
Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. sept 2010;16(9):1598-619.
141. Axon ATR, Ashton MG, Lintott DJ.
Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease. *Clin Radiol*. janv 1979;30(2):179-82.
142. Barthet M, Lesavre N, Desplats S, Panuel M, Gasmi M, Bernard J-P, et al.
Frequency and characteristics of pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. *Pancreatology*. oct 2006;6(5):464-71.
143. J. K. Triantafillidis, Merikas E.
Pancreatic Involvement in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Ann Gastroenterol*. 2010;105-12.
144. Triantafillidis JK, Cheracakis P, Merikas EG, Peros G.
Acute pancreatitis may precede the clinical manifestations of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. mai 2003;98(5):1210-1.

- 145. Moolsintong P, Loftus EV, Chari ST, Egan LJ, Tremaine WJ, Sandborn WJ.**
Acute Pancreatitis in Patients With Crohn's Disease: Clinical Features and Outcomes: Inflamm Bowel Dis. déc 2005;11(12):1080-4.
- 146. Heikius B, Niemela S, Lehtola J, Karttunen TJ.**
Elevated pancreatic enzymes in inflammatory bowel disease are associated with extensive disease. Am J Gastroenterol. avr 1999;94(4):1062-9.
- 147. Bokemeyer B.**
Asymptomatic Elevation of Serum Lipase and Amylase in Conjunction with Crohn's Disease and ulcerative Colitis. Z Für Gastroenterol. janv 2002;40(1):5-10.
- 148. Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, Gisbert JP, Pérez-Calle JL, Vera I, et al.**
Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther. sept 2008;28(5):623-8.
- 149. Triantafyllidis JK, Cheracakis P, Merikas EG, Gikas A, Mylonaki M, Georgopoulos F.**
Acute idiopathic pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective case-series description. :6.
- 150. Guagnozzi D.**
Anemia in inflammatory bowel disease: A neglected issue with relevant effects. World J Gastroenterol. 2014;20(13):3542.
- 151. Rigal D, Meyer F.**
Anémies hémolytiques auto-immunes : diagnostic biologique et nouvelles approches thérapeutiques. Transfus Clin Biol. avr 2011;18(2):277-85.
- 152. Shaaban H, Maroules M.**
A rare case of gastric Crohn's disease associated with immune thrombocytopenic purpura. J Crohns Colitis. oct 2013;7(9):e401-2.
- 153. Netgen.**
Le purpura thrombotique thrombocytopénique - un diagnostic méconnu. Rev Médicale Suisse . 29 févr 2020;

- 154. VARDERILI E, Sariçam T, Aslan V, Gülbaş Z.**
Resolution of immune thrombocytopenic purpura after colectomy for ulcerative colitis. :3.
- 155. Higuchi LM, Joffe S, Neufeld EJ, Weisdorf S, Rosh J, Murch S, et al.**
Inflammatory Bowel Disease Associated With Immune Thrombocytopenic Purpura in Children: J Pediatr Gastroenterol Nutr. nov 2001;33(5):582-7.
- 156. Shizuma T. Concomitant Immune Thrombocytopenic Purpura and Crohnâ€™s Disease. J Blood Disord Transfus** 2015 :2 avr 2020.
- 157. Bunu D-M, Timofte C-E, Ciocoiu M, Floria M, Tarniceriu C-C, Barboi O-B, et al.**
Cardiovascular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Preventive Strategies. Triantafyllou K, éditeur. Gastroenterol Res Pract. 13 janv 2019;2019:3012509.
- 158. Le Mener S, Huynh-Moynot S, Bronstein J-A, Vinsonneau U, Richert Z.**
Les myocardites aiguës compliquant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : à propos de deux observations. Rev Médecine Interne. oct 2012;33(10):583-5.
- 159. Bracamonte-Baran W, Čiháková D.**
Cardiac Autoimmunity: Myocarditis. In: Sattler S, Kennedy-Lydon T, éditeurs. The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 18 févr 2020]. p. 187-221.
- 160. Gupta S, Abalkhail Y, Alzahrani I, Hejazifar N, Schünemann H, Khan KJ.**
Myopericarditis as an Extraintestinal Manifestation of Ulcerative Colitis: A Case Report and Literature Review. 2019;3.
- 161. Blauwet LA, Cooper LT.**
Myocarditis. Prog Cardiovasc Dis. janv 2010;52(4):274-88.
- 162. Imazio M, Trinchero R.**
Myopericarditis: Etiology, management, and prognosis. Int J Cardiol. juin 2008;127(1):17-26.
- 163. Aarestrup J, Jess T, Kobylecki CJ, Nordestgaard BG, Allin KH.**
Cardiovascular Risk Profile Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study of More Than 100 000 Individuals. J Crohns Colitis. 26 mars 2019;13(3):319-23.

- 164. Molnar T, Hogye M, Nagy F, Lonovics J.**
Pericarditis associated with inflammatory bowel disease: case report. *Am J Gastroenterol.* 2000;94(4):1099-100.
- 165. Oxentenko AS, Loftus EV, Oh JK, Danielson GK, Mangan TF.**
Constrictive Pericarditis in Chronic Ulcerative Colitis: *J Clin Gastroenterol.* mars 2002;34(3):247-51.
- 166. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al.**
Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 1 sept 2013;34(33):2636-48.
- 167. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al.**
The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* nov 2007;50(19):1914-31.
- 168. Corica D, Romano C. Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis.* févr 2016;10(2):226-35.**
- 169. Waters AM, Zachos M, Herzenberg AM, Harvey E, Rosenblum ND.**
Tubulointerstitial nephritis as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Nat Clin Pract Nephrol.* déc 2008;4(12):693-7.
- 170. Katsanos K, Tsianos E.**
The kidneys in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 1 janv 2002;15:41-52.
- 171. Forshaw MJ, Guirguis O, Hennigan TW.**
IgA nephropathy in association with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis.* sept 2005;20(5):463-5.
- 172. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT.**
Renal and Urologic Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* avr 1998;93(4):504-14.
- 173. Skamnelos A, Giagkou E, Malakos Z, Katsanos KH.**
Inflammatory Bowel Diseases Accompanied by Renal Impairment. *J Clin Exp Nephrol [Internet].* 2016;01(01).

- 174. 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.* 22 août 2001;15(8):1131-7.
- 175. Herrlinger KR, Noftz MK, Fellermann K, Schmidt K, Steinhoff J, Stange EF.**
Minimal renal dysfunction in inflammatory bowel disease is related to disease activity but not to 5-ASA use. *Aliment Pharmacol Ther.* 6 mars 2001;15(3):363-9.
- 176. 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.* févr 2002;16(2):207-15.
- 177. Ott C, Schölmerich J.**
Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* oct 2013;10(10):585-95.
- 178. Poulou AC, Goumas KE, Dandakis DC, Tyrmpas I, Panagiotaki M, Georgouli A, et al.**
Microproteinuria in patients with inflammatory bowel disease: Is it associated with the disease activity or the treatment with 5-aminosalicylic acid? *World J Gastroenterol.* 7 févr 2006;12(5):739-46.
- 179. Storch I, Sachar D, Katz S.**
Pulmonary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis.* mars 2003;9(2):104-15.
- 180. Majewski S, Piotrowski W.**
Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Arch Med Sci.* 2015;6:1179-88.
- 181. Lu D-G.**
Pulmonary manifestations of Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):133.
- 182. Rosen MJ.**
Chronic Cough Due to Bronchiectasis. *Chest.* janv 2006;129(1):122S-131S.
- 183. Alcázar Navarrete B, Quiles Ruiz-Rico N, González Vargas F, Cabrera Torres L.**
Bronchiectasis Following Colectomy in a Patient With Ulcerative Colitis and Factor V Leiden Mutation. *Arch Bronconeumol Engl Ed.* avr 2005;41(4):230-2.

184. Ji X-Q.

Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(37):13501.

185. Levraut M, Martis N, Leroy S, Fuzibet JG, Benzaken J, Queyrel V.

Atteinte pulmonaire associée à la MICI : une manifestation extradiigestive mal connue. À propos de 2 cas. *Rev Médecine Interne.* juin 2017;38:A139.

186. Basseri B, Enayati P, Marchevsky A, Papadakis KA.

Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease: Case presentations and review. *J Crohns Colitis.* oct 2010;4(4):390-7.

187. Ahmed KA, Thompson JW, Joyner RE, Stocks RMS.

Airway obstruction secondary to tracheobronchial involvement of asymptomatic undiagnosed Crohn's disease in a pediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* juill 2005;69(7):1003-5.

188. Cozzi D, Moroni C, Addeo G, Danti G, Lanzetta MM, Cavigli E, et al.

Radiological Patterns of Lung Involvement in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract.* 12 août 2018;2018:1-10.

189. Janssen WJ, Bierig LN, Beuther DA, Miller YE.

Stridor in a 47-Year-Old Man With Inflammatory Bowel Disease. *Chest.* avr 2006;129(4):1100-6.

190. Shad JA, Sharieff GQ.

Tracheobronchitis as an Initial Presentation of Ulcerative Colitis: *J Clin Gastroenterol.* août 2001;33(2):161-3.

191. Ensari A, et al.

Pulmonary Function Tests and High-Resolution CT in the Detection of Pulmonary Involvement in Inflammatory Bowel Disease: *J Clin Gastroenterol.* oct 2003;37(4):292-8.

192. Foster RA, Zander DS, Mergo PJ, Valentine JF.

Mesalamine-Related Lung Disease: Clinical, Radiographic, and Pathologic Manifestations: *Inflamm Bowel Dis.* sept 2003;9(5):308-15.

193. **Wang H, Liu J-S, Peng S-H, Deng X-Y, Zhu D-M, Javidiparsijani S, et al.**
Gut-lung crosstalk in pulmonary involvement with inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 28 oct 2013;19(40):6794-804.
194. **Respiratory manifestations of inflammatory bowel disease.** *J Funct Vent Pulmonol.* 30 avr 2012 .18 janv 2020;3(7).
195. **Essouri M, Rachdi I, Daoud F, Aydi Z, Zoubeidi H, Ben Dhaou B, et al.**
Neuropathie optique rétrobulbaire en milieu de Médecine interne. *Rev Médecine Interne.* déc 2018;39:A132.
196. **Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD.**
Increased Risk for Demyelinating Diseases in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* sept 2005;129(3):819-26.
197. **Alexandre B, Vandermeeren Y, Dewit O, Moreels T, de Boer N, Dhar A, et al.**
Optic Neuritis Associated or Not with TNF Antagonists in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* mai 2016;10(5):541-8.
198. **Katsanos A, Asproudis I, Katsanos KH, Dastiridou AI, Aspiotis M, Tsianos EV.**
Orbital and optic nerve complications of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* oct 2013;7(9):683-93.
199. **Thomas AS, Lin P.**
Ocular manifestations of inflammatory bowel disease: *Curr Opin Ophthalmol.* nov 2016;27(6):552-60.
200. **Ouakaa-Kchaou A, Gargouri D, Trojet S, Hefaiiedh R, Elloumi H, Kochlef A, et al.**
Retrobulbar optic neuritis associated with infliximab in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* juin 2009;3(2):131-3.
201. **Scheid R, Teich N.**
Neurologic manifestations of ulcerative colitis. *Eur J Neurol.* mai 2007;14(5):483-93.
202. **Ferro JM, Oliveira SN, Correia L.**
Neurologic manifestations of inflammatory bowel diseases. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier; 2014. 18 mars 2020

- 203. Kosmidou M, Katsanos AH, Katsanos KH, Kyritsis AP, Tsivgoulis G, Christodoulou D, et al.** Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* févr 2017;264(2):254-9.
- 204. Sibai M, El Moutawakil B, Chourkani N, Bourezgui M, Rafai MA, Slassi I.** Manifestations neurologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Neurol (Paris).* oct 2008;164(10):859-65.
- 205. Magy L.**
La sclérose en plaques. *Actual Pharm Hosp.* août 2009;5(19):14-9.
- 206. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD.**
A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. 2019;12(2):10.
- 207. Hanauer S.**
Oral pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* mai 2004;2(5):379-88.
- 208. Papi C, Aratari A, Tornatore V, Koch M, Capurso L, Caprilli R.**
Long-term prevention of post-operative recurrence in Crohn's disease cannot be affected by mesalazine. *J Crohns Colitis.* juin 2009;3(2):109-14.
- 209. Ransford RAJ.**
Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut.* 1 oct 2002;51(4):536-9.
- 210. Dalibon P.**
Thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : l'ère des biothérapies. *Actual Pharm.* avr 2015;54(545):28-34.
- 211. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N.**
Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane IBD Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 26 août 2014 .

212. **Modigliani R, Mary J-Y, Simon J-F, Cortot A, Soule J-C, Gendre J-P, et al.**
Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. *Gastroenterology*. avr 1990;98(4):811-8.
213. **Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO.**
Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane IBD Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* 20 oct 2003 .
214. **Rubio A, Ruemmele F.**
Indications et utilisation des immunosuppresseurs dans les MICI. 2011;14:6.
215. **Charles N. Bernstein.**
inflammatory-bowel-disease-french-2009.pdf. 2009.
216. **Baumgart DC, Carding SR.**
Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *The Lancet*. mai 2007;369(9573):1627-40.
217. **Caprilli R, Angelucci E, Cocco A, Viscido A, Zippi M.**
Efficacy of conventional immunosuppressive drugs in IBD. *Dig Liver Dis*. nov 2004;36(11):766-80.
218. **Bots S, Gecse K, Barclay M, D'Haens G. Combination Immunosuppression in IBD.**
Inflamm Bowel Dis. 16 févr 2018;24(3):539-45.
219. **Reenaers C, Louis E, Belaiche J.**
THÉRAPIES biologiques et maladies inflammatoires chroniques i n testi n a l es. *Rev Med Liège*. :4.
220. **Chow DK, Leong RW.**
The use of tacrolimus in the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Saf*. sept 2007;6(5):479-85.
221. **Flamant M, Bourreille A.**
Biothérapies et MICI: anti-TNF et nouvelles cibles thérapeutiques. *Rev Médecine Interne*. déc 2007;28(12):852-61.

- 222. Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O.**
The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int.* sept 2005;25(6):406-10.
- 223. Schreiber S.**
Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol.* nov 2011;4(6):375-89.
- 224. Cunningham G, Samaan MA, Irving PM.**
Golimumab in the treatment of ulcerative colitis. *Ther Adv Gastroenterol.* janv 2019;12:175628481882126.
- 225. Scribano ML.**
Vedolizumab for inflammatory bowel disease: From randomized controlled trials to real-life evidence. *World J Gastroenterol.* 21 juin 2018;24(23):2457-67.
- 226. Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez J-B.**
JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 1 févr 2016;310(3):G155-62.
- 227. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbacher T, Hebuterne X, Roblin X, et al.**
Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet.* janv 2017;389(10066):266-75.
- 228. Ledder O, Turner D.**
Antibiotics in IBD: Still a Role in the Biological Era? *Inflamm Bowel Dis.* 12 juill 2018;24(8):1676-88.
- 229. Nitzan O.**
Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1078.
- 230. McCombie AM, Mulder RT, Geary RB.**
Psychotherapy for inflammatory bowel disease: A review and update. *J Crohns Colitis.* déc 2013;7(12):935-49.

231. ***Limdi JK.**
Dietary practices and inflammatory bowel disease. *Indian J Gastroenterol.* juill 2018;37(4):284-92.
232. **Mikocka-Walus A, Prady SL, Pollok J, Esterman AJ, Gordon AL, Knowles S, et al.**
Adjuvant therapy with antidepressants for the management of inflammatory bowel disease. *Cochrane IBD Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev* 12 avr 2019 .
233. **Baik SH, Kim WH.**
A Comprehensive Review of Inflammatory Bowel Disease Focusing on Surgical Management. *J Korean Soc Coloproctology.* 2012;28(3):121.
234. **Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, Korzenik J, Hodin R, Sands BE.**
Impact of Hospital Volume on Postoperative Morbidity and Mortality Following a Colectomy for Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* mars 2008;134(3):680-687.e1.
235. **Randall J, Singh B, Warren BF, Travis SPL, Mortensen NJ, George BD.**
Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg.* mars 2010;97(3):404-9.
236. **Kedia S, Ahuja V, Tandon R.**
Management of acute severe ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 15 nov 2014;5(4):579-88.
237. **Maggiore L, Panis Y.**
Surgical management of IBD—from an open to a laparoscopic approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* mai 2013;10(5):297-306.
238. **Lakatos PL, Lakatos L, Kiss LS, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer A, Vavricka S.**
Treatment of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion.* 2012;86(s1):28-35.
239. **Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HLA, Invernizzi P, Mason AL, et al.** Levels of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Are Surrogate End Points of Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An International Follow-up Study. *Gastroenterology.* déc 2014;147(6):1338-1349.e5.

- 240. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HLA, et al.** Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology*. déc 2015;149(7):1804-1812.e4.
- 241. Richard.**
non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Sports Med*. sept 2014;48(18):1396.1-1396.
- 242. Moninuola OO, Milligan W, Lochhead P, Khalili H.**
Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation. *Aliment Pharmacol Ther*. juin 2018;47(11):1428-39.
- 243. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M.**
The Gastrointestinal Safety and Effect on Disease Activity of Etoricoxib, a Selective Cox-2 Inhibitor in Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol*. févr 2006;101(2):311-7.
- 244. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG.**
Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane IBD Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 6 août 2014 .
- 245. Delsart D, Girard G, Moulin N, Rivron-Guillot K, Décousus H.**
Thrombose veineuse : diagnostic et traitement. *EMC – Médecine Urgence*. janv 2007;2(1):1-14.
- 246. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE.**
Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. *Chest*. sept 2004;126(3):401S-428S.
- 247. Graham DY, Qureshi WA, Willingham F, Cole RA, Opekun AR.**
A controlled study of NSAID-induced small bowel injury using video capsule endoscopy. *Gastroenterology*. avr 2003;124(4):A19.
- 248. Perrone A.**
Toxicité des AINS pour les patients MICI: mythe ou réalité? :102.
- 249. Dekker-Saeys BJ, Dijkmans BA, Tytgat GN.**
Treatment of spondyloarthritis with 5-aminosalicylic acid (mesalazine): an open trial. *J Rheumatol*. mars 2000;27(3):723-6.

- 250. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K, et al.**
Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 1 sept 2006;65(9):1147-53.
- 251. Luukkainen R.**
Periarticular Corticosteroid Treatment of the Sacroiliac Joint. *Curr Rheumatol Rev.* 1 mai 2007;3(2):155-7.
- 252. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT.**
Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol.* mars 2002;29(3):511-5.
- 253. Dernis E, Roux C, Breban M, Dougados M.**
Infliximab in spondylarthropathy- Influence on bone density. :2.
- 254. Scott WW, Fishman EK, Kuhlman JE, Caskey CI, O'Brien JJ, Walia GS, et al.**
Computed tomography evaluation of the sacroiliac joints in Crohn disease. *Skeletal Radiol.* 1 avr 1990;19(3):207-10.
- 255. Trikudanathan G, Venkatesh PGK, Navaneethan U.**
Diagnosis and Therapeutic Management of Extra-Intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: *Drugs.* déc 2012;72(18):2333-49.
- 256. Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, Amin K, Ghahghaie F, Firouzi F.**
Inflammatory bowel disease in Iran: A review of 457 cases. *J Gastroenterol Hepatol.* nov 2005;20(11):1691-5.
- 257. Zbar AP, Ben-Horin S, Beer-Gabel M, Eliakim R.**
Oral Crohn's disease: Is it a separable disease from orofacial granulomatosis? A review. *J Crohns Colitis.* mars 2012;6(2):135-42.
- 258. Litsas G.**
Crohn's disease of the mouth: report of a case. *Eur J Paediatr Dent.* sept 2011;12(3):198-200.

- 259. Agrawal D, Rukkannagari S, Kethu S.**
Pathogenesis and clinical approach to extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* sept 2007;53(3):233-48.
- 260. Friedman S, Marion JF, Scherl E, Rubin PH, Present DH.**
Intravenous Cyclosporine in Refractory Pyoderma Gangrenosum Complicating Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis.* févr 2001;7(1):1-7.
- 261. agrugeh K**
Treatment of Recurrent Crohn's Uveitis With Infliximab. *Am J Gastroenterol.* août 2008;103(8):2150-1.
- 262. Juillerat P, Mottet C, Pittet V, Froehlich F, Felley C, Gonvers J-J, et al. Extraintestinal Manifestations of Crohn's Disease.** *Digestion.* 2007;76(2):141-8.
- 263. Barrie A, Regueiro M.**
Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: *Inflamm Bowel Dis.* nov 2007;13(11):1424-9.
- 264. Rispo A, Scarpa R, Di Girolamo E, Cozzolino A, Lembo G, Atteno M, et al.**
Infliximab in the treatment of extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Scand J Rheumatol.* janv 2005;34(5):387-91.
- 265. Suraweera D, Rahal H, Jimenez M, Viramontes M, Choi G, Saab S.**
Treatment of primary biliary cholangitis ursodeoxycholic acid non-responders: A systematic review. *Liver Int.* déc 2017;37(12):1877-86.
- 266. Loftus EV.**
PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 1 janv 2005;54(1):91-6.
- 267. Yarur AJ, Czul F, Levy C.**
Hepatobiliary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis.* sept 2014;20(9):1655-67.

- 268. Hommes DW, Erkelens W, Ponsioen C, Stokkers P, Rauws E, van der Spek M, et al.**
A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study of Infliximab in Primary Sclerosing Cholangitis: J Clin Gastroenterol. mai 2008;42(5):522-6.
- 269. Gow PJ, Chapman RW.**
Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Liver Int. avr 2000;20(2):97-103.
- 270. Wang R, Leong RW.**
Primary sclerosing cholangitis as an independent risk factor for colorectal cancer in the context of inflammatory bowel disease: A review of the literature. World J Gastroenterol WJG. 21 juill 2014;20(27):8783-9.
- 271. Léger P, Barcat D, Boccalon C, Guilloux J, Boccalon H.**
Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. EMC – Cardiol-Angéiologie. févr 2004;1(1):80-96.
- 272. Crassard I, Bousser M-G.**
Thromboses veineuses cérébrales : mise au point. Rev Médecine Interne. févr 2006;27(2):117-24.
- 273. Appleton S, Jones T, Poole P, Lasserson TJ, Adams R, Smith B, et al.**
Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Airways Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev . 19 juill 2006
- 274. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, Pedro GS, ZuWallack RL, et al.**
A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 1 févr 2002;19(2):217-24.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة
الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد.

مظاهر التهابات القولون المزمنة خارج الجهاز الهضمي

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/07/01

من طرف

السيدة هدى خاية

المزودة في 14 أكتوبر 1992 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التهاب المستقيم النزيفي - مرض كرون - مضهر خارج الجهاز الهضمي - الجزء الأمامي من العين - أعراض المفاصل العظمية - علاج

اللجنة

الرئيس

ل. السعدوني

السيدة

المشرف

أستاذة في الطب الباطني

خ. كراتي

السيدة

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

ص. أوباها

السيدة

الحكام

أستاذة مبرزة في علم وظائف الأعضاء

