

*Extra-intestinal  
manifestations  
associated with  
Inflammatory Bowel  
Disease*

Nicolas Petitdidier<sup>1,2</sup>  
Hugo Rotkopf<sup>1,2</sup>  
Jenny Tannoury<sup>1,2</sup>  
Aurélien Amiot<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Hôpitaux Universités Henri Mondor,  
Département de gastroentérologie, 51  
avenue du Maréchal De Lattre De  
Tassigny, 94000 Créteil

<sup>2</sup> Université Paris Est Créteil Val-de-  
Marne, Faculté de Médecine de Créteil,  
EA7375 EC2M3

@ Correspondance : A. Amiot  
aurelien.amiot@aphp.fr

## Manifestations extra-intestinales associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

### ▼ Résumé

Les manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont fréquentes et polymorphes, dominées par les atteintes ostéoarticulaires et cutanéomuqueuses. Ces manifestations ont un impact significatif sur la qualité de vie des patients et sur les choix thérapeutiques du clinicien. Les manifestations extra-intestinales associées aux MICI surviennent de façon plus fréquente au cours de la maladie de Crohn par rapport à la rectocolite hémorragique. La plupart des manifestations extradigestives évoluent de façon synchrone avec l'activité de la MICI. Un certain nombre peut néanmoins évoluer de façon dissociée, nécessitant des prises en charge concomitantes. Cette distinction souligne la physiopathologie complexe de ces manifestations qui peuvent faire intervenir d'un côté le déclenchement d'une réponse immunitaire au-delà du tube digestif via une translocation d'épitopes bactériens et de l'autre, une communauté de facteurs génétiques et environnementaux partagés par différentes entités inflammatoires. Dans cette revue, nous aborderons les aspects cliniques des manifestations extra-intestinales et ses conséquences sur la prise en charge des MICI.

• **Mots clés :** maladies inflammatoires chronique de l'intestin, spondyloarthrites, cholangite sclérosante primitive, manifestations cutanéomuqueuses, uvéite, épisclérite

### ▼ Abstract

*Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD) experience at least one extra-intestinal manifestation (EIM) in up to 50% of the cases. EIM have a negative impact on the patient's quality of life and may interfere with treatment decision-making. EIMs are more common in CD than UC and there is a broad range of manifestations. The most prevalent EIMs in IBD are arthralgial arthritis and skin manifestations. Most EIMs run in parallel with the intestinal disease activity but they may also have distinct course requiring multidisciplinary management. The pathogenesis of EIM in IBD is not univocal, combining a trigger immune response at the extraintestinal site due to translocation of bacterial epitopes and a shared community of genetic and environmental factors. This review focuses on the clinical features of EIM and consequences on the management of patients with IBD.*

• **Key words:** Inflammatory Bowel Disease, spondyloarthritis, primary sclerosing cholangitis, cutaneous and mucosal manifestations, uveitis, episcleritis

### Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), qui re-

groupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), sont associées à des manifestations extra-intestinales dans près

Pour citer cet article : Petitdidier N, Rotkopf H, Tannoury J, Amiot A. Manifestations extra-intestinales associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 655-664. doi : 10.1684/hpg.2019.1801

## Abréviations

AINS	anti-inflammatoire non-stéroïdien
CSP	cholangite sclérosante primitive
MC	maladie de Crohn
MICI	maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
RCH	rectocolite hémorragique
SpA	spondyloarthrite

de 50 % des cas [1]. Ces manifestations peuvent correspondre à des entités inflammatoires à part entière qui partagent généralement les mêmes facteurs de prédisposition que les MICI, ou à des complications des MICI ou de leurs traitements. Ainsi, certaines manifestations extra-intestinales peuvent évoluer de façon synchrone à l'activité des MICI ou de façon dissociée. Les manifestations extra-intestinales les plus fréquentes sont ostéo-articulaires et cutanéomuqueuses mais la liste de ces manifestations est vaste et diverse [2, 3].

La pathogénie des manifestations extra-intestinales associées au MICI n'est à l'heure actuelle pas totalement élucidée. Il est concevable que l'inflammation intestinale puisse déclencher une réponse immunitaire à distance via notamment la translocation d'épitopes bactériens ; les deux affections étant alors synchrones et répondant au traitement seul de la MICI [4]. À l'inverse, les mécanismes pathogéniques peuvent être distincts, nécessitant une prise en charge spécifique couplée.

## Manifestations ostéo-articulaires associées aux MICI

Les manifestations ostéo-articulaires associées aux MICI sont les manifestations extra-intestinales les plus fréquentes [2]. Elles s'intègrent généralement dans le spectre

des spondyloarthrites (SpA) vérifiant ou non les critères de classification proposés par les sociétés savantes de rhumatologie (tableau 1) [5]. Leur caractère inflammatoire est généralement évalué sur le rythme des douleurs survenant volontiers en fin de nuit et s'associant à un dérouillage matinal d'au moins 30 minutes et à une amélioration à l'exercice physique. L'association entre MICI et SpA n'est pas fortuite. Ainsi, au-delà de l'expression de l'HLA-B27, il a été mis en évidence une susceptibilité génétique commune aux deux entités : *IL23R*, *IL12B*, *STAT3* et *PTGER4* associés à la voie  $T_H17$ , *CARD9* associé à la voie  $NF\kappa B$  et *ILR2* et *ORMDDL3* associé à la réponse immunitaire [6].

## Manifestations articulaires périphériques : arthralgie inflammatoire et arthrite

Les manifestations articulaires périphériques affectent 10-20 % des patients avec MC et 5-10 % des patients avec RCH. On distingue les arthrites vraies qui répondent aux critères de classification des SpA et les arthralgies inflammatoires. Elles sont plus fréquentes en cas de sexe féminin, de lésions ano-périnéales et d'atteinte colique. Elles n'entraînent classiquement pas de dommage articulaire.

**Les manifestations articulaires périphériques affectent 10-20 % des patients avec maladie de Crohn et 5-10 % des patients avec rectocolite hémorragique**

On distingue classiquement deux types d'atteinte articulaire périphérique selon la présentation clinique et sur des fonds génétiques différents une vaste étude observationnelle ayant permis de définir deux types d'atteintes [7] :

**TABEAU 1** • Critères de classification ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) des spondyloarthrites (Rudwaleit et al. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 25-31).

Spondyloarthrites axiales		
(Rachialgie depuis au moins 3 mois chez un patient de moins de 45 ans)		
<b>Sacroiliite radiographique ou IRM</b> Associée à au moins une manifestation des spondyloarthrites	OU	<b>HLA B27</b> Associée à au moins deux manifestations des spondyloarthrites
Manifestations des spondyloarthrites : rachialgies inflammatoires, arthrites, enthésites (tendon d'Achille), uvéites, dactylytes, psoriasis, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, bonne réponse aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens, HLA-B27, élévation de la protéine C-réactive		
Spondyloarthrites périphériques (Arthrite ou Enthésite ou Dactilyte)		
Associée à au moins une des manifestations suivantes : – Psoriasis – MICI – Infection récente – HLA B27 – Uvéite – Sacroiliite radiologique (radiographie ou IRM)	OU	Associée à au moins deux des manifestations suivantes : – Arthrite – Enthésite – Dactilyte – Antécédent de rachialgie inflammatoire – Antécédent familial de spondyloarthrite

– Arthrites de type 1 : elles touchent moins de cinq articulations et de façon préférentielle les grosses articulations des membres inférieurs, les coudes et les épaules. L'atteinte est fréquemment aiguë, asymétrique et migratrice. Les symptômes sont généralement synchrones de l'activité de la MICI.

– Arthrites de type 2 : elles touchent plus de cinq articulations et prédominent sur les petites articulations et les membres supérieurs. Elles sont fréquemment chroniques et symétriques. Les symptômes ne sont généralement pas synchrones de l'activité de la MICI. Elles s'associent volontiers à des poussées d'uvéïte.

### **Spondyloarthrites axiales**

L'atteinte axiale symptomatique (rachis, sacroiliaques et paroi thoracique antérieure) est moins fréquente que l'atteinte périphérique survenant dans 3-5 % des cas. Elle ne s'associe que rarement à l'HLA-B27. Il faut néanmoins noter qu'une atteinte radiographique asymptomatique peut être observée dans 20-50 % lors du diagnostic de MICI, sans distinction entre MC et RCH. L'évolution est volontiers dissociée de l'activité de la MICI. Une atteinte périphérique coexiste dans 30 % des cas. Si les clichés radiographiques sont généralement réalisés en première intention, une IRM des sacro-iliaques avec des séquences spécifiques de suppression et de sursaturation de la graisse (STIR en T1 et fat sat en T2) est recommandée chez les patients de moins de 40 ans présentant des douleurs lombaires inflammatoires depuis plus de trois mois avec des radiographies normales (*figure 1*).

**■ ■ Une IRM des articulations sacro-iliaques avec des séquences spécifiques de suppression et de sursaturation de la graisse (STIR en T1 et fat sat en T2) est recommandée chez les patients de moins de 40 ans présentant des douleurs lombaires inflammatoires depuis plus de trois mois avec des radiographies normales ■ ■**

### **Enthésites périphériques et dactylytes**

L'enthésite périphérique, définie par une inflammation douloureuse des enthèses, est la lésion caractéristique des SpA. La dactylyte est un épisode de gonflement douloureux d'un doigt ou d'un orteil en saucisse. Ces atteintes sont moins fréquentes au cours des MICI qu'au cours des SpA bien que des atteintes radiographiques asymptomatiques plus fréquentes aient été rapportées.

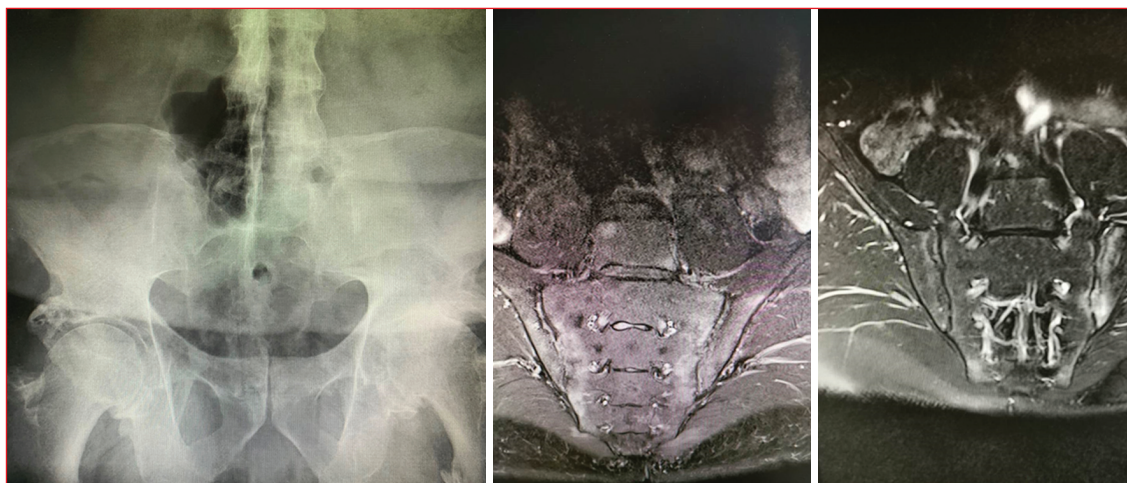
### **Prise en charge des spondyloarthrites**

La prise en charge des patients atteints de MICI et de SpA doit faire l'objet d'une concertation active entre gastro-entérologues et rhumatologues de façon à tenir compte des spécificités et d'évaluer le retentissement sur la qualité de vie de chacune des affections (*figure 2*) [8].

De façon générale, le recours à la kinésithérapie motrice, la réhabilitation par physiothérapie ainsi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en cure courte restent le traitement de première intention. L'utilisation des AINS au long cours est généralement contre-indiquée car elle expose à un risque de rechute accru de la MICI. Une étude de cohorte incluant 426 patients avec MC et 203 avec RCH a montré que des cures courtes d'AINS à faible dose étaient bien tolérées. L'utilisation des anti-COX-2 est mieux tolérée avec un risque plus faible de rechute de la MICI par rapport aux AINS conventionnels.

**■ ■ Chez les patients atteints de spondyloarthrites associés à une MICI, le recours à la kinésithérapie motrice, la réhabilitation par physiothérapie ainsi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens en cure courte restent le traitement de première intention ■ ■**

Le traitement de référence des formes axiales réfractaires ou intolérantes aux AINS ainsi que des formes présentant une progression radiologique rapide repose sur les anti-



**Figure 1** • Sacroiliite radiographique et en IRM.

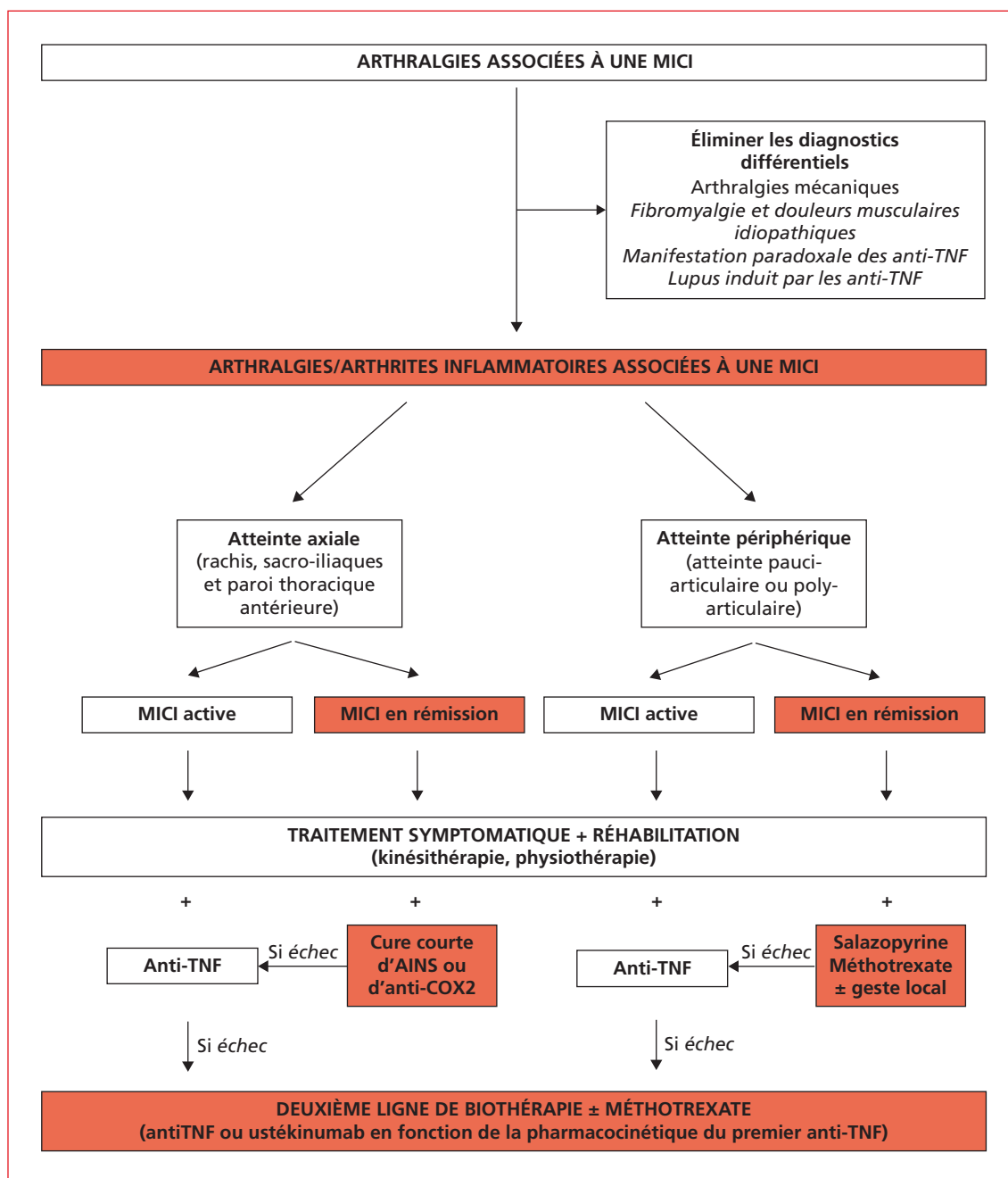


Figure 2 • Organigramme décisionnel en cas d'arthralgie/arthrite inflammatoire associée à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

TNF à l'exception de l'éta nercept dont l'efficacité n'a pas été prouvée dans le traitement des MICI. Le traitement de première intention des formes articulaires périphériques peut comporter de la sulfazaline ou du méthotrexate éventuellement associé à des gestes d'infiltration locale et en cas d'échec aux anti-TNF. Pour les arthrites périphériques de type 1, le contrôle de la MICI est au premier plan permettant parfois d'utiliser à cet effet des molécules ne présentant pas d'efficacité démontrée sur les SpA. Ainsi, il a été récemment montré que le

vedolizumab pouvait être actif sur les arthralgies inflammatoires/arthrites associées aux MICI.

**/// Le traitement de référence des formes axiales réfractaires ou intolérantes aux AINS ainsi que des formes présentant une progression radiologique rapide repose sur les anti-TNF à l'exception de l'éta nercept dont l'efficacité n'a pas été prouvée dans le traitement des MICI ///**



En cas d'échec d'un premier anti-TNF, l'utilisation d'un deuxième anti-TNF est généralement proposée. L'utilisation des anti-IL17 (sécukinumab et ixekizumab) est généralement contre-indiquée du fait du risque de déséquilibre de la MICI. L'ustékinumab a montré son efficacité dans le rhumatisme psoriasique mais pas dans la SpA axiale.

### **Anomalies de la densité minérale osseuse**

L'ostéoporose est fréquente au cours des MICI (20-50 %) [9]. Les facteurs de risque d'ostéoporose connus sont l'activité de la MICI, l'âge, la prise répétée de corticoïdes systémiques, une atteinte intestinale étendue, un antécédent de résection intestinale, le tabac et la sédentarité. Le diagnostic d'ostéoporose chez l'adulte est défini par un T score < -2,5 à l'ostéodensitométrie. La réalisation d'une ostéodensitométrie est indiquée en cas de ménopause, corticothérapie répétée ou de plus de trois mois ou d'un antécédent de fracture survenant après un traumatisme à basse énergie. Il n'existe pas de corrélation linéaire entre la densité minérale osseuse et le risque fracturaire. Les mesures hygiéno-diététiques comme les exercices physiques en charges, l'arrêt du tabac et de l'alcool et un apport quotidien en calcium > 1 g/jour sont indiquées chez tous les patients. L'utilisation d'une supplémentation vitamino-calcique (500 à 1 000 mg de calcium et 800 à 1 000 UI de vitamine D3) reste la règle en cas de carence avérée ou de défaut d'apport ainsi qu'en cas de corticothérapie systémique. L'utilisation des biphosphonates est indiquée en cas d'ostéoporose fracturaire.

**La réalisation d'une ostéodensitométrie est indiquée en cas de ménopause, corticothérapie répétée ou de plus de trois mois ou d'un antécédent de fracture survenant après un traumatisme à basse énergie**

### **Manifestations cutanéomuqueuses associées aux MICI**

Les manifestations cutanéomuqueuses sont fréquentes au cours des MICI représentant 9-19 % des patients avec

MC et 9-23 % des patients avec RCH [1, 3]. Elles évoluent généralement de façon synchrone à l'activité de la MICI. On décrit classiquement : 1) les dermatoses granulomateuses spécifiques de la maladie de Crohn, 2) les dermatoses réactionnelles, 3) les dermatoses carentielles, 4) les dermatoses associées aux MICI et 5) les dermatoses secondaires aux traitements des MICI (*tableau 2*).

### **Dermatoses granulomateuses spécifiques de la maladie de Crohn**

Il s'agit de manifestations cutanéomuqueuses granulomateuses associées à la maladie de Crohn. Leur évolution est synchrone de l'activité de la MICI.

– Les lésions granulomateuses oro-faciales sont rares, polymorphes et non spécifiques. Elles se manifestent sous la forme d'ulcérations linéaires à bords hyperplasiques des sillons gingivo-jugaux, de lésions polypoïdes de la muqueuse vestibulaire ou jugale voire d'une chéilite granulomateuse. Le pharynx, le larynx et l'amygdale peuvent être touchés.

– Les lésions granulomateuses génitales s'observent généralement avec une forme colique de MC. Elles se présentent sous forme d'ulcérations linéaires profondes bordées par un œdème péri-lésionnel douloureux.

– Les lésions cutanées granulomateuses dites métastatiques (à distance du tube digestif) sont rares et surviennent plus volontiers au niveau des extrémités et dans les zones de plis. Elles sont indépendantes de l'activité de la MICI. Elles se présentent sous la forme de nodules sous-cutanés, de papules lichénoïdes ou de plaques érythémateuses pouvant secondairement s'ulcérer. Elles sont à distinguer des lésions d'hidradénite suppurée.

### **Dermatoses réactionnelles**

Ces lésions cutanées ne présentent pas les mêmes aspects histologiques que la MICI mais semblent partager certains mécanismes physiopathologiques avec la maladie intestinale. Il s'agirait d'une réponse immunitaire cellulaire altérée aussi bien à la flore bactérienne

**TABLEAU 2** • Les manifestations cutanéomuqueuses des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Type de dermatose	Manifestations cutanéomuqueuses
Atteintes granulomateuses spécifiques de la maladie de Crohn	Lésions ano-périnéales Lésions oro-faciales et génitales Atteinte cutanée métastatique
Dermatoses réactionnelles (synchrones +++)	Aphthose buccale, érythème noueux, dermatose neutrophilique (pyoderma gangrenosum, syndrome de Sweet, syndrome arthrocutané...), pyodermite-pyostomatite végétante, abcès aseptiques
Dermatoses carentielles	Hyperkératose folliculaire, ecchymoses, dermatite séborrhéique, glossite...
Dermatoses inflammatoires associées	Épidermolyse bulleuse acquise, vitiligo, pelade, psoriasis, sclérodermie, vascularite, syndrome de Gougerot-Sjögren, maladie de Verneuil, lupus...
Dermatoses secondaires aux traitements	Éruptions psoriasiformes et dermatoses infectieuses

cutanée que digestive. Elles évoluent le plus souvent de façon synchrone à l'activité de la MICI et répondent aux traitements de celle-ci bien que des évolutions dissociées soient possibles.

L'*aphtose buccale* est observée dans 10 à 30 % au cours des MICI. Les poussées sont généralement synchrones de l'activité intestinale et correspondent à des ulcérations rondes ou ovalaires, de quelques millimètres, à fond jaunâtre déprimé et à base infiltrée, cerclée par un liséré rouge. L'*érythème noueux* est une dermo-hypodermite lymphohistiocytaire se présentant sous la forme de nodules sous-cutanés, érythémato-violacés, chauds et douloureux, situés sur les crêtes tibiales, autour des chevilles ou des genoux. La couleur de la peau en regard évolue de façon contusiforme. Les nodules disparaissent en quelques semaines. Le *pyoderma gangrenosum* est la dermatose neutrophilique la plus fréquemment observée au cours des MICI et de façon prépondérante au cours de la RCH et des formes coliques de MC. Son apparition est spontanée ou suite à un traumatisme local. Il s'agit de lésions érythémato-pustuleuses parfois nodulaires, s'étendant de proche en proche pour former des plaques largement ulcérées, irrégulières et à bordure inflammatoire. Les lésions sont typiquement indolores. Il survient préférentiellement au niveau des membres inférieurs, des fesses, du visage, et sur le pourtour des cicatrices et des zones péri-orificielles.

D'autres dermatoses réactionnelles peuvent s'observer au cours des MICI comme le syndrome de Sweet (dermatose neutrophilique caractérisée par des nodules ou des plaques érythémateuses infiltrées pouvant s'étendre et évoluer vers une pustulose et siégeant au niveau des membres inférieurs, du cou ou du visage), la pyodermite-

pyostomatite végétante (éruption pustuleuse survenant sur un placard érythémateux et évoluant vers une ulcération et siégeant au niveau de la muqueuse des lèvres, de la cavité buccale et des gencives) et des abcès aseptiques sous-cutanés pouvant s'associer à des abcès aseptiques viscéraux.

### **Dermatoses carentielles**

Elles sont liées à des carences globales ou sélectives (vitamines, oligo-éléments, fer, etc.) fréquentes au cours des MICI. Les lésions sont peu spécifiques, volontiers polymorphes, parfois évocatrices mais parfois trompeuses. En cas de suspicion, il est recommandé de compléter la carence comme test thérapeutique, les délais de réalisation de certains dosages spécifiques pouvant retarder la prise en charge.

### **Dermatoses associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**

Il s'agit de dermatoses présentant des facteurs de prédisposition génétique parfois communs avec les MICI. Ces entités sont présentées dans le [tableau 2](#). Leur évolution est généralement dissociée de l'activité de la MICI.

### **Dermatoses secondaires aux biothérapies**

L'utilisation des anti-TNF a été rapidement associée à la mise en évidence d'éruption le plus souvent psoriasiformes ou infectieuses pouvant survenir jusqu'à 20 % des cas [10] ([figure 3](#)). Ces éruptions psoriasiformes s'observent avec tous les anti-TNF actuellement disponibles, dans un



Figure 3 • Éruptions psoriasiformes sous anti-TNF.

délat variable, avec une fréquence accrue chez la femme, en cas de tabagisme et d'antécédent dermatologique et en cas d'utilisation de l'adalimumab. Elles surviennent généralement dans un contexte d'excellent contrôle de la MICI. Elles se manifestent fréquemment sous la forme de pustulose palmoplantaire mais également sous la forme d'une éruption psoriasiforme inversée prédominant au niveau des régions pelviennes, inguinales et rétro-auriculaires voire du cuir chevelu pouvant évoluer vers une forme alopeciante (figure 4). Les mécanismes physiopathologiques de ces éruptions psoriasiformes semblent impliquer un déséquilibre cytokinique au niveau cutané et à la production exagérée de cytokines pro-inflammatoires. La prise en charge repose sur les soins locaux et dans les formes sévères et/ou réfractaires sur l'arrêt de l'anti-TNF.

**/// Les éruptions psoriasiformes s'observent avec tous les anti-TNF actuellement disponibles, dans un délai variable, avec une fréquence accrue chez la femme, en cas de tabagisme et d'antécédent dermatologique et en cas d'utilisation de l'adalimumab ///**

Elles se manifestent fréquemment sous forme de pustulose palmoplantaire mais également sous la forme d'une éruption psoriasiforme inversée prédominant au niveau des régions pelviennes, inguinales et rétro-auriculaires

voire du cuir chevelu pouvant évoluer vers une forme alopeciante

### Cancers cutanés et MICI

Des études récentes ont mis en évidence un risque accru de cancers cutanés dans des populations de patients atteints de MICI exposés à des traitements immunosuppresseurs et/ou à des anti-TNF [11, 12]. Il semble que l'exposition aux thiopurines augmente le risque de cancer cutané non mélanocytaire alors que celle aux anti-TNF augmente le risque de cancer cutané mélanocytaire.

**/// Il semble que l'exposition aux thiopurines augmente le risque de cancer cutané non mélanocytaire alors que celle aux anti-TNF augmente le risque de cancer cutané mélanocytaire ///**

Ces données soulignent l'importance de l'information des patients suivis pour MICI sur ce risque et sur la mise en place d'une surveillance cutanée en suivant les mesures de prévention sur l'exposition solaire et un dépistage régulier par un dermatologue.

### Manifestations oculaires associées aux MICI

L'incidence des manifestations oculaires associées aux MICI est estimée à 2-5 % avec une prédominance pour la

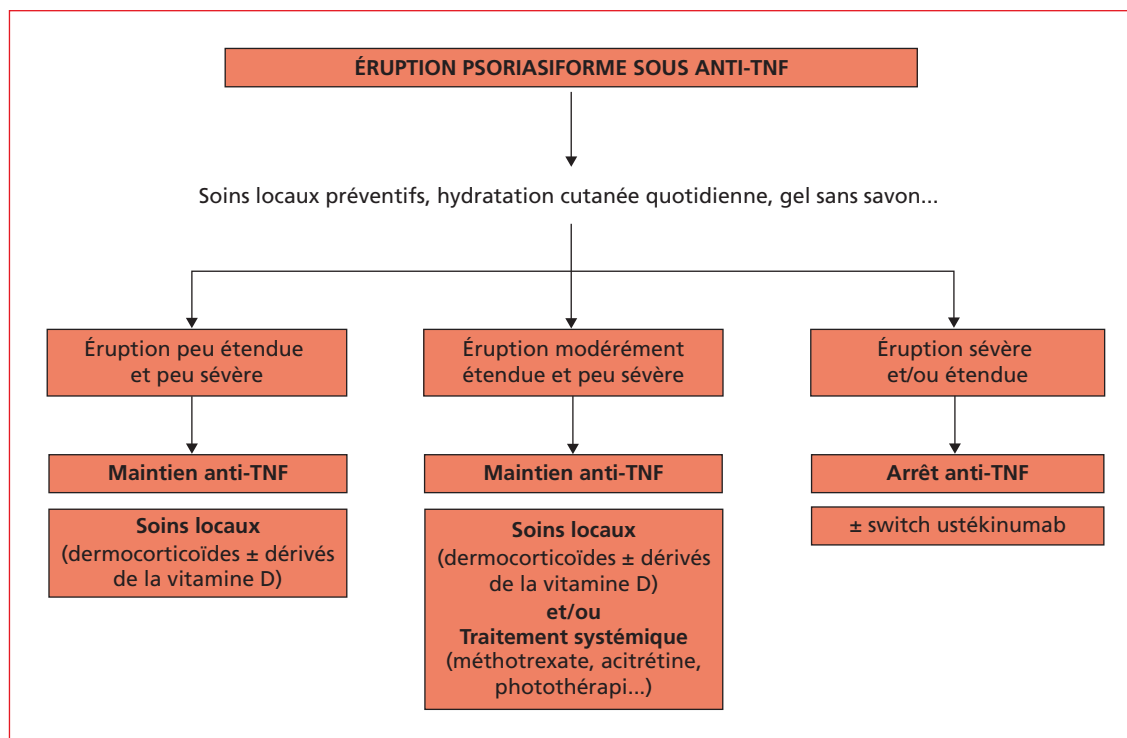


Figure 4 • Organigramme décisionnel en cas d'éruption psoriasiforme sous anti-TNF.

MC (3,5-6,3 %) par rapport à la RCH (1,6-4,6 %) [13]. On distingue classiquement les épisclérites (généralement synchrone de l'activité de la MICI) et les uvéites (généralement asynchrones de l'activité de la MICI).

L'épisclérite est l'inflammation de la membrane superficielle enveloppant le globe oculaire (épisclère). Elle est relativement peu douloureuse et se présente comme une hyperhémie conjonctivale avec sensation de grains de sable, de corps étranger ou un prurit. Le traitement est purement symptomatique en dehors de la prise en charge de la MICI généralement en période d'activité. L'atteinte en profondeur de la sclère (sclérite) peut altérer l'acuité visuelle typiquement normale en cas d'épisclérite isolée, et nécessite un avis spécialisé. Des corticoïdes topiques peuvent être proposés dans ce cas de figure ainsi qu'en cas de forme récidivante pour éviter des complications délétères.

Les uvéites associées sont fréquemment bilatérales, insidieuses et prolongées (figure 5). La symptomatologie associe des douleurs oculaires, une vision trouble, une photophobie et des céphalées. L'uvéite peut survenir sans lien avec l'activité de la MICI. La survenue d'une uvéite doit faire chercher une SpA associée. Les uvéites associées aux MICI sont essentiellement antérieures soit limitée à la chambre antérieure de l'œil, à l'iris et aux corps ciliaires. L'examen à la lampe confirme le diagnostic en mettant en évidence des agrégats cellulaires et protéiques (flare) dans la chambre antérieure de l'œil. Un diagnostic précoce et un traitement par corticoïdes topiques voire systémiques permet un contrôle efficace de l'affection.

## Manifestations hépatobiliaires associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Des perturbations des enzymes hépatiques peuvent s'observer au cours des MICI dans 30 % des cas. Leur présence doit faire chercher outre la cholangite sclérosante (CSP), une stéatopathie métabolique, des lésions



Figure 5 • Uvéite antérieure.

hépatiques médicamenteuses, une thrombose portale ou de rares lésions de granulomatose hépatique [14].

La CSP est l'atteinte spécifique la plus fréquente au cours des MICI touchant 4-5 % des patients avec une très forte prédominance pour la RCH [15]. Elle est caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra- et/ou extrahépatiques. Les patients atteints de CSP ont une MICI associée dans 70-80 % des cas. La CSP est généralement pauci-symptomatique. Le diagnostic repose sur la présence d'une élévation de la phosphatase alcaline sérique au-delà de 1,5 fois la normale pendant au moins six mois en l'absence d'autre cause en association à la présence de sténoses des voies biliaires en IRM (figure 6). Les sténoses sont souvent longues et multiples, typiquement sans dilatation d'amont nette avec un aspect en chapelet. Une ponction biopsie hépatique peut être indiquée si doute diagnostique ou suspicion d'association à une hépatite auto-immune. La réalisation d'une CPRE à visée diagnostique n'est pas recommandée.

**/// La cholangite sclérosante est l'atteinte spécifique la plus fréquente au cours des MICI touchant 4-5 % des patients avec une très forte prédominance pour la rectocolite hémorragique ///**

L'histoire naturelle de la CSP se fait habituellement vers l'aggravation. La progression des lésions biliaires peut être responsable de complications biliaires (ictère rétentif et angiocholite), d'une cirrhose biliaire secondaire pouvant nécessiter une transplantation hépatique et la

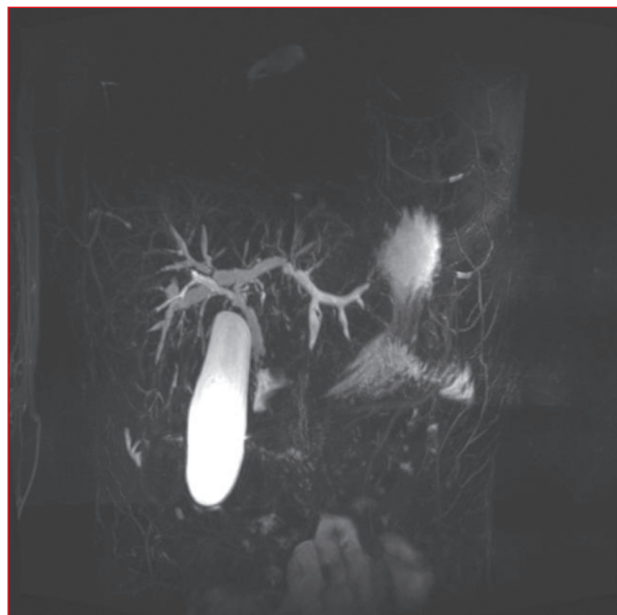


Figure 6 • Lésions biliaires de la cholangite sclérosante primitive en séquence bili-IRM 3D.



survenue de cholangiocarcinome et/ou de cancer de la vésicule biliaire. Par ailleurs, le risque de cancer colorectal est multiplié par quatre par rapport aux patients atteints de MICI et par dix par rapport à la population générale.

Aucun traitement n'a montré son efficacité pour améliorer la survie, le recours à la transplantation hépatique et/ou la survenue d'un cholangiocarcinome au cours de la CSP. Un traitement par acide ursodésoxy-

cholique est généralement prescrit (15-20 mg/kg/jour) de façon à améliorer les tests hépatiques. Le dépistage du cholangiocarcinome est systématique comprenant un dosage du Ca19-9 tous les 6 mois et une bili-IRM tous les 12 mois. En cas de sténose biliaire évolutive ou présentant un caractère suspect en imagerie, il est recommandé de réaliser un brossage endobiliaire et un PET-scan. Le dépistage du cancer colorectal repose sur la réalisation de coloscopies annuelles avec chromoendoscopie et réalisation de biopsies ciblées en cas de lésion macroscopique associées à des biopsies étagées systématiques. La transplantation hépatique reste le seul traitement curatif, avec une survie à cinq ans proche de 85 %.



### TAKE HOME MESSAGES

- Les manifestations ostéo-articulaires associées aux MICI sont les manifestations extra-intestinales les plus fréquentes et elles s'intègrent généralement dans le spectre des spondyloarthrites.
- Le traitement de référence des formes ostéo-articulaires axiales réfractaires ou intolérantes aux AINS ainsi que des formes présentant une progression radiologique rapide repose sur les anti-TNF à l'exception de l'éta nercept.
- Les facteurs de risque d'ostéoporose connus sont l'activité de la MICI, l'âge, la prise répétée de corticoïdes systémiques, une atteinte intestinale étendue, un antécédent de résection intestinale, le tabac et la sédentarité.
- Les manifestations cutané-muqueuses granulomateuses associées à la maladie de Crohn se manifestent sous la forme d'ulcérations linéaires à bords hyperplasiques de localisations oro-faciales ou génitales.
- Des éruptions le plus souvent psoriasiformes ou infectieuses peuvent survenir jusqu'à 20 % des cas avec l'utilisation des anti-TNF.
- Les éruptions psoriasiformes s'observent avec tous les anti-TNF actuellement disponibles, dans un délai variable, avec une fréquence accrue chez la femme, en cas de tabagisme et d'antécédent dermatologique et en cas d'utilisation de l'adalimumab.
- L'exposition aux thiopurines augmente le risque de cancer cutané non mélanocytaire alors que celle aux anti-TNF augmente le risque de cancer cutané mélanocytaire.
- Il doit être mis en place des mesures de prévention sur l'exposition solaire et un dépistage régulier par un dermatologue.
- Les perturbations des enzymes hépatiques doivent faire chercher la cholangite sclérosante, une stéatopathie métabolique, des lésions hépatiques médicamenteuses, une thrombose portale ou de rares lésions de granulomatose hépatique.

## Autres manifestations extra-intestinales associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Moins fréquentes, il est possible d'observer d'autres manifestations extra-intestinales. Concernant les manifestations pancréatiques, il existe un sur-risque de pancréatite aiguë au cours des MICI par rapport à la population générale. Si la cause est le plus souvent biliaire (augmentation de l'incidence des calculs vésiculaires), médicamenteuse (azathioprine, sulfazaline, aminosalicylés) ou lié à une consommation excessive d'alcool, il est possible d'observer des pancréatites auto-immunes. Les manifestations neurologiques sont rares et souvent secondaires à un syndrome carenciel, des complications thromboemboliques ou des facteurs de risque cardiovasculaire. Des affections inflammatoires démyélinisantes peuvent néanmoins coexister avec une MICI. D'autres manifestations extra-intestinales plus rares peuvent être rapportées telles que des manifestations bronchopulmonaires et urologiques. Nous mentionnerons également une augmentation du risque de complications cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et de maladie thromboembolique (phlébite, embolie pulmonaire) au cours des MICI indépendamment de la consommation de tabac et d'autant plus importante que l'activité de la MICI est élevée, qui doivent être pris en compte et prévenu dans le cadre d'une prise en charge globale.

## Conclusion

Les manifestations extra-intestinales des MICI sont fréquentes et polymorphes. Principalement ostéoarticulaires et cutané-muqueuses, elles impactent de façon significative la qualité de vie des patients et nécessitent une prise en charge multidisciplinaire spécifique. Le traitement est généralement calqué sur celui de l'activité intestinale de la MICI mais peut modifier la prise en charge du fait d'éléments pronostiques et évolutifs dissociés.

 Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent les liens d'intérêt suivants : AA : activité de consulting pour Abbvie, Hospira, Takeda, Gilead et Tillots ; lectures ponctuelles et frais de déplacement pour congrès : Abbvie, Janssen, Ferring, Takeda et MSD. Les autres auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

**Références**

Les références importantes apparaissent en gras.

**1 • Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 1982-92.**

**2 • Ditisheim S, Fournier N, Juillerat P, et al. Inflammatory articular disease in patients with inflammatory bowel disease : results of the Swiss IBD cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 2598-604.**

**3 • Thrash B, Patel M, Shah KR, et al. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease : part II. *J Am Acad Dermatol* 2013 ; 68 : 211.**

**4 • Tadbiri S, Peyrin-Biroulet L, Serrero M, et al. Impact of vedolizumab therapy on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease : a multicentre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2018 ; 47 : 485-93.**

**5 • van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984 ; 27 : 361-8.**

**6 • Lees CW, Barrett JC, Parkes M, et al. New IBD genetics : common pathways with other diseases. *Gut* 2011 ; 60 : 1739-53.**

**7 • Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, et al. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000 ; 118 : 274-8.**

**8 • Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016 ; 10 : 239-54.**

**9 • Melek J, Sakuraba A. Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease : a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 32-44.**

**10 • Fréling E, Baumann C, Cuny J-F, et al. Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease : a 14-year experience. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 1186-96.**

**11 • Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011 ; 141 : 1621-8.**

**12 • Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 390-9.**

**13 • Mintz R, Feller ER, Bahr RL, et al. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004 ; 10 : 135-9.**

**14 • Mendes FD, Levy C, Enders FB, et al. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 344-350.**

**15 • Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1161-70.**