

Manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

G. GAY *, F. GRANEL **, D. REGENT ***

* Service de Médecine Interne et Thérapeutique L, Hôpital Villemin, Nancy (France)

** Service de Dermatologie, Hôpital Fournier, Nancy (France)

*** Service de Radiologie, Hôpital de Brabois, Nancy (France)

Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease (IBD)

RÉSUMÉ

Les manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont fréquentes, elles précèdent, accompagnent ou sont indépendantes de la maladie intestinale sous-jacente. Elles peuvent être plus préoccupantes que l'atteinte intestinale. Les plus fréquentes sont les manifestations articulaires, oculaires et cutanées. Elles partagent un mécanisme commun avec les localisations intestinales. Elles posent peu de problèmes diagnostiques lorsqu'elles sont contemporaines de la poussée. Isolées, les rattacher à l'affection intestinale sous-jacente peut ne pas être facile et nécessiter une approche pluridisciplinaire. Sur le plan thérapeutique, dans un certain nombre de cas, elles amèneront à reconsidérer la thérapeutique initiale à visée intestinale initialement proposée, alors que dans d'autres situations, elles nécessiteront une prise en charge pluridisciplinaire. Ceci implique donc un abord multidisciplinaire des MICI avec manifestations extra-intestinales, mais aussi une information indispensable des patients, de façon à attirer leur attention sur tout signe clinique inhabituel non lié à l'atteinte digestive, mais aussi pour s'assurer de la bonne compliance des thérapeutiques proposées pour traiter ces manifestations extra-digestives. Dans le futur, les progrès des traitements immuno-modulateurs devraient également modifier les conditions du diagnostic et du traitement de ces manifestations.

SUMMARY

Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease (IBD) are frequent; they occur before, at the same time or independently of the inflammatory bowel disease. They may become more preoccupying than the inflammatory bowel disease itself. Joint, skin or eye manifestations are the most frequent. They share a common mechanism with the bowel disease. Their diagnosis is not difficult when they occur at the same time than a burst of the bowel disease. When occurring independently, a connection to the underlying inflammatory bowel disease may be uneasy and may require a multi-disciplinary approach. When considering therapy, in some cases they will lead to the redefinition of the initial treatment which is mainly designed for the bowel disease, while in other situations they will require a multi-disciplinary treatment. Thus, that implies a multi-disciplinary approach of IBD with its extra-intestinal manifestations, but also a good information of the patients, in order to attract their attention on any unusual clinical sign unrelated to the digestive disorder, but also to make sure that they remain well in compliance with the proposed treatments for these extra-digestive manifestations. In the future, improvements in immuno-modulator treatments should also modify the conditions of diagnosis and treatment of these manifestations.

INTRODUCTION - GÉNÉRALITÉS

Les manifestations extra-digestives (MED) des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont fréquentes (20 à 40 % de tous les patients) et multiples (plus de 130 localisations rapportées) [1]. Elles sont souvent plus préoccupantes que l'entérocologie sous-jacente [2].

Ces manifestations précèdent, accompagnent ou peuvent paraître indépendantes de la maladie intestinale sous-jacente. Leurs caractéristiques cliniques vont de la simple observation anecdotique aux manifestations sévères, parfois mortelles. Elles sont d'autant plus fréquentes que l'atteinte digestive est étendue.

Il est commode d'un point de vue physiopathologique de distinguer :

— des manifestations extra-intestinales en relation avec l'atteinte colique comportant les mêmes méca-

nismes pathogéniques d'immuno-génétique. Elles sont dominées par les manifestations rhumatologiques, cutanées et oculaires ;

— des manifestations extra-intestinales en relation avec les désordres physiopathologiques induits par l'atteinte de l'intestin grêle dominés par les conséquences de la malabsorption, les altérations du pool biliaire ;

— des manifestations extra-intestinales appartenant à un groupe disparate allant de l'amylose à la cholangite sclérosante primitive en passant par des manifestations pulmonaires et rénales, pour ne citer que les plus préoccupantes ;

— enfin, il convient d'envisager les manifestations extra-intestinales symptomatiques de lésions granulomateuses extra-digestives survenant exclusivement au cours de la Maladie de Crohn (MC).

On comprend aisément que si le diagnostic et le traitement de ces MED sont aisés lorsque l'évolution

Tirés à part : G. GAY, Service de Médecine Interne et Thérapeutique L, Hôpital Villemin, 47, rue de Nabecor, 54035 Nancy (France).

Mots-clés : colite ulcéreuse, maladie de Crohn, maladies inflammatoires intestinales, manifestations systémiques.

Key-words : Crohn's disease, inflammatory bowel disease, systemic manifestations, ulcerative colitis.

est parallèle à l'atteinte intestinale, il en va différemment, soit parce que ces manifestations extra-intestinales sont révélatrices de la MICI, soit parce que leur évolution pour leur propre compte est préoccupante et nécessite une prise en charge multidisciplinaire. C'est à la lumière de l'impératif de ne pas méconnaître les formes isolées ou rapidement préoccupantes qui nécessitent un traitement spécifique, que sera abordée cette mise au point.

Aussi, nous nous efforcerons de décrire les principales manifestations regroupées en fonction des mécanismes physiopathologiques communs lorsque cela est possible, tout en soulignant les difficultés de diagnostic et de thérapeutique et les moyens pour les résoudre.

LES MANIFESTATIONS EXTRA-INTESTINALES LIÉES À L'ATTEINTE INTESTINALE

Elles comprennent les manifestations cutanées, oculaires et articulaires. De nombreuses revues générales leur ont déjà été consacrées [3-5], pour ne citer que les plus récentes.

Les manifestations cutanées

Elles sont les plus fréquentes des manifestations extra-intestinales avec les manifestations ostéo-articulaires. Elles surviennent au cours des MICI connues, mais aussi précèdent les symptômes digestifs soulevant le diagnostic d'une MICI latente. Elles ne sont pas, à l'exception de l'érythème noueux et des aphtes, corrélées à la sévérité ou à l'extension des lésions.

Fréquence

La fréquence des manifestations cutanées varie de 2 à 75 % pour la RCH, et de 4 à 85 % pour la MC. Dans la MC, les manifestations dermatologiques sont plus fréquentes en cas de localisation colique qu'iléale. Le tableau I, tiré de la référence [6] donne la fréquence des manifestations cutanées en fonction de la MICI concernée.

TABLEAU I
MANIFESTATIONS CUTANÉO-MUQUEUSES
DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES
DE L'INTESTIN (adapté de la réf. 6)

	Rectocolite hémorragique	Maladie de Crohn
Erythème noueux	+	+
Pyoderma gangrenosum	++	+
Epidermolyse bulleuse acquise	+	+
Aphtes buccaux	+	+
Lésions « orofaciales »	-	+

+ : association connue ; ++ : association plus fréquente ; - : pas d'association rapportée.

Les manifestations cutanées évocatrices de MICI

Le pyoderma gangrenosum

Plus fréquent en cas de RCH (2 à 12 %) que de Maladie de Crohn (1 à 2 %), il apparaît habituelle-

ment après une dizaine d'années d'évolution des MICI au cours d'une poussée et généralement suit son évolution (fig. 1, 2). Il peut cependant précéder la symptomatologie intestinale et justifie la recherche de MICI en l'absence d'étiologie hématologique, d'état infectieux, de contexte de vascularite. Le traitement vis-à-vis du *pyoderma gangrenosum* nécessite toujours le recours à la corticothérapie par voie générale à forte dose : 1 à 2 mg/kg/jour. Une formule efficace est l'administration sous forme de bolus de corticoïdes (1 mg de Methylprednisolone) pendant cinq jours suivi d'un relais *per os*. En cas d'échec, des résultats prometteurs ont été observés avec le Thalidomide (200 mg sous forme de gélules) délivré par la Pharmacie Centrale des hôpitaux [4]. Les immunosuppresseurs tels que l'Imurel® et la Cyclosporine I.V. [5] peuvent être utiles en cas de cortico-résistance, de même que l'oxygène hyperbare.

L'érythème noueux (EN)

C'est la manifestation cutanée la plus fréquente (fig. 3) en dehors des localisations périnéales. Il touche 0,5 à 9 % des patients porteurs de RCH et 2 à 15 % des patients porteurs de MC. Il évolue en règle, mais non constamment avec les poussées digestives, souvent associé avec les manifestations articulaires et fréquemment atypique cliniquement. Faites de peu d'éléments, les localisations sont unilatérales et souvent situées à la face postérieure des jambes. Le traitement comporte le repos au lit pendant deux à trois semaines. En cas d'évolution dissociée avec la poussée digestive, il y a aura lieu de mettre en route un traitement spécifique qui comportera dans l'ordre [4] : iodure de potassium 300 mg (gélules en préparation magistrale trois fois par jour pendant quinze jours), colchicine à la dose de 2 mg/jour pendant trois jours, puis 1 mg pendant quinze à vingt jours, AINS en cas d'échec des mesures précédentes.

Les aphtes

Tous les types cliniques peuvent être observés (fig. 4, 5), les lésions survenant surtout pendant les poussées. En cas d'aphtose, il faut éliminer une carence en folates, en vitamine B12 et en fer. Le traitement comportera [4] en premier lieu : acétylsalicylique en bains de bouche (250 à 500 mg d'aspirine soluble dissoute dans un verre d'eau), un quart d'heure avant chaque repas, sans oublier de recracher, puis l'utilisation de soluté alcoolique de Borostrol® en attouche-ment sur un coton imbibé, de Xylocaïne (gel visqueux à 5 %), ces applications étant faites 6 à 8 fois par jour, antibiotiques locaux : tétracycline en bains de bouche puis pure ou légèrement diluée, de corticoïdes locaux sous forme de bétaméthasone en tablettes, 2 fois par jour pendant 5 jours. Dans les formes sévères, un traitement général sera indiqué : Colchicine 1 mg/j pendant 3 mois, Disulone® 100 mg/j (en respectant les règles de surveillance), thalidomide 100 mg/j, en respectant les contre-indications, enfin corticothérapie de courte durée 0,5 mg/kg/j.

Les lésions carentielles

Elles sont liées au déficit global ou sélectif en vitamines, folates, fer, protides, acides gras essentiels.



Figure 1
Pyoderma Gangrenosum.



Figure 2
Pyoderma Gangrenosum.

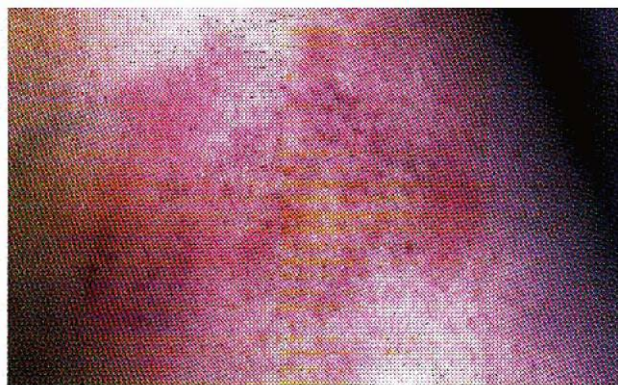


Figure 3
Erythème noueux
Knotty erythema.

Elles sont surtout observées en cas d'atteinte ou de résection étendue du grêle. La carence en zinc est la plus fréquente, elle peut donner l'*acrodermatitis enteropathica* — syndrome observé surtout lorsque le patient est soumis à une nutrition parentérale. Certaines manifestations sont trompeuses dans la phase quiescente de la maladie : eczéma craquelé, glossite, chéleite fissuraire. Elles répondent de manière spectaculaire à un traitement par Rubozinc® à raison de deux gélules par jour.



Figure 4
Aphtes buccaux.
Mouth aphthae.



Figure 5
Aphtes scrotaux.
Scrotum aphthae.

L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA)

30 % des épidermolyse sont associées à une MICI (fig. 6, 7), MC surtout. La poussée digestive n'aggrave pas ces lésions. Elles peuvent précéder ou apparaître après l'atteinte digestive, ce qui justifie la réalisation d'un bilan digestif chez les patients porteurs d'une EBA.

Les manifestations moins évocatrices, rares ou exceptionnelles

Les vascularites

Des vascularites cutanées (fig. 8) associées à une cryoglobuline, ou des complexes immuns ont été rapportées [7]. Les vascularites leucocytoclasiqes superficielles avec ou sans dépôts d'IgA sont contemporaines des poussées. Les vascularites granulomateuses profondes se manifestent par des nodules sous-cutanés inflammatoires, des lésions purpuriques souvent associées à des signes articulaires généraux.

Le syndrome de Sweet

Association exceptionnelle (fig. 9), mais non fortuite, car le syndrome de Sweet, comme les vascularites leucocytoclasiqes, les atteintes cutanées à dépôt d'IgA, le pyoderma gangrenosum, appartiennent aux dermatoses neutrophiliques. Ces dermatoses sont caractérisées par un afflux de polynu-

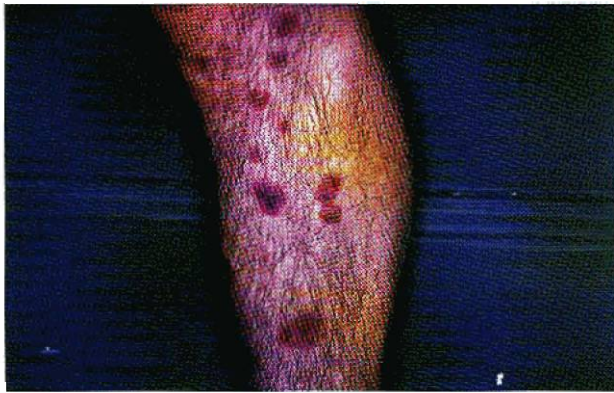


Figure 6
Epidermolyse bulleuse acquise.
Epidermolysis bullosa acquisita.

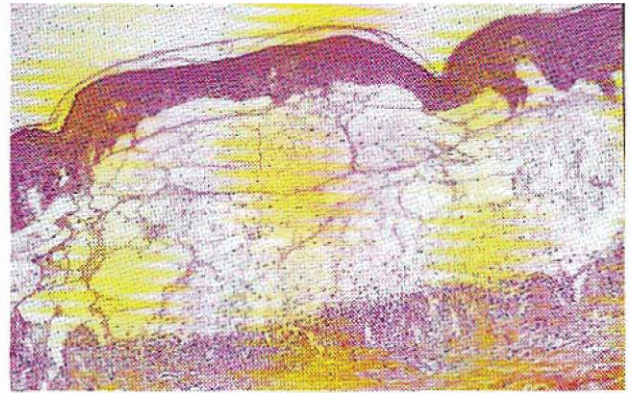


Figure 7
Epidermolyse bulleuse acquise.
Epidermolysis bullosa acquisita.



Figure 8
Vascularite cutanée.
Cutaneous vasculitis.



Figure 9
Syndrome de Sweet.
Sweet's syndrome.

cléaires neutrophiles dans le derme, l'hypoderme en dehors de tout contexte infectieux [8]. Les MICI sont une cause exceptionnelle bien après les syndromes myéloprolifératifs et les cancers. Ces différentes dermatoses sont une indication à la corticothérapie par voie générale. Le syndrome de Sweet peut coïncider avec un érythème noueux et survenir, indépendamment de la poussée digestive. Proche du syndrome de Sweet, l'érythème multifforme qui prend le nom de syndrome de Stevens-Johnson, lorsque la lésion cutanée s'accompagne de localisations viscérales, rare, n'est pas forcément liée à la maladie intestinale, mais peut être secondaire aux prescriptions de cortico-stéroïdes.

L'hippocratisme digital

Retrouvé dans plus de 30 % des MC, 14 % des RCH, et dans de nombreuses affections digestives qui vont de la cirrhose, en passant par le lymphome et la maladie cœliaque, il ne représente que 5 % des étiologies des hippocratismes digitaux acquis. Il est présent lorsque la maladie est connue et constitue un bon marqueur d'évolutivité de la maladie digestive inflammatoire.

Les associations privilégiées

Les psoriasis

Il s'agit d'un psoriasis vulgaire qui n'évolue pas de façon parallèle aux poussées digestives. Il est plus fréquent chez les patients ayant une MC (11,2 %) que chez ceux atteints d'une RCH (9,1 %) [9].

Les maladies auto-immunes

La présence de vitiligo, de lichen plan, de LED, de sclérodermie est connue depuis de nombreuses années au cours des MICI. Cependant, l'absence fréquente de parallélisme évolutif entre ces affections et les poussées de MICI, font douter du caractère privilégié de ces associations.

L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA)

Affection rare, associée surtout à la MC [5]. Elle évolue indépendamment de l'atteinte digestive. Une localisation muqueuse est présente dans un tiers des cas : œsophage. L'histologie montre la bulle sous-épidermique avec la bande linéaire de dépôts d'immunoglobulines G et de la fraction C3 du complément. Le traitement difficile en cas de lésion muqueuse pri-

vilégie les sulfones, la corticothérapie ou les immunosuppresseurs.

Les manifestations articulaires

Fréquence

Elle oscille entre 6 et 25 %, en fonction de l'extension de la topographie des lésions digestives. Des manifestations cutanées oculaires sont fréquemment associées à ces manifestations articulaires. Il est classique d'opposer, les manifestations articulaires périphériques : arthrite des grosses articulations aux manifestations axiales : spondylarthrite ankylosante (SPA) et sacro-iléite. Le tableau II indique la fréquence de l'association avec le type de MICI.

TABLEAU II
MANIFESTATIONS OSTÉO-ARTICULAIRES
ASSOCIÉES AUX MALADIES INFLAMMATOIRES
CHRONIQUES DE L'INTESTIN (adapté d'après réf. 3)

	Rectocolite hémorragique	Maladie de Crohn
Sacro-iléite	+	+
Pelvispondylite Rhumatismale	+	+
Ostéoarthropathie hypertrophiante	+	++
Syndrôme synovite-acnée-pustulose-hyperostose	+	+
Polychondrite atrophiante	+	-
Ostéonécrose aseptique	+	+
Ostéoporose	+	+

+: association connue ; ++ : association plus fréquente ; - : pas d'association rapportée.

Les atteintes périphériques

Classiquement, elles s'observent dans 10 à 15 % des cas et prédominent chez les femmes, évoluent parallèlement aux poussées digestives. Elles touchent par ordre de fréquence décroissante : les genoux, les articulations tibio-tarsiennes, les coudes, les poignets et les méta-carpo-phalangiennes. Le facteur rhumatoïde est absent dans le sang et le liquide synovial, le phénotype HLA B 27 n'est pas plus fréquent que dans la population générale. Le traitement de la poussée intestinale entraîne une guérison sans séquelles des atteintes articulaires [10].

Cependant, en 1999, Orchard [11] à partir d'un collectif de 976 patients porteurs de MICI isolent deux groupes de malades : l'un caractérisé par une arthropathie périphérique (type 1) qui touche moins de 5 articulations, dont les poussées sont satellites de l'atteinte intestinale ; l'autre groupe caractérisé par une atteinte polyarticulaire (type 2), qui évolue indépendamment de la poussée intestinale et dure des mois voire des années souvent associée à une uvéite.

Le traitement des manifestations rhumatologiques périphériques :

— les traitements symptomatiques font appel aux AINS en sachant que leur efficacité est inconstante.

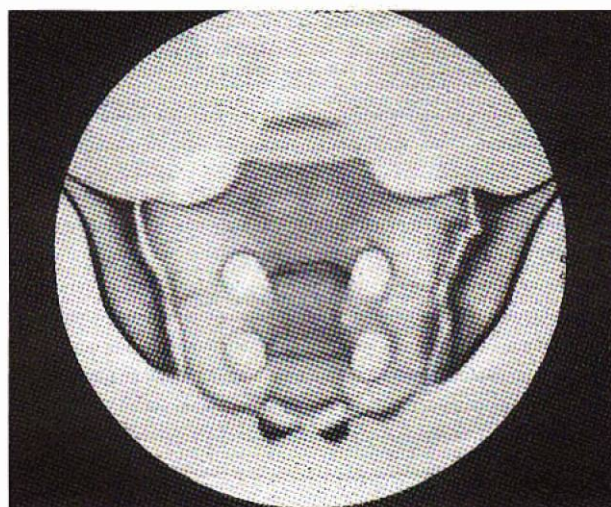


Figure 10

SPA chez un patient porteur d'une Maladie de Crohn.
SPA in a patient with Crohn's disease.

Ils sont utilisés en cure courte, puisque la poussée rhumatismale évolue parallèlement à la poussée intestinale. En cas d'échec, la corticothérapie est de mise, à la dose moyenne de 5 à 8 mg d'équivalent Prednisone ;

— l'adjonction d'un traitement de fond n'est indiquée que dans les situations de réponse insuffisante aux traitements symptomatiques par les AINS. La Salazopyrine constitue le traitement le plus utilisé dans cette situation. Les traitements locaux ont toute leur importance sous la forme d'infiltrations avec un dérivé cortisoné. En cas d'échec, une synoviorthèse sera discutée.

Les atteintes axiales

Représentées par la SPA (fig. 10) et la sacro-iléite, leur fréquence est inférieure à 5 % et prédomine chez l'homme. La SPA est liée dans 60 à 70 % des cas au phénotype HLA B27.

— La SPA est symptomatique chez seulement la moitié des patients. Elle est plus fréquente chez les parents des patients porteurs de MC : 8,3 % pour les parents du 1^{er} degré, 19 % pour les parents du 2^e degré [12].

— La pathogénie de la SPA est probablement similaire à celle de la variété idiopathique liée à la présence du phénotype HLA B27. En fait, la survenue d'une MICI chez un patient HLA B27, augmente le risque de SPA. 66 % des hommes HLA B27 ayant une MC ont une SPA contre 5 % des hommes HLA B27 dans une population normale [13]. L'évolution de la SPA et de la sacro-iléite sont indépendantes des poussées digestives. Soulignons qu'il y a peu de corrélations entre l'intensité de la SPA, l'extension, la durée et la sévérité de la MICI, et le traitement chirurgical de l'affection digestive. Isolées, symptomatiques, les manifestations ostéo-articulaires des SPA peuvent être au premier plan. Enfin, Devos a clairement démontré [14] la présence de lésions endoscopiques et histologiques chez 30 et 61 % de 211 pa-

tients explorés atteints de SPA, ce qui suggère fortement une participation de l'inflammation intestinale à la pathogénie de la SPA [15, 16].

Au total, on a tendance à décrire un rhumatisme intermittent contemporain des poussées correspondant aux manifestations rhumatologiques périphériques et un rhumatisme chronique correspondant à la SPA, chez lequel on peut constater l'existence de lésions de MC asymptomatique [10].

Le traitement des manifestations axiales comporte des traitements symptomatiques représentés par les antalgiques à base de paracétamol (2 à 3 g par jour) en co-prescription avec des AINS pendant les poussées. Si les AINS représentent le traitement des SPA associées aux MICI, ils sont soupçonnés d'aggraver leur symptomatologie, mais ceci reste encore sujet de controverse [17]. En dernier recours, la corticothérapie sera proposée dans une posologie moyenne inférieure à 10 mg par jour d'équivalent prednisone. Le traitement de fond de formes axiales associées aux MICI n'a pas fait l'objet d'études particulières. De nombreux travaux sont en faveur de l'efficacité de la Salazopyrine® (salazo sulfate pyridine) à la posologie moyenne de 2 g/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.

L'ostéonécrose aseptique

La prévalence réelle de l'ostéonécrose aseptique, symptomatique ou non au cours des MICI est inconnue. Elle se manifeste par des tuméfactions articulaires multiples touchant la hanche, le genou, le coude. La présence d'une MICI pourrait aggraver les complications osseuses de la corticothérapie. Des ostéonécroses aseptiques métaphysaires étendues avec des anomalies de signal des régions métaphysopiphysaires évocatrices de lésions d'infarctus osseux en IRM ont été rapportées [18]. L'intérêt de l'IRM pour le diagnostic précis de cette complication doit être souligné, d'autant que le diagnostic initial est souvent difficile, en raison de la présentation clinique qui peut en imposer pour une manifestation articulaire inflammatoire périphérique associée à une MICI.

Les facteurs à l'origine de cette ostéonécrose sont multiples : la corticothérapie est souvent incriminée sans qu'il y ait une relation dose cumulée/effet. D'autres facteurs sont donc à prendre en considération : vasculaire, métabolique et mécanique. L'évolution clinique est variable, généralement favorable avec la mise en décharge et si nécessaire après le recours au traitement chirurgical.

L'ostéo-arthropathie hypertrophiante

Sa forme complexe associe hippocratisme digital, synovite, dysfonctionnement neuro-végétatif et périostose engainante. Dans une série portant sur 327 patients, l'hippocratisme digital était présent chez 38 % de ceux porteurs de MC et 15 % de RCH [19]. Sa présence était corrélée à la poussée digestive. La physio-pathologie est inconnue. La corticothérapie est efficace sur les symptômes faits de douleurs siégeant au niveau des régions articulaires et péri-articulaires des membres inférieurs.

Le retentissement osseux des MICI

Les MICI sont des pathologies à risque d'ostéoporose (raréfaction osseuse) liée à la corticothérapie, aux cytokines de l'inflammation, à l'alitement et d'ostéomalacie (défaut de minéralisation), le plus souvent secondaire à une carence en vitamine D.

Dans les deux cas, il existe une réduction de la masse minérale osseuse : l'ostéopénie qui constitue un risque de fracture. Le diagnostic précis de cette ostéopénie est réalisé par l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) [20, 21]. Elle est diminuée chez 31 à 59 % des patients présentant une MICI [22].

Deux attitudes thérapeutiques sont possibles, soit un traitement vitamino-calcique en cas de carence en 25 OH vitamine D, soit un traitement hormonal substitutif chez les femmes ménopausées. L'utilisation des traitements anti-ostéoporotiques tels que les biphosphonates dont l'efficacité est prouvée [23] constitue un traitement préventif de cette réduction de la masse minérale osseuse.

Quant à la l'ostéomalacie, du fait de la carence en vitamine D secondaire aux atteintes ou aux résections intestinales, elle est rare dans les MICI. La diminution de la densité osseuse et le risque accru de fractures au cours des MICI, semble en fait être exclusivement, le fait de l'ostéoporose [21].

Les manifestations oculaires

Fréquence

Le taux de fréquence des complications oculaires des MICI varie de 1 à 10 % selon les auteurs. Elles sont fréquentes en cas de RCH (10 %), que de MC (3,5 %) avec généralement des patients qui présentent une atteinte colique étendue et une prédominance pour le sexe féminin.

Les atteintes du segment antérieur

Elles sont les plus fréquentes. Elles associent sclérite antérieure, épisclérite, uvéite antérieure. Ces lésions sont des atteintes superficielles souvent liées à l'activité des MICI. Elles se traduisent par une simple gêne ou une sensation douloureuse. Leur diagnostic repose sur l'examen de l'œil à la lumière du jour et la lumière à fente. Les AINS locaux ont un effet antalgique, mais le traitement général est toujours indiqué, AINS, puis corticothérapie locale et générale en cas d'échec [4].

Les uvéites antérieures sont associées au groupage tissulaire HLA B27 dans 50 à 70 % des cas et peuvent révéler une MICI. Elles se traduisent par une rougeur de l'œil, puis sont suivies par l'apparition de douleurs qui précèdent le stade de photophobie. Leur diagnostic repose sur l'examen à la lampe à fente avec un aspect de phare dans le brouillard (effet Tyndall). Le traitement des uvéites est une urgence, du fait du risque visuel et du ressort de l'ophtalmologiste qui utilisera des corticoides locaux par voie générale, si nécessaire.

Les atteintes du segment postérieur

Beaucoup plus rares, souvent associées aux atteintes du segment antérieur, elles sont constituées

par la papillite et la choroïdite. Ces dernières peuvent être asymptomatiques ou se traduire par un simple flou visuel. L'atteinte de la papille se traduit par une baisse de la vision. Le diagnostic repose sur l'examen du fond d'œil.

En conclusion, les manifestations oculaires, à la différence des autres manifestations extra-digestives, nécessitent le recours au spécialiste, puisqu'un équipement spécialisé est nécessaire pour le diagnostic, tandis qu'un avis thérapeutique spécifique est souvent nécessaire pour conduire un traitement efficace.

Les manifestations neurologiques

L'atteinte neurologique au cours des MICI est rare.

Manifestations neurologiques et MC

L'accroissement de l'activation plaquettaire qui conduit à la constitution de multiples micro-infarctus au niveau de la vascularisation mésentérique, associé à l'état d'hypercoagulabilité qui caractérise les MICI, peut conduire à des accidents thrombo-emboliques responsables de multiples déficits neurologiques variés. D'autres facteurs pathogéniques ont été évoqués. Ils associent la présence d'immuns complexes, d'auto-anticorps (pANCA).

Des accidents vasculaires occlusifs intéressant les gros vaisseaux : carotide interne, artère cérébrale et branche de la circulation cérébrale postérieure ont été décrits [24]. La plupart des patients qui présentaient ces accidents avaient une MICI active au moment de l'accident.

Des cas de neuropathies sensitivo-motrices, souvent rattachées à la carence vitaminique, ont été rapportés au cours des MICI. Les signes neurologiques étaient contemporains des manifestations intestinales et d'évolution favorable après le traitement de la poussée. Des neuropathies à prédominance sensitive ont été décrites, associées à un déficit en acide folique [25].

D'autres manifestations neurologiques variées (myélopathies) ont été décrites, associées à la MC sans que l'on puisse dire s'il s'agissait de cas isolés ou d'associations fortuites.

Manifestations neurologiques et RCH

Les manifestations thrombotiques, cérébrales, veineuses sont les plus fréquentes [26]. La prévalence clinique est de l'ordre de 1 à 2 %, 39 % dans les études autopsiques. L'âge moyen de survenue des complications thrombotiques cérébrales est de 26 ans, contemporain de la poussée digestive. Des neuropathies en dehors de celles déclenchées par le Metronidazol ont été rapportées. Il s'agit le plus souvent de neuropathies inflammatoires et démyélinisantes qui peuvent s'installer au décours d'une infection à campylobacter jejuni associée à une exacerbation de la RCH. Un mécanisme sous-jacent auto-immun a été également suggéré.

Les manifestations hématologiques et vasculaires

Généralités

Il est maintenant bien établi qu'il existe un état pré-thrombotique dans la MC avec des anomalies de l'hémostase primaire, de la coagulation et de la fibrinolyse [Revue in 27]. Ces anomalies expliquent la fréquence accrue de manifestations thromboemboliques. Le facteur déclenchant pourrait être les anomalies primitives de l'endothélium vasculaire du segment intestinal atteint par le processus inflammatoire. Il convient de rappeler que ces perturbations vasculaires sont la base de la théorie étiopathogénique faisant de la MC, une vascularite intestinale granulomateuse [28], auquel il convient d'ajouter un élément épidémiologique direct, l'effet nocif du tabac [29].

Cliniquement, ce sont des manifestations auto-immunes : 6,6 % des cas de RCH, 1,9 % des cas de MC [30]. L'anémie hémolytique auto-immune est l'une principales manifestations hématologiques liées à la RCH. Le traitement repose sur les corticoïdes. Des thrombocytoses et des réactions leucémoides sont parfois constatées pendant l'évolution d'une MICI, expliquées par l'hyposplénisme. Elles ne seront pas confondues avec les hémopathies malignes plus fréquentes au cours de la RCH et de la MC [31, 32] que dans la population générale. Des cryoglobulinémies avec manifestations cutanées ont été rapportées avec une atteinte de tous les territoires vasculaires alors que la MICI est quiescente.

Elles ont une mortalité élevée : 25 % [7]. Des thromboses apparaissent spontanément dans 70 % des cas en dehors de tout contexte chirurgical et sont souvent corrélées dans 73 % des cas au degré d'évolutivité de la maladie. Ces thromboses sont le plus souvent veineuses et touchent les membres inférieurs (70 %) en sachant que les autres territoires peuvent être atteints. Les thromboses artérielles sont rares, graves, imprévisibles : 4 sur 230 malades atteints de MC, par exemple [33]. Elles surviennent chez les femmes jeunes sans facteurs de risque particuliers. Elles touchent le plus souvent un territoire cérébral. Lors des poussées très sévères de MICI, *a fortiori* si l'on met en évidence un état d'hypercoagulabilité biologique, on conçoit l'intérêt d'une prophylaxie anti-thrombotique par l'Héparine de bas poids moléculaire. D'un même point de vue pratique, il apparaît nécessaire en dehors des poussées de dépister et de supprimer les facteurs thrombogènes : consommation de tabac et mise sous œstroprogestatifs à visée contraceptive avec des produits de troisième génération. Bien sûr, la contraception sera formellement proscrite dans le cas de thromboses évolutives ou séquellaires.

LES MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES EN RELATION AVEC LES MALABSORPTIONS

Elles sont spécifiques de la maladie de Crohn, les mécanismes physiopathologiques expliquent les

tableaux cliniques variés en relation avec les lésions inflammatoires, les sténoses, les fistules de l'intestin grêle, la pullulation bactérienne des segments intestinaux exclus chirurgicalement ou conséquence de la stase des sténoses intestinales et des fistules intestino-coliques. Des altérations du pool des acides biliaires secondaires au dysfonctionnement iléal ou aux résections intestinales, prédisposent à la formation de lithiases (15 à 30 % des malades atteints de MC) tandis que la stéatorrhée peut être responsable d'une réabsorption colique excessive en oxalate, source de la formation de calculs rénaux d'oxalate (5 à 10 % des patients atteints de MC) [34].

**LES MANIFESTATIONS INTESTINALES
DONT LE LIEN PATHOGÉNIQUE
AVEC LES LÉSIONS INTESTINALES
N'EST PAS FORMELLEMENT ÉTABLI**

Les manifestations hépato-biliaires

La prévalence des atteintes hépato-biliaires au cours des MICI est de l'ordre de 5 %. Elles sont plus fréquentes dans les RCH que dans la MC. Des anomalies biologiques explorant les fonctions hépatiques s'observent dans 8 à 50 % des cas au cours de la RCH, 30 % au cours de la MC. Les anomalies persistantes de la biologie au-delà de six mois ne sont observées que dans 5,8 % et 1,5 % des cas [35, 36]. Par contre, si un critère histologique (PBF) est utilisé, la stéatose, l'inflammation portale minime, sont notées dans 50 % des cas analysés, liées en particulier à la malnutrition, aux médicaments et à la nutrition parentérale.

Les différents tableaux cliniques réalisés par les manifestations biliaires des MICI sont :

La cholangite sclérosante primitive

Elle réalise l'atteinte la plus fréquente (tableau III) en dehors de la stéatose. Il s'agit d'une fibrose inflammatoire obstructive qui touche les parois des voies biliaires extra et intra-hépatiques. Elle est surtout associée à la RCH. Elle est rare au cours de la MC.

La RCH associée à la CSP se caractérise par des tableaux de pancolite symptomatique associée à des périodes de rémission prolongée. Dans plus de 70 % des cas, les premiers symptômes de la CSP apparaissent

après ceux de la RCH dans un délai moyen de 7 ans [37].

La plupart du temps, la CSP est asymptomatique et le diagnostic est suspecté devant l'existence d'une cholestase biologique persistante. Jusqu'à ces dernières années, l'opacification des voies biliaires au décours d'une cholangiographie rétrograde (CPRE) était nécessaire pour mettre en évidence des anomalies biliaires intra ou extra-hépatiques. Actuellement avec l'utilisation de la cholangio-IRM, nous disposons d'un moyen tout aussi performant et qui a l'avantage d'être non invasif. Nous ne reviendrons pas sur les anomalies morphologiques des voies biliaires faites d'une succession de sténoses courtes annulaires, séparées par des segments de voies biliaires normaux, modérément dilatées donnant l'aspect caractéristique en collier de perles. Ces anomalies souvent diffuses touchent la totalité de l'arbre biliaire ou sont localisées dans 20 % des cas aux voies biliaires intra-hépatiques ou extra-hépatiques. Nous voudrions insister surtout sur le fait que s'il est réalisé, l'examen histo-pathologique du foie n'est pas obligatoirement spécifique. Les signes les plus évocateurs sont la fibrose concentrique et la raréfaction des canaux biliaires, signe inconstant, il peut s'observer au cours de toute cholestase chronique. Ceci explique que lorsque la biopsie est réalisée systématiquement au décours d'une intervention chirurgicale pour une MICI, elle puisse être normale, d'où l'intérêt d'utiliser la cholangio-IRM pour dépister la maladie, moyen non invasif. La recherche de pANCA (anticorps anti-sériques dirigés contre un composant périmoléculaire du cytoplasme des polynucléaires) est présente dans 70 % des cas de CSP isolées et/ou associées à une RCH. La présence de cet anticorps peut constituer un élément biologique complémentaire d'orientation vers le diagnostic de CSP [38].

— Le traitement médical de la CSP repose sur l'acide ursodesoxycolique. Sa prescription entraîne l'amélioration significative des signes cliniques et des perturbations biologiques hépatiques en sachant que la CSP constitue par ailleurs une excellente indication de la transplantation hépatique au stade de cirrhose, lorsque la dégradation des fonctions hépatiques est majeure.

— Le risque de développer un cholangio-carcinome (fig. 11) est significativement augmenté de 10 à 30 % lors de l'association de CSP et de rectocolite hémorragique [39]. Le diagnostic est difficile en l'absence de signes radiologiques formels. Le travail de Ramage [40] démontrerait dans ces conditions, l'intérêt d'un index combinant le dosage du CA 19-9 et de l'ACE dans les situations de suspicion de cholangio-carcinome.

— Les MICI associées aux CSP ont un profil clinique particulier. En effet, elles présenteraient un pronostic vital moins bon puisque la survie actuarielle est de 21 ans [35], non pas liée à la sévérité et l'évolution des pancolites qui restent faibles, mais surtout au risque accru de cholangiocarcinome, nous l'avons vu et de cancer du côlon. En effet, la CSP constitue un facteur de risque de cancer du côlon sur RCH [41]. La durée d'évolution de la RCH et la présence de la

TABLEAU III
FRÉQUENCE DE LA CHOLANGITE SCLÉROSANTE
PRIMITIVE (CSP) CHEZ LES MALADES ATTEINTS
DE RCH (d'après réf. 37)

Auteurs	RCH	RCH + CSP
Lupinetti <i>et coll.</i> (1980)	202	1 %
Tobias <i>et coll.</i> (1983)	250	3 %
Shepherd <i>et coll.</i> (1983)	681	2,4 %
Schrumpl <i>et coll.</i> (1988)	336	7,5 %
Wewer <i>et coll.</i> (1991)	396	1 %
Olsson <i>et coll.</i> (1991)	1 500	3,7 %
Broomé <i>et coll.</i> (1994)	1 274	2,3 %



Figure 11

Cholangiocarcinome chez un patient porteur d'une CSP et d'une RCH.
Cholangiocarcinoma in a patient with PSC and HRC.

CSP constituent des facteurs de risque indépendants. Le rôle des acides biliaires dans la pathogénie de ces associations plus fréquentes a été soulevé.

L'hépatite chronique active

Il est vraisemblable que la majorité des hépatites chroniques actives associées aux MICI sont en fait des CSP. Dans les situations délicates, la cholangio-IRM doit permettre de s'assurer de la normalité des voies biliaires, avant de retenir le diagnostic d'hépatite chronique active d'autre origine dans un contexte de MICI.

La péricholangite

Cette lésion classique est présente chez deux tiers des patients porteurs de MICI, lorsqu'est réalisée une biopsie hépatique. Cette inflammation portale est présente, même en dehors de toute perturbation du bilan hépatique. Elle n'est pas liée à l'évolution des MICI. Elle évolue rarement vers la cirrhose. Sa pathogénie est inconnue, l'hypothèse la plus souvent avancée fait jouer un rôle toxique aux substances telles que les acides biliaires qui traverseraient la paroi intestinale pathologique pour gagner ensuite le système porte. Dans 50 % des cas, les anomalies biologiques hépatiques liées à cette péricholangite régressent après résection chirurgicale colique lorsqu'elle est pratiquée [42].

Cirrhose et hypertension portale

Sa fréquence dans les MICI varie entre 1 et 20 % [43]. Elle correspond à des étiologies multiples : complications de la CSP, hépatites virales B et C. L'hypertension portale peut réaliser une complication évolutive de la CSP, d'une cirrhose, mais est aussi la conséquence, nous l'avons vu, des manifestations thrombo-emboliques intéressant le tronc porte et les veines sus-hépatiques [44].

Au total, les manifestations hépato-biliaires sont plus fréquentes dans les RCH que dans la MC, en dehors de la stéatose hépatique. La CSP avec son risque accru de cholangio-carcinome est l'atteinte la

plus fréquente souvent asymptomatique. Toute anomalie du bilan biologique non expliquée doit faire suspecter une CSP et réaliser une exploration morphologique non invasive des voies biliaires intra- et extra-hépatiques.

Les manifestations pancréatiques

Pancréatites aiguës et MC

Des poussées de pancréatites ont été rapportées contemporaines de MC évolutive. Le reflux duodénal associé aux ulcérations des muqueuses duodénale et ampulaire est le mécanisme invoqué pour les expliquer. Ces poussées de pancréatites peuvent aussi être déclenchées par l'obstruction que réalisent les localisations chroniques de la maladie sur l'Ampoule de Vater [45].

Des poussées de pancréatite aiguë ont été décrites dans la littérature sans substratum anatomique de lésion duodénale. De même qu'une hyperamylasémie peut être associée, sans tableau clinique de pancréatite, à une poussée intestinale authentique de MC.

En fait, la majorité des manifestations pancréatiques survenant au cours d'une MC sont liées aux facteurs médicamenteux, qu'il s'agisse du 5ASA, de la Mezalanine, ou d'Azothioprine. Toutes ces drogues peuvent déclencher une pancréatite médicamenteuse.

Maladie de Crohn et pancréatite chronique

Des anomalies évocatrices de pancréatite chronique touchant le Canal de Wirsung ont été rapportées chez des patients porteurs de MC [46]. Cette pancréatite est généralement indolore, calcifiante et associée à un syndrome de malabsorption marqué.

Enfin, il a été décrit en 1995 [47] l'existence d'un granulome histologique symptomatique de MC, siégeant au niveau de la tête du pancréas. Il convient de souligner toutefois que l'observation était discutée, en particulier avec la possibilité d'une localisation pancréatique d'une sarcoïdose [48].

Au total, l'atteinte pancréatique en tant que manifestation extra-intestinale des MICI est rare. La pathogénie des lésions pancréatiques est inconnue, peut être similaire à celle observée pour les canaux biliaires des CSP associées du RCH (présence d'anticorps anti-pancréas). Ces lésions canalaire pourraient ensuite évoluer vers une pancréatite chronique.

Les manifestations pulmonaires

Des anomalies de la fonction pulmonaire ont été rapportées chez des patients porteurs de MC, indemnes de manifestations cliniques et radiologiques, de même qu'une atteinte bronchique symptomatique et fréquente au cours des MICI, contemporaine de la poussée. L'association d'une sarcoïdose a déjà été rapportée au cours de la RCH, de même que l'association à une bronchite chronique, pneumopathie interstitielle [49].

Les manifestations rénales

En dehors de la néphrolithiase déjà évoquée, il faut signaler la possibilité de compression urétérale droite observée chez 6 % des patients atteints de MC iléale ou caecale, liée à la présence d'une masse inflammatoire [2].

Plus spécifique, une glomérulonéphrite liée à un dépôt de complexes immuns circulants a été rapportée dans les MICI, sans relation avec leur évolutivité [50].

L'amylose complique rarement la MC (moins de 1 %) et la RCH (0,7 %). Il s'agit d'une amylose de type AA, dont l'expression clinique est essentiellement rénale. Elle se manifeste, en règle générale, dix ans après les premiers signes de MICI, sous forme d'un syndrome néphrotique [51]. Le taux sérique du précurseur de la protéine AA peut être élevé au cours de la MC et corrélé à son activité. L'évolution vers l'insuffisance rénale chronique était de mise jusque dans les années 90. Si le pronostic s'est amélioré avec les progrès de l'épuration extra-rénale, il faut signaler les possibilités de régression du syndrome néphrotique dans six observations avec l'association Colchicine et Azothioprine [51]. Ce traitement médical est à prendre en compte, dans la mesure où le traitement chirurgical de la MICI ne ralentit pas l'évolution de l'amylose rénale à long terme et qu'il existe une observation de régression spontanée de la protéinurie en trois ans dans la MC [51]. C'est dire si l'indication de la chirurgie dans les MICI associées à un syndrome néphrotique, doit porter uniquement sur des critères propres aux manifestations intestinales.

LES LOCALISATIONS EXTRA-INTESTINALES DU GRANULOME

Elles ne concernent que la MC et sont définies par un aspect histologique identique à celui retrouvé au niveau intestinal. Lorsqu'elles surviennent à distance du tube digestif, on parlera de lésions métastatiques, lorsque l'atteinte concerne la région périnéale ou la sphère orofaciale, il s'agit de lésions de contiguïté.

Les localisations sont variées

— Cutanées à type d'ulcérations, de plaques nodulaires, elles sont rares et trompeuses, exceptionnellement inaugurales. Le diagnostic sera posé par la biopsie systématique de toute manifestation inhabituelle cutanée au cours de la MC.

— Ano-périnéales. Elles sont présentes surtout en cas d'atteinte colique. Elles précèdent les signes digestifs dans 8 à 30 % des cas.

— Orofaciales, elles évoluent indépendamment de la maladie digestive sous forme d'ulcérations linéaires à bord hyperplasique, de sillons gingivo-jugaux, de chéélite granulomateuse à distinguer d'une sarcoïdose.

— Lorsqu'elles sont génitales, surtout chez la femme, elles apparaissent sous la forme d'ulcérations linéaires vulvaires qui évoluent indépendamment de la maladie digestive.

Tous les organes peuvent être atteints, rein, foie, os, bronches, poumons. Si ces dernières atteintes réagissent bien au traitement général des MICI, les lésions cutanées bénéficient d'un traitement mal codifié, dont la base repose essentiellement sur les corticoïdes par voie générale et locale, les antibiotiques et les immuno-suppresseurs.

CONCLUSION

Les manifestations extra-intestinales des MICI sont multiples, d'autant plus fréquentes que l'atteinte digestive est étendue, qu'il existe une atteinte colique et que la maladie est ancienne. Leur survenue doit être prise en compte lorsqu'elles sont contemporaines de la poussée dans l'évaluation de l'activité de la maladie. Présentes lors d'une poussée, elles ne représentent guère de problème diagnostique, mais en revanche, peuvent constituer un problème thérapeutique qui amène à réviser le traitement initialement proposé pour la poussée digestive. C'est dans ces conditions, qu'elles nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire. Ailleurs isolées, indépendantes de la poussée digestive, il faudra savoir suspecter l'origine intestinale et inflammatoire de ces manifestations, ce qui suppose le plus souvent la mise en œuvre de moyens diagnostiques qui appartiennent à d'autres disciplines que la gastro-entérologie dans certaines circonstances où la présentation clinique est dermatologique, ophtalmologique... Bien sûr, sur le plan physiopathologique, les perturbations immuno-logiques sous-jacentes à ces différentes manifestations extra intestinales, peuvent contribuer à la compréhension des phénomènes mis en cause dans l'atteinte intestinale. Enfin, les progrès thérapeutiques obtenus grâce à l'immuno-modulation, notamment les thérapeutiques utilisant les anticorps anti-TNF α [revue in 52] ouvrent des perspectives d'un contrôle précis des poussées digestives et de rémissions prolongées des MICI. Dans ces conditions, un certain nombre de manifestations extra-digestives contemporaines des poussées, liées aux mêmes mécanismes pathogéniques devraient également être traitées efficacement, voire ne plus apparaître.

RÉFÉRENCES

1. LICHTMAN S.N., SARTOR B. — Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: clinical aspects and natural history. In: TARGAN S.R., SHANAHAN E., eds. Inflammatory bowel disease. From Bench to bedside. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994, 317-335.
2. RANKIN G.B. — Extraintestinal and systemic manifestations of inflammatory bowel disease. *Med. Clin. North. Am.*, 1990, 74, 39-50.
3. BOUHNİK Y., BENAMOUZIG R., RYBOJAD D. et al. Manifestations systémiques associées aux maladies inflamma-

- toires chroniques de l'intestin. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1993, 17, 121-129.
4. COLOMBEL J.F., FLIPO R.M., LABALETTE P., PIETTE F. — Comment traiter les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hepatogastro*, 1994, 6, 509-516.
 5. BONNET J., ROUX M.E., RYBOJAD M., LEMANN M. — Manifestations cutané-muqueuses extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépatogastro*, 1999, 6, 113.
 6. BOUHNİK Y., PROST A., RAMBAUD J.C. — Manifestations systémiques des entéropathies chroniques inflammatoires. In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, eds. Les maladies systémiques, 3^e ed. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1991, 1011-1039.
 7. TALBOT R.W., HEPPELL J., DOZOIS R.R., BEART R.W. — Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo. Clin. Proc.*, 1986, 61, 140-145.
 8. JORIZZO J.L., SALOMO A.R., ZANOLLI M.D. — Neutrophilic vascular reactions. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1988, 19, 983-987.
 9. YATES V.M., WATKINSON G., KELMAN A. — Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br. J. Dermatol.*, 1982, 106, 323-330.
 10. LE QUINTREC J.L., LE QUINTREC Y., COSNES J., GENDRE J.P., PRIER A., KAPLAN G. — Etude prospective de l'atteinte articulaire dans la maladie de Crohn (100 cas). *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1991, 15, A123 (résumé).
 11. ORCHARD T.R., WORDSWORTH B.P., JEWELL D.P. — Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*, 1998, 42, 387-391.
 12. RANKIN G.B., WATTS H.D., MELYNK C.S., et al. — National cooperative Crohn's disease study: extraintestinal manifestations and peri-anal complications. *Gastroenterology*, 1979, 77, 914-920.
 13. LEWKONIA R.M., McCONNEL R.B. — Familial inflammatory bowel disease; heredity or environment. *Gut*, 1976, 17, 235-243.
 14. DE VOS M., CUVÉLIER C., MEILANTS H., VEYS E., BARBIER F., ELEWAT A. — Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy. *Gastroenterology*, 1989, 96, 339-344.
 15. PODOLSKY D.K. — Inflammatory bowel disease. part I. *N. Engl. J. med.*, 1991, 325, 928-937.
 16. PODOLSKY D.K. — Inflammatory bowel disease. part II. *N. Engl. J. med.*, 1991, 325, 1008-1016.
 17. KAUFMAN H.J., TAUBIN H.C. — Non steroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann. Intern. med.*, 1987, 106, 513-516.
 18. REIMUND J.M., SIBILLA J., DURCKEL J., et al. — Ischémie osseuse épiphyso-métaphysaire au cours de la rectocolite hémorragique et de la Maladie de Crohn. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1998, 22, 634-638.
 19. KITIS G., THOMPSON H., ALLAN R.N. — Finger clubbing in inflammatory bowel disease; its prevalence and pathogenesis. *Br. Med. J.*, 1979, 2, 825-828.
 20. ROUX C., ABITBOL V., CHAUSSADE S., KOLTA S., GUILLEMANT S., DOUGADOS M. et coll. — Bone loss in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Osteoporosis int.*, 1995, 5, 156-160.
 21. ABITBOL V., ROUX C., CHAUSSADE S., GUILLEMANT S., KOLTA S., DOUGADOS M. et coll. — Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1995, 108, 417-422.
 22. ABITBOL V. — Retentissement osseux des maladies inflammatoires cryptogénétiques intestinales. *Med Science et Santé* 1998, 3, 13-20.
 23. SAAG K.G., EMKEY R., SCHNITZER T.J., and al. — Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N. Engl. J. med.*, 1998, 339, 292-299.
 24. TALBOT R.W., HEPPELL J., DOZOIS R.R., BEART R.W. — Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo. Clin. Proc.*, 1986, 61, 140-145.
 25. NEMNI R., FAZIO R., CORBO M., SESSA M., COMI G., CANAL N. — Peripheral neuropathy associated with Crohn's disease. *Neurology*, 1987, 37, 1414-1417.
 26. BORDA I.T., SOUTHERN R.F., BROWN W.F. — Cerebral venous thrombosis in Ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1973, 64, 116-119.
 27. NAHON S., MARTEAU P., MATUCHANSKY C. — Maladie de Crohn et vaisseaux. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1998, 22, 175-187.
 28. WAKEFIELD A.J., SAWYER A.M., DHILLON A.P., PITTILO R.M., ROWLES P.M., LEWIS A.A.M., et al. — Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet*, 1989, 2, 1057-1062.
 29. COTTONE M., ROSSELLI M., ORLANDO A., OLIVA L., PULEO A., CAPELLO M. et al. — Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1994, 106, 643-648.
 30. SNOOK J.A., DE SILVA H.J., JEWELL D.P. — The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *QJ med.*, 1989, 269, 835-840.
 31. MIR MADJLESSI S.H., FARMER R.G., WEICK J.K. — Inflammatory bowel disease and leukemia. A report of seven cases of leukemia in ulcerative colitis and Crohn's disease and review of the literature. *Dig. Dis. Sci.*, 1986, 31, 1025-1031.
 32. ORII S., SUGAI T., NAAKANO O., YOSHINARI H., SATO S. — Acute promyelocytic leukemia in Crohn's disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1991, 13, 325-327.
 33. CHAMOUARD P., DUCLOS B., WEILL-BOUSSON M., KURTZ T., BAUMANN R., WEILL J.P. — Accidents thrombotiques artériels au cours de la maladie de Crohn. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1990, 14, 278-282.
 34. ANDERSSON H., BOSAEUS I., FASTH R., HELLBERG R., HULTEN L. — Cholelithiasis and urolithiasis in Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1987, 22, 253-256.
 35. BROOME U., GLAUMANN H., HELLERS G., NILSON B., SORSTAD J., HULTCRANTZ R. — Liver disease in ulcerative colitis: An epidemiological and follow up study in the country of Stockholm. *Gut*, 1994, 35, 84-98.
 36. WEWER V., GLUUD C., SCHLICHTING P., BURCHARTH F., BINDER V. — Prevalence of hepatobiliary dysfunction in a regional group of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1991, 26, 97-102.
 37. FAUSA O., SCHRUMPF E., ELGJOL K. — Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Seminars in liver disease*, 1991, 11, 31-39.
 38. DUERR R.H., TARGAN S.R., LANDERS C.J., LARUSSO N.F., LINDSAY K.L., WIESNER R.H. — Neutrophil cytoplasmic antibodies: a link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1991, 100, 1385-1391.
 39. CHAPMAN R.W. — Aetiology and natural history of primary sclerosing cholangitis — a decade of progress? *Gut*, 1991, 32, 1433-1435.
 40. RAMAGE J.K., DOBAGHY A., FARRANT J.M., IORNS R., WILLIAMS R. — Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*, 1995, 108, 865-869.
 41. BROOME U., LINDBERG G., LOFBERG R. — Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. A risk for the development of dysplasia and DNA aneuploidy. *Gastroenterology*, 1992, 102, 1877-1880.
 42. DEW M.J., THOMPSON H., ALLAN R.N. — The spectrum of hepatic dysfunction in inflammatory bowel disease. *QJ Med.*, 1979, 48, 113-135.
 43. BELAICHE J., HOUBIERS G., LOUIS E. — Foie et maladies inflammatoires du tube digestif. *Med. et Hyg.*, 1995, 53, 1618-1621.
 44. MACCINI D.M., BERG J.C., BELL G.A. — Budd-Chiari syndrome and Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.* 1989, 34, 1933-1936.

45. MELTZER S.J., KORELITZ L.I. — Pancreatitis and duodenopancreatic reflux in Crohn's disease. Case report and review of the literature. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1988, 10, 555-558.
46. SEYRIG J.A., JIAN R., MODIGLIANI R., GOLFAIN D., FLORENT C., MESSING M. *et al.* — Idiopathic pancreatitis associated with inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.*, 1985, 30, 1121-1126.
47. GSCHWANTLER M., KOGELBAUER G., KLOSE W. *et al.* — The pancreas as a site of granulomatous inflammation in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1995, 108, 1246-1244.
48. BORUCHOWICZ A., VANDERMOLLEN P., COLOMBEL J.F. — Granulomatous Pancreatitis: Crohn's disease or sarcoidosis? *Gastroenterology*, 1996, 110, 321-326.
49. GIOCHETTI P., SCHIVINA M., CAMPIERA M., FABIANI A., CORNIA B.M., BELLUZI A. *et al.* — Bronchopulmonary involvement in ulcerative colitis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1990, 12, 647-650.
50. WILCOX G.M.H.T., ROY M.A., ROCHE J.K. — Glomerulonephritis associated with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1990, 98, 786-791.
51. LARVAL L., CERVOONI J.P., BESNIER M. *et al.* — Syndrome néphrotique réversible au cours d'une maladie de Crohn compliquée d'amylose rénale. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1998, 22, 639-642.
52. RUTGEERTS P. — Medical therapy of inflammatory bowel disease. *Digestion*, 1998, 59, 453-469.

INTRODUCTION

The extra-digestive manifestations (EDM) of inflammatory bowel disease (IBD) are frequent (20 to 40 % of all patients) and can take many forms (more than 130 reported locations) [1]. They are often more preoccupying than the underlying enterocolitis [2]. These manifestations occur before or at the same time than the inflammatory bowel disease but may seem independent of it. Their clinical characteristics range from simple anecdotal observations to severe, sometimes life-threatening manifestations. Their frequency is proportional to the extent of the bowel disease.

It is convenient, from a physio-pathological point of view, to distinguish between:

- extra-intestinal manifestations related to the colon disease and sharing similar pathogenic and immunogenetic mechanisms. These include mostly joint, skin and eye manifestations;

- extra-intestinal manifestations related to physio-pathological disorders resulting from the small intestine disease itself: consequences of malabsorption, alterations of the biliary pool;

- extra-intestinal manifestations belonging to a heterogeneous group gathering amylosis, primary sclerosing cholangitis as well as lung and kidney manifestations, those just being the most preoccupying ones;

- last, symptomatic extra-intestinal manifestations of extra-digestive granulomatous inflammation exclusively associated with Crohn's disease should be mentioned.

It is rather obvious that while the diagnosis and treatment of these EDM is easy when their evolution parallels the intestinal disease, the situation is different when the extra-intestinal manifestations reveal the IBD, or when their own development becomes preoccupying and requires multi-disciplinary management.

Thus, we will describe the main manifestations grouped according to common physio-pathological mechanisms when possible, while underlying the difficulties encountered in diagnosis and treatment and the means to solve those.

EXTRA-INTESTINAL MANIFESTATIONS RELATED TO THE INTESTINAL DISEASE ITSELF

They include skin, eye and joint manifestations. Numerous general reviews have been dedicated to them [3-5], as the most recent ones.

Skin manifestations

They are the most frequent of extra intestinal manifestations together with bone and joint manifestations. They occur during known IBD, but may also precede digestive symptoms and, in the latter case, can direct towards the diagnosis of latent IBD. They do not correlate, with the exception of knotty erythema and aphthous lesions, with the severity or extension of lesions.

Frequency

The frequency of skin manifestations ranges from 2 to 75 % in ulcerative colitis and from 4 to 85 % in Crohn's disease. In Crohn's disease, dermatologic manifestations are more frequent in case of colonic involvement when compared to ileum. Table I, reporting data published in [6], gives the frequency of skin manifestations according to the type of IBD.

TABLE I
MANIFESTATIONS OF IBD IN THE SKIN
AND MUCOSA FROM REF. [6]

	Ulcerative colitis	Crohn's disease
Knotty erythema	+	+
Pyoderma gangrenosum	++	+
Acquired epidermolysis bullosa	+	+
Buccal aphthous lesions	+	+
Oral lesions	—	+

+ : known association ; ++ : more frequent association ; — : no reported association.

Skin manifestations evoking IBD

Pyoderma gangrenosum

It is more frequent in ulcerative colitis (2 to 12 %) than in Crohn's disease (1 to 2 %). It usually appears

after around a decade of evolution of the IBD, during an inflammatory attack, and usually follows the evolution of IBD (Fig. 1, 2). It may, however, precede intestinal symptoms and in that case would justify the search for IBD in absence of haematological etiology, infectious disease or vascularitis. Therapy of pyoderma gangrenosum always requires a general treatment with high doses of corticoid drugs: 1 to 2 mg/kg/day. An efficient strategy is the administration of a bolus of corticoid drugs (1 mg of Methylprednisolone) for 5 days followed by per os administration. In case of failure, promising results have been obtained with Thalidomide (200 mg gel caps) delivered by the Hospital Central Pharmacy [4]. Immunosuppressive drugs such as Imurel® and cyclosporin I.V.[5] as well as hyperbaric oxygen therapy may be useful in case of resistance to corticoid drugs.

Knotty erythema

It is the most frequent skin manifestation (Fig. 3) besides peri-anal complications. It occurs in 0.5 to 9 % of patients with ulcerative colitis and in 2 to 15 % of patients with Crohn's disease. It usually evolves, but not always, in parallel with the digestive bursts, often associated with joint manifestations and frequently without clinical signs. Reduced in size, the lesions are usually unilateral and often located at the posterior face of the legs. Treatment includes bed rest for two to three weeks. In case of an evolution that does not parallel the digestive bursts, a specific treatment will be required. It consists of, in the following order [4]: potassium iodure at 300 mg (magistral preparation as gel caps three times a day for fifteen days); colchicin at 2 mg/day for three days, then 1 mg/day for fifteen to twenty days; NSAID in case of failure of the latter treatment.

Aphthous lesions

All clinical types can be observed (Fig. 4, 5), and lesions usually occurs during an acute phase of IBD. In case of aphthous lesions, one should eliminate the possibility of a deficiency in folates, vitamin B12 or iron. The treatment will include [4]: first of all, aspirin in mouth wash (250 to 500 mg of soluble aspirin dissolved in a glass of water), fifteen minutes before a meal, without forgetting to spit the liquid, then the use of a cotton swab soaked in Borostrol® solution or xylocain (5 % viscous gel), these applications being made 6 to 8 times a day; local antibiotics: tetracyclin in mouth wash then pure or slightly diluted in local corticoids such as betamethasone tablets, twice a day for 5 days. For severe manifestations, a general treatment will be prescribed: colchicin 1 mg/day for three months, Disulone® 100 mg/day (respecting rules of surveillance), thalidomide 100 mg/day, respecting counter-indications, and last short-term corticotherapy at 0.5 mg/kg/day.

Lesions by deficiency

They are related to a global or selective defect in vitamins, folates, iron, proteins, essential fatty acids. They are mostly observed when the small intestine is severely involved or when small intestine resection has been performed. Zinc deficiency is the most common

one; it can trigger acrodermatitis enteropathica — a syndrome mostly observed when the patient has to be fed by parenteral route. Some manifestations are misleading since they can occur during quiescent phases of the disease: cracked eczema, glossitis, fissure cheilitis. They very impressively respond to Rubo-zinc® treatment, 2 gel caps a day.

Acquired epidermolysis bullosa

Thirty percent of epidermolysis bullosa cases are associated with IBD (Fig. 6, Fig. 7), and mostly with Crohn's disease. The digestive burst of inflammation does not worsen these lesions. They can precede or appear after the digestive disease, justifying a digestive check-up inpatients with acquired epidermolysis bullosa [6].

Uncommon or exceptional,
less evocative manifestations

Vascular reactions

Cutaneous vascular reactions (Fig. 8) associated with cryoglobulinemia, or immune complexes, have been reported [7]. Superficial leukocytoclastic vascular reactions with or without IgA deposit occur at the same time as IBD bursts. Deep granulomatous vascular reactions appear as inflammatory sub-cutaneous nodules, or purpuric lesions often associated with general joint manifestations.

Sweet's syndrome

It represents an exceptional association (Fig. 9), yet not fortuitous since Sweet's syndrome — like leukocytoclastic vascular reactions, cutaneous lesions with IgA deposit and pyoderma gangrenosum — belongs to the group of neutrophilic dermatoses. These dermatoses are characterised by an infiltration of polynuclear neutrophils in the derma and hypoderma out of any infectious context [8]. IBD exceptionally trigger these dermatoses, much less than myeloproliferative syndromes or cancer. These different dermatoses require general corticoid drug treatments. Sweet's syndrome may coincide with knotty erythema and occur independently of the digestive burst of inflammation. Rather similar to Sweet's syndrome, the uncommon polymorphic erythema, also called Stevens-Johnson's syndrome when the cutaneous lesion comes together with visceral lesions, is not necessarily related to the intestinal disease, but may be a consequence of corticoid drug prescription.

Finger hippocratism

Found in more than 30 % of Crohn's disease cases, 14 % of ulcerative colitis cases and in numerous digestive diseases from cirrhosis to lymphoma and celiac disease, it only represents 5 % of the etiologies of acquired finger hippocratism. It occurs when IBD is already diagnosed and represents a good marker of evolution for the follow-up of the IBD.

Other typical associations

Psoriasis

It is a common psoriasis that does not evolve in parallel with the digestive inflammatory bursts. It is more

frequent in patients with Crohn's disease (11.2 %) than in patients with ulcerative colitis (9.1 %) [9].

Autoimmune diseases

The presence of vitiligo, plane lichen, DEL, scleroderma... has been known for many years in relation with IBD. However, the frequent absence of a simultaneous evolution raises a suspicion about a true correlation within such associations.

Acquired bullous epidermolysis (ABE)

This is a rare disease, mostly associated with Crohn's disease [5]. It evolves independently of the intestinal disease. Mucosal lesions are present in one third of cases, such as in the oesophagus. Histological examination shows the sub-epidermic bubble with a lining consisting of immunoglobulin G deposit and complement C3 fraction. Treatment is more difficult in case of mucosal lesion and favors the use of sulfones, corticotherapy or immunosuppressive drugs.

Joint manifestations

Frequency

The frequency of joint manifestations varies between 6 and 25 % depending on the extension and topography of the digestive lesions. Cutaneous eye manifestations are frequently associated with these joint manifestations. It is common to oppose peripheral joint manifestations — large joints arthritis — to axial manifestations: ankylosing spondylitis and sacro-ileitis. Table II indicates the frequency of association depending of the nature of IBD.

TABLE II
OSTEO-ARTICULAR MANIFESTATIONS OF IBD
FROM REF. [3]

	Ulcerative colitis	Crohn's disease
Sacro-ileitis	+	+
Rheumatoid pelvispondylitis	+	+
Hypertrophic osteoarthropathy	+	++
Synovite-acnea-pustulosis-hyperostosis syndrome	+	+
Atrophic polycondritis	+	-
Aseptic osteonecrosis	+	+
Osteoporosis	+	+

+ : known association; ++ : more frequent association; - : no reported association.

Peripheral affections

Description

Classically, they can be found in 10 to 15 % of cases and are more frequent in women. They evolve in parallel with digestive inflammatory bursts. They involve, by order of decreasing frequency: knees, tibio-tarsal joints, elbows, wrists and metacarpo-phalangeal joints.

The rheumatoid factor is absent from blood and synovial fluid; the HLA B27 phenotype is not more frequent than in the general population. Treating the intestinal inflammation results in the cure, without sequels, of joint manifestations [10].

However, in 1999, from a series of 976 patients suffering IBD, Orchard et al. [11] were able to describe two defined groups of patients: one characterized by type 1 peripheral arthropathy involving less than five different joints and in which arthropathy bursts occur at the same time than intestinal bursts; the other characterized by a type 2 poly-articular arthropathy that evolves independently of the intestinal burst and lasts for months, sometimes for years, and is often associated with uveitis.

Treatment of peripheral joint affections

Symptomatic treatments include NSAIDs, while keeping in mind that their efficiency is not consistent. They are used as short-term treatments, since the rheumatoid burst evolves in parallel with the intestinal burst. In case of failure, a corticoid drug-based therapy is required, with a medium dose of 5 to 8 mg of a Prednisone-equivalent.

The addition of a more in-depth treatment does not take place unless the NSAID-based symptomatic treatment turns out to be insufficient. Salazopyrine defines the most widely used drug in that case. Local treatments are indeed important ones, such as infiltration with a cortisone-like drug. In case of failure, joint surgery could be discussed.

Axial affections

Description

They are represented by ankylosing spondylitis (Fig. 10) and sacro-ileitis. Their frequency is lower than 5 % and more important in men. Ankylosing spondylitis is linked to the HLA B27 phenotype in 60 to 70 % of cases [11].

Ankylosing spondylitis triggers symptoms in only half of the patients. It is more frequent in relatives of patients with Crohn's disease: 8.3 % for first degree relatives, 19 % for second degree relatives [12].

The pathogeny of this ankylosing spondylitis is likely similar to the idiopathic affection linked to the presence of the HLA B27 phenotype. In fact, an IBD in a HLA B27 positive patient increases the risk for ankylosing spondylitis. 66 % of HLA B27 positive men with IBD have ankylosing spondylitis, versus 5 % of HLA B27 positive men in a normal population [13]. Of interest, there is little correlation between the intensity of ankylosing spondylitis and the extension and severity of IBD, including after surgical treatment of the digestive affection. Isolated, with strong symptoms, ankylosing spondylitis can be the more obvious sign. Last, Devos clearly established [14] the presence of endoscopic and histological lesions in 30 and 61 %, respectively, of patients with ankylosing spondylitis, strongly suggesting a role for the intestinal inflammation in the pathogeny of ankylosing spondylitis [15,16].

As a conclusion, one can describe intermittent joint manifestations contemporary of intestinal bursts and corresponding to peripheral joint manifestations, versus chronic joint affections corresponding to ankylosing spondylitis, in which it is possible to observe asymptomatic Crohn's disease lesions [10].

Treatment of axial joint manifestations

The therapy of axial joint affections include symptomatic treatments represented by paracetamol-based painkillers (2 to 3 g/day) in co-prescription with NSAID during acute phase. If NSAID represent the major treatment for IBD-associated ankylosing spondylitis, there is a suspicion that they could worsen their symptoms, but this topic is still controversial [17]. In last resort, corticoid drugs will be prescribed at a medium posology under 10 mg/day of a prednisone equivalent. The in-depth treatment of the axial forms associated with IBD has not been studied in particular. Many reports favor the efficiency of Salazopyrine® (salazo pyridine sulfate) with a medium posology of 2 g/day. In contrast with what is currently thought for the intestine, it would be the sulapyridine part of the molecule that would be efficient in joint manifestations.

Aseptic osteonecrosis

The real prevalence of septic osteonecrosis during IBD, with or without symptoms, is unknown. It occurs as multiple joint tumefactions of the hip, the knee and/or the elbow. The presence of IBD could worsen the bone complications of corticoid drug therapy. Extended metaphysal aseptic osteonecrosis with signal alterations of the metaphyso-epiphysal regions by MRI, evoking lesions of bone infarction, has been reported [18]. The value of MRI for an accurate diagnosis of this complication must be underlined, all the more since the initial diagnosis is often a difficult one, due to the clinical symptoms that may appear disproportionate for a peripheral inflammatory joint manifestation associated with IBD.

There are multiple factors at the origin of this osteonecrosis: corticoid-based therapy has been often mentioned, without a clear relationship between the effect and the cumulated drug dose. Thus, other factors have to be taken into account: vascular, metabolic and mechanical factors. The clinical evolution can vary; it is usually good after bed rest, and if necessary after surgery.

Finger clubbing

In its complex form, it associates finger hipocratism, synovitis, neuro-vegetative defect and sheath periostosis. In a series including 327 patients, finger hipocratism was present in 38 % of patients with Crohn's disease and 15 % of patients with ulcerative colitis [19]. Its presence was correlated with a digestive inflammatory burst. The physio-pathology is unknown. Corticoid drugs are efficient on symptoms consisting of pain in the articular and peri-articular regions of the lower limbs.

Bone involvement in IBD

IBD are pathologies inducing a risk for osteoporosis (bone loss) related to corticoid drugs, inflammatory cytokines, bed rest, and a risk for osteomalacy (mineralization defect), most often as a consequence of vitamin D deficiency. In both cases, there is a reduction of the mineral bone mass, a bone loss that results in a risk for fracture. The accurate diagnosis of this bone loss is performed by X-ray biphotonic absorptiometry [20, 21]. The value is decreased in 31 to 59 % of patients with IBD [22].

Two therapeutic strategies are possible: either a treatment with vitamins and calcium in case of 25OH vitamin D deficiency, or a substitutive hormonal treatment in women after menopause. The use of anti-osteoporosis treatments such as biphosphonates whose efficiency has been proved [23] defines a preventive treatment of this mineral bone loss.

As for osteomalacy, resulting from vitamin D deficiency or from intestinal affections or surgery, it is uncommon in IBD. The decrease in bone density and the increased risk for fracture during IBD seems to be exclusively due to osteoporosis [21].

Eye manifestations

Frequency

The frequency rate of eye complications in IBD varies between 1 to 10 %, depending on different authors. They are more frequent in ulcerative colitis (10 %) than in Crohn's disease (3.5 %), in general patients with an extended colon disease and a predominance in female patients.

Affections of the anterior segment

They are the most frequent. They consist of an association of anterior scleritis, episcleritis and anterior uveitis. These lesions are superficial and often related to active periods of IBD. They appear as a mere discomfort or a painful sensation. Their diagnosis is made through eye examination at daylight and with a slot light. Local NSAID have a painkiller effect, but a general treatment is always required: NSAID, then local and general corticoid drugs in case of failure.

Anterior uveitis are associated with a HLA B27 phenotype in 50 to 70 % of cases and may reveal an IBD. They appear as eye redness, and are followed later by pain before a stage of photophobia. Their diagnosis is made through slot light eye examination with a « headlight in the fog » aspect (Tyndall's effect). The treatment of uveitis is an emergency because of its risk for the sight and will be managed by the ophthalmologist himself who will use local — or general if required — corticoid drugs.

Affections of the posterior segment

They are much less common, often associated with affections of the anterior segment, and consist of

papillitis and choroiditis. The latter may be asymptomatic or may appear as a mere blurry sight. An involvement of the papilla will result in a diminished sight. The diagnosis is made through examination of the back of the eye.

In conclusion, eye manifestations, in contrast with the other extra-digestive manifestations, require the intervention of a specialist, since a specialized equipment is mandatory for diagnosis, and also since a specific therapeutic advice is often required to design an efficient treatment.

Neurological manifestations

A neurological manifestation of IBD is a rare finding.

Neurological manifestation in Crohn's disease

The increase in platelet activation which leads to the formation of multiple infarction within the mesenteric vasculature, in association with the high tendency for coagulation found in IBD, can lead to thromboembolic accidents responsible for multiple and diverse neurological deficiencies. Other pathogenic factors have been mentioned. These tend to link the neurological signs to the presence of immune complexes or auto-antibodies (pANCA).

Occlusive vascular accidents in the large blood vessels have been described: internal carotid, cerebral artery and posterior branch of the cerebral vasculature [24]. Most patients had an active IBD at the time of stroke.

Cases of sensory and motor neuropathies, often resulting from vitamin deficiency, have been reported in association with IBD. The neurological signs were occurring at the same time as the intestinal manifestations and favourably evolved after treatment of the intestinal burst. Predominantly sensory neuropathies have been described, associated with folic acid deficiency [25].

Other diverse neurological manifestations (myelopathies) have been described in association with Crohn's disease, without one being able to tell whether they consisted of isolated cases or of fortuitous associations.

Neurological manifestations in ulcerative colitis

Cerebral venous thrombosis is the most frequent manifestation [26]. The clinical prevalence is from 1 to 2 %, whereas according to post-mortem examination it is 39 %. The mean of age of occurrence of cerebral thrombosis is 26 year-old, the neurological disorders appearing at the same time as the intestinal manifestations. Some neuropathies have been reported besides the ones triggered by Metronidazole. They most often consist of inflammatory and demyelinating neuropathies that can appear during *Campylobacter jejuni* infection in association with an exacerbation of ulcerative colitis. An underlying auto-immune mechanism has also been suggested.

Haematological and vascular manifestations

General features

It is now well known that there exists a pre-thrombotic status in Crohn's disease, with primary hemostasis, coagulation and fibrinolysis abnormalities (reviewed in 27). These abnormalities explain the increased frequency of thromboembolic manifestations. The triggering factor could be primary endothelial abnormalities in the diseased intestinal segment. It is noteworthy that these vascular disturbances define the basis of the etiopathogenic theory considering Crohn's disease as an intestinal granulomatous vasculitis [28], to which another direct epidemiological element must be added: the noxious effect of smoking [29].

Haematological manifestations

Clinically, haematological manifestations are auto-immune manifestations; they represent 6.6 % of ulcerative colitis cases and 1.9 % of Crohn's disease cases [30]. Auto-immune haemolytic anemia is one of the major haematological manifestations related to ulcerative colitis. Treatment is based on corticoid drugs. Thrombocytosis and leucemoid reactions are sometimes found during IBD, and explained by the hyposplenism. They should be distinguished from leukemia, more frequent in ulcerative colitis and Crohn's disease than in the general population [31, 32]. Cryoglobulinemia with cutaneous manifestations have been reported, with an involvement of all vessels whereas the IBD was in a quiescent state.

Embolitic vascular manifestations

They result in high mortality: 25 % [7]. Thrombosis spontaneously appears in 70 % of cases outside of any surgical context and are often correlated (in 73 % of cases) with the stage of the disease. These are most often venous thrombosis and occur in inferior limbs (70 %), yet other body parts can be involved. Arterial thrombosis is uncommon, severe and unpredictable: 4 out of 230 patients with Crohn's disease, for example [33]. It occurs in young women without any particular risk factor. It most often strikes the brain. During very severe IBD attacks, even more if there is a state of biological hypercoagulability, one can conceive the value of a prophylactic anti-thrombosis treatment with low molecular weight heparin. From a similar practical point of view, it seems necessary outside inflammatory bursts to screen for and eliminate thrombogenic factors: smoking habit and contraceptive estrogens with third generation prescriptions. Of course, contraception will be strictly forbidden in case of evolving or sequels-inducing thrombosis.

EXTRA-DIGESTIVE MANIFESTATIONS RELATED TO MALABSORPTION

They specifically appear in Crohn's disease; the physio-pathological mechanisms explain the clinical patterns in relation with inflammatory lesions, steno-

sis, fistula of the small intestine, bacterial proliferation of the intestinal segments surgically excluded or as a consequence of the stasis in intestinal stenoses and in fistula of the intestine and colon. Alterations in the pool of biliary acids as a consequence of ileal dysfunction or intestinal resections predispose to lithiasis (15 to 30 % of patients with Crohn's disease) whereas steatorrhea may be responsible for an excess in oxalate reabsorption in the colon, resulting in oxalate kidney stones (5 to 10 % of patients with Crohn's disease) [34].

INTESTINAL MANIFESTATIONS WITH A PATHOGENIC LINK WITH INTESTINAL LESIONS NOT CLEARLY ESTABLISHED

Hepatobiliary manifestation

Prevalence

The prevalence of hepatobiliary dysfunction in IBD is of the order of 5 %. They are more frequent in ulcerative colitis than in Crohn's disease. Biological abnormalities found during the exploration of liver function are observed in 8 to 50 % of cases during ulcerative colitis and in 30 % of cases in Crohn's disease. Biological abnormalities persisting beyond six months are observed in only 5.8 % and 1.5 % of cases, respectively [35, 36]. On the other hand, if a histological criteria is used, steatosis and minimal portal inflammation are reported in 50 % of analysed cases, related in particular to malnutrition, drugs and parenteral nutrition.

Clinical patterns related to biliary manifestations of IBD

Primary sclerosing cholangitis

It is the most common lesion (Table III) besides steatosis. It is an obstructive inflammatory fibrosis that involve the walls of the biliary ducts inside and outside the liver. It is mostly associated with ulcerative colitis, and uncommon in Crohn's disease.

TABLE III
FREQUENCY OF PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS (PSC) IN PATIENTS SUFFERING ULCERATIVE COLITIS FROM REF. [37]

Authors	Ulcerative colitis (cases)	Ulcerative colitis + PSC
Lupinetti <i>et coll.</i> (1980)	202	1 %
Tobias <i>et coll.</i> (1983)	250	3 %
Shepherd <i>et coll.</i> (1983)	681	2.4 %
Schrumpf <i>et coll.</i> (1988)	336	7.5 %
Wewer <i>et coll.</i> (1991)	396	1 %
Olsson <i>et coll.</i> (1991)	1500	3.7 %
Broomé <i>et coll.</i> (1994)	1274	2.3 %

+ : known association ; ++ : more frequent association ; - : no reported association.

Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis is characterized by a pattern of symptomatic pancolitis associated with prolonged quiescent periods. In more

than 70 % of cases, the first symptoms of primary sclerosing cholangitis appear after those of ulcerative colitis with a mean interval of 7 years [37].

Most of the time, primary sclerosing cholangitis is asymptomatic and the diagnosis is suspected in front of a persisting biological cholestasis. Until recent years, the visualisation by contrast of biliary ducts during retrograde cholangiography was necessary in order to discover biliary abnormalities inside or outside the liver. Currently, with the use of CP-MRI, we have a technique which is as efficient with the benefit to be a non-invasive method. We will not add more details to the morphological abnormalities of the biliary ducts, consisting of a succession of short ring-like stenoses separated by segments of normal biliary duct, moderately dilated and giving the characteristic aspect of a pearl necklace. These often diffuse abnormalities affect the entire biliary system or involve biliary ducts only inside or outside the liver, in 20 % of cases. We would like to insist on the fact that, while it can be performed, the histo-pathological examination of the liver is not always specific. The most appealing signs are concentric fibrosis and biliary duct rarefaction — an inconstant sign that can also be observed during any chronic cholestasis. This explains that when a biopsy is systematically performed during surgery for IBD, it can appear as normal, justifying the value of CP-MRI as a non-invasive method to detect the disease. The search for pANCA (antibodies in the serum against a perinuclear component of the cytoplasm of polynuclear leukocytes) turns out positive in 70 % of the cases of isolated and/or ulcerative colitis-associated primary sclerosing cholangitis. The presence of this antibody can define an additional biological element orienting towards the diagnosis of primary sclerosing cholangitis [38].

The treatment of primary sclerosing cholangitis requires the use of ursodesoxycolic acid. Its prescription significantly improves the clinical signs and the biological liver dysfunction, while keeping in mind that primary sclerosing cholangitis also defines an excellent indication for liver transplantation at the cirrhosis stage, when there is a major alteration of liver function.

The risk for developing cholangio-carcinoma (Fig. 11) is significantly increased of 10 to 30 % in the primary sclerosing cholangitis-ulcerative colitis association [39]. The diagnosis is made difficult by the absence of definitive radiological signs. The study by Ramage [40] would strongly suggest, in this context, the value of an index combining the CA 19-9 level with the ACE level in situations where a cholangio-carcinoma is suspected.

IBD associated with primary sclerosing cholangitis have a special clinical profile. Indeed, their vital prognosis would be worse since the actuarial survival is 21 years [35], as a result not from the severity and evolution of pancolitis that remain modest, but mainly from an increased risk for cholangiocarcinoma, as we saw in colon cancer. In fact, primary sclerosing cholangitis represents a risk factor for colon cancer in ulcerative colitis [41]. The duration of evolution of the ulcerative colitis and the presence of primary sclero-

sing cholangitis represent independent risk factors. A role for biliary acids in the pathogeny of these more frequent associations has been suggested.

Active chronic hepatitis

It is likely that the majority of active chronic hepatitis cases associated with IBD are in fact primary sclerosing cholangitis cases. In dubious situations, CP-MRI must allow to ascertain that the biliary ducts are normal before evoking a diagnosis of active chronic hepatitis of another origin within a context of IBD.

Pericholangitis

This classical lesion is present in two thirds of the patients with IBD, when a liver biopsy is performed. This portal inflammation is present, even without any liver dysfunction. It is not related to the evolution of IBD. It rarely evolves towards cirrhosis. Its pathogenesis is unknown; the most common hypothesis suggests a toxic role for some substances such as biliary acids that would cross the pathological intestinal wall to then reach the portal system. In 50 % of cases, the liver biological abnormalities resulting from this pericholangitis decrease after surgical resection of the colon, whenever this operation is performed [42].

Cirrhosis and portal hypertension

Its frequency in IBD ranges from 1 to 20 % [43]. It results from multiple etiologies: complications of primary sclerosing cholangitis, B and C viral hepatitis. Portal hypertension may represent an evolving complication of primary sclerosing cholangitis, of cirrhosis but also, as we mentioned before, of thrombo-embolic manifestations in the portal system and the sub-hepatic veins [44].

As a total, hepato-biliary manifestations are more frequent in ulcerative colitis than in Crohn's disease, besides liver steatosis. Primary sclerosing cholangitis, with its increased risk for cholangio-carcinoma, is the most frequent and an often asymptomatic complication. Any unexplained abnormality of liver biological parameters must direct towards a primary sclerosing cholangitis and strongly suggests to perform a non-invasive morphological exploration of the biliary ducts inside and outside the liver.

Pancreatic manifestations

Acute pancreatitis and Crohn's disease

Attacks of pancreatitis have been reported during evolving Crohn's disease. The duodenal reflux associated with ulcers of the duodenal and ampullar mucosa is believed to be the mechanism underlying this manifestation. These bursts of pancreatitis may also be triggered by obstructions seen in chronic localization of the Vater Ampulla disease [45].

Bursts of acute pancreatitis have been described without anatomical evidence of duodenal lesion. Also, hyperamylasia can be found, without a clinical pattern of pancreatitis, in association with a genuine intestinal burst of Crohn's disease.

In fact, the majority of pancreatic manifestations occurring during IBD are related to drug factors, such as 5ASA, Melazanine or Azathioprine. All these drugs can trigger a pancreatitis.

Chronic pancreatitis and Crohn's disease

Abnormalities suggesting a chronic pancreatitis involving the Wirsung duct have been reported in patients suffering Crohn's disease [46]. This pancreatitis is in general painless, induces calcification and is associated with a pronounced malabsorption syndrome.

Pancreatic histological granuloma and Crohn's disease

Last, a histological granuloma symptomatic of Crohn's disease and found at the head of the pancreas was described in 1995 [47]. It must be said that this observation was controversial, with the possibility of a pancreatic localization of sarcoidosis [48].

From these observations, one may conclude that pancreatic manifestations in IBD are a rare event. The pathogeny of pancreatic lesions remains unknown, but could be similar to the one related to lesions of biliary ducts in primary sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis (anti-pancreas antibodies). These lesions of the pancreatic ducts could then evolve towards chronic pancreatitis.

Bronchopulmonary manifestations

Abnormalities in lung function have been reported in patients suffering Crohn's disease, without clinical or radiological manifestations, as well as a symptomatic and frequent involvement of the bronchi during IBD and occurring at the same time as inflammatory bursts. The association with sarcoidosis has already been reported during ulcerative colitis, as well as the association with chronic bronchitis and interstitial pneumopathy [49].

Renal manifestations

Right urethral compression

Besides the aforementioned nephrolithiasis, a right urethral compression observed in 6 % of patients suffering an ileal or caecal Crohn's disease has to be mentioned, related or not to the presence of an inflammatory mass [2].

Glomerulonephritis

Glomerulonephritis, a more specific complication thought to be related to a deposit of circulating immune complexes, has been reported in IBD, without relationship with their evolution stage [50].

Amylosis

Amylosis is seldom a complication of Crohn's disease (less than 1 %) and of ulcerative colitis (0.7 %). It is a AA type amylosis, which clinical expression is mainly restricted to the kidney. It occurs, in general, ten years after the first signs of IBD, as a nephrotic

syndrome [51]. The blood level of the AA protein precursor may be high during Crohn's disease and evolves in parallel with its activity. Evolution towards chronic kidney deficiency was common until the nineties. If the prognosis improved with progresses in extra-renal epuration, one must underline the possibility of nephrotic syndrome regression in six observations with the association between Colchicin and Azothioprin [51]. This medical treatment should be considered, since the surgical treatment of IBD does not slow down the long-term progression of amylosis and since there exists an observation of proteinuria spontaneous regression in three years during Crohn's disease [51]. That is to say that the indication of surgery in IBD associated with a nephrotic syndrome must only concern criteria relevant to the intestinal manifestations.

EXTRA-INTESTINAL LOCALIZATION OF THE GRANULOMA LESIONS

General features

These are only observed in Crohn's disease and are defined by a histological aspect identical to the one found in the intestine. When they occur at a distance from the digestive tract, one will talk about metastatic lesions; when they are located in the perineal or orofacial regions, they are called contiguous lesions.

Diverse localization

Cutaneous: ulcer-like or with groups of nodules: they are rare and misleading, and exceptionally occur first. The diagnosis will be made through the systematic biopsy of any unusual cutaneous manifestation during Crohn's disease.

Ano-perianal. They are mostly present in case of colon involvement. They precede digestive signs in 8 to 30 % of cases.

Orofacial: they evolve independently from the digestive disease as linear ulcers with hyperplastic borders, gingivo-jugal grooves, granulomatous chelitis; to be distinguished from sarcoidosis.

Genital: mostly in women; they appear as linear vulvar ulcers that evolve independently from the digestive disease.

All organs can be involved: kidney, liver, bone, bronchi, lung. If these complications react well to a general corticoid drug treatment, the treatment of cutaneous lesion is less well codified, essentially based on the use of general and local corticoid drugs, antibiotics and immunosuppressive drugs.

CONCLUSION

Extra-intestinal manifestations of IBD can have multiple forms; they are all the most frequent as the digestive disease is spreading, as the colon is involved and as the disease started a long time ago. Their occurrence must be taken into account when they appear at the same time as the burst in the evaluation of the activity of the disease. If present during a bursts, they do not represent much of a problem in diagnosis, but they may represent a therapeutic problem that could lead to the modification of the treatment initially proposed for the digestive burst. It is in those circumstances that they require a multi-disciplinary management. If occurring by themselves, independently from the digestive burst, one will have to be able to suspect the intestinal and inflammatory origin of these lesions, this implying most of the time the use of diagnostic methods which belong to other fields than gastroenterology in some circumstances: dermatologic or ophthalmologic clinical signs. Of course, from a physio-pathological point of view, the immunological disturbances underlying these diverse extra-intestinal manifestations can contribute to the understanding of the phenomena involved in the intestinal disease. Last, therapeutic improvements obtained thanks to immuno-modulator drugs, in particular with the use of anti-TNF- α antibodies (reviewed in 52), open perspectives of a precise control of digestive attacks and of prolonged remission phases in IBD. In these conditions, a number of extra-digestive manifestations contemporary of the bursts, related to the same pathogenic mechanisms, should also be efficiently treated, and even disappear.