

Séminaires ateliers 21-22septembre 2011

# Manifestations extra intestinales des colites inflammatoires

Dr Cheraitia,S



# Manifestations cutanéó muqueuses

- La fréquence des manifestations cutanées varie de
- 2 à 75% pour la RCH, et de 4 à 85% pour la MC.
- Elles surviennent au cours des MICI connues, mais aussi précèdent les symptômes digestifs soulevant le diagnostic d'une MICI latente.
- Les manifestations dermatologiques sont réparties :

### 1/ MANIFESTATIONS SECONDAIRES A LA MALNUTRITION:

- Particulièrement quand il ya atteinte de l'intestin grêle.
- Les facteurs impliqués : un apport énergétique faible, une mauvaise digestion et absorption, une pullulation bactérienne, résections chirurgicales.
- Les agents pharmacologiques peuvent aggraver certains déficits:  
en acide folique et en vitamine liposoluble( Sulfasalazine, Metotrexate, cholesteramine)
- **Acro dermatite enteropathique- la pellagre- la stomatite- glossite- chéillite**

## 2/ MANIFESTATIONS SECONDAIRES AUX THERAPIES MEDICAMENTEUSES:

- Les traitements impliqués les gluco corticoïdes et les immuno suppresseurs.
- Ces lésions sont représentées par: **Acnée- vergetures- faciés cushingoïde- toxidermie- ecchymoses- infection cutanée.**

## 3/ MANIFESTATIONS LIÉES À LA MALADIE INTESTINALE

- Érythème noueux
- Pyoderma gangrenosum
- SD de sweet
- Stomatite Aphteuse récurrente

# ERYTHEME NOUVEUX

- Le plus fréquent des manifestations cutanées
- touche plus la femme (entre 25 et 40 ans) que l'homme. Sexe ratio F/H est de 5.
- Il précède rarement le diagnostic de colite.
- Il évolue en règle, mais non constamment avec les poussées digestives, souvent associé avec les manifestations articulaires .
  
- Cliniquement: fréquemment atypique (peu d'éléments, les localisations sont unilatérales et souvent situées à la face postérieure des jambes)
- caractérisée par l'apparition brutale de nouures douloureuses. Les nouures sont des élevures fermes à la palpation, pleines, non fluctuantes, profondes, de surface érythémateuse ou de couleur normale.



- Histologie: caractéristique:
  - \*\* elle révèle une panniculite septale caractérisée par une infiltration de la cloison sous cutanée par des neutrophiles et des lymphocytes.
  - \*\* plus tard, fibrose et macrophages prédominent.
  - \*\* parfois, ils se regroupent en amas nodulaire connu sous le nom: « **GRANULOME RADIAUX DE MIESCHER** »
  
- Traitement :
  - \*\*repos au lit pendant deux à trois semaines
  - \*\*TRT de la poussée
  - \*\*En cas d'évolution dissociée avec la poussée digestive → un traitement spécifique:
    - iodure de potassium 300 mg
    - colchicine à la dose de 2 mg/jour pendant trois jours, puis 1 mg pendant quinze à vingt jours
    - AINS en cas d'échec

# PYODERMA GANGRENOSUM

- Plus fréquent en cas de RCH (2 à 12 %) que de MC (1 à 2 %).
- Une légère prédominance féminine peut exister.
- Il se manifeste habituellement au moment de l'exacerbation de la maladie intestinale sous-jacente.
- Quelques cas précèdent le début de la maladie et justifie la recherche de MICI en l'absence d'étiologie hématologique, d'état infectieux, de contexte de vascularite.
- Cliniquement: 4 variétés: pustuleux- bulleux - classique et végétatif.  
l'ulcération classique est caractérisée par un ulcère douloureux profond avec une bordure violacée et un centre nécrotique purulent.  
cette variété affecte généralement les jambes mais peut se voir: la tête- le cou- les organes génitaux et les sites de stomie.
- Traitement: comprend
  - le TRT de la maladie sous-jacente
  - CTC en cas d'échec, des résultats prometteurs ont été observés avec le
  - Thalidomide (200 mg sous forme de gélules)
  - Les immunosuppresseurs tels que AZA et la Cyclosporine I.V. peuvent être utiles en cas de cortico-résistance de même que l'oxygène hyperbare



Ulcérations classiques



FIGURA 2: Pioderma gangrenoso acometendo a face

# Autres dermatoses rares

## SYNDROME DE SWEET :

- Association exceptionnelle mais non fortuite
- Dermatose aigue fébrile neutrophilique
- Caractérisé par la survenue de plaques papuleuses ou nodules inflammatoires douloureux, rouge ou rouge violacé coalescents , bien délimités à extension centrifuge avec dépression centrale.
- Il peut s'agir d'une lésion unique ou multiples asymétriques
- Siège : le visage, le cou, extrémités des membres supérieures et inférieures, rarement le tronc
- Le traitement par prednisone par voie orale entraîne une résolution des lésions en quelques jours.
- Des rechutes surviennent chez 50 % des patients, atteignant souvent les zones antérieurement lésées.



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



# Atteinte buccale

- Colite ulcéreuse CU

- Stomatite, cheilite, glossite, Ulcérations aphtoides, Pyostomatite végétante,
- 3-4% stomatites aphtoides surviennent au cours des poussées
- Pyostomatite végétante:
  - plus spécifique de CU
  - souvent révélatrice CU
  - Signe l'activité
  - lésions chroniques → fissures et cobblestones

- Maladie de crhon MD

- Prévalence: 0.5%-80%
- Précède l'atteinte intestinale > 60% cas
- Lésions pathognomoniques:
  - macrocheili avec ou sans fissures
  - Cobblestones de la muqueuse buccale
  - Ulcérations linéaires et profondes des vestibules
  - Formations polyploïdes et végétantes de la muqueuse

# STOMATITE APHTEUSE RECURRENTE

- Affecte 3-4% des patients atteints RCH .
- Apparaît au moment des poussées de la maladie.
- Rencontrée dans de nombreuses maladies systémiques: Behcet, HIV, maladie céliaque, déficit vitaminique (B1, B2, B6, B12)
  
- Cliniquement:
  - \*\* ulcères ronds ou ovales, bords érythémateux et fond couvert de fausse membrane jaunâtre, petits ou svt larges et profonds , très douloureux  
siège: muqueuse buccale, les gencives, la langue ,le palais et sur la face interne des joues et des lèvres.
  
- Histologie: infiltration de la lamina propria et de la sous muqueuse par lymphocytes, histiocytes; et moins fréquemment des plasmocytes, des neutrophiles et des éosinophiles.



- Traitement: le traitement de la cause sous-jacente peut entrainer une rémission des ulcères buccaux.
- TRT symptomatique: bains de bouche, bicarbonate, aspirine, liquide anesthésique
- TRT systémique: prédnisone, dapsone, colchicine, thalidomid dans les formes réfractaires.

Macrocheili, fissures de la lèvre inférieure

Cheilite exfoliatrice, dermatite péribuccale



Œdème, hypertrophie de la gencive  
Erosions punctiformes : vestibule sup-dr  
Foyers de

multiples ulcérations aphtoides  
 superficielles: muqueuse buccale et  
 vestibulaire droites

Ulcération linéaire : vestibule inférieur



Ulcération et hypertrophie de la muqueuse  
 Du vestibule labial inférieur



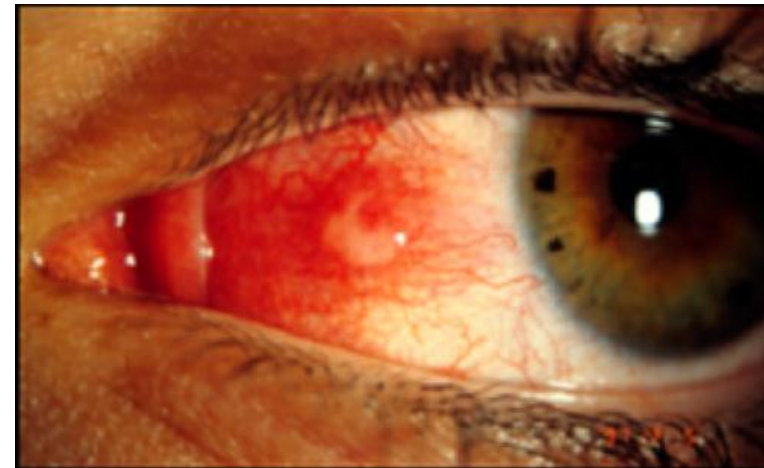
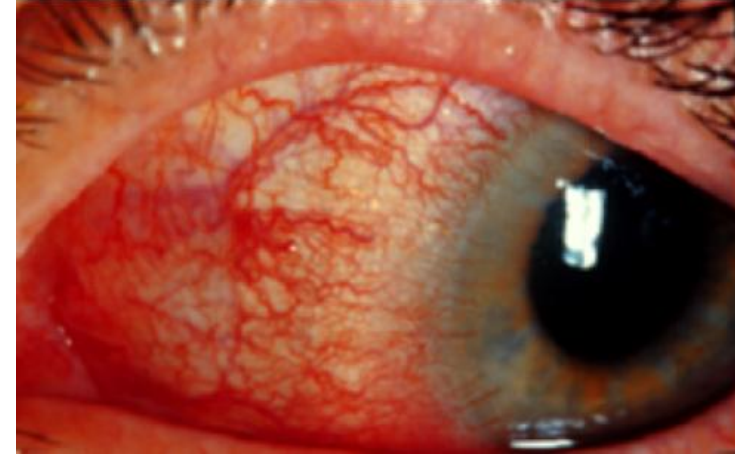
Foyers hyperplasiques ressemblant au épulis fissuratum : vestibule lingual  
plancher de la bouche



# Manifestations oculaires

# Episclérites/sclérites

- 2-5% patients atteints MICI (moins fqte CU)
- Plus fréquente chez la femme
- Peut être asymptomatique, hyperhémie conjonctivale, démangeaisons et brûlures
- Liée à l'activité de la maladie
- Peut être diffuse ou nodulaire
- Traitement:
  - traitement de la colite
  - corticoïdes topiques pour épisclérite ou systémiques pour sclérite sont efficaces



# uvéïtes

- Survient 0.5 -3% patients MICI\*
- Moins commune mais plus grave
- Plus fréquente chez la femme
- Œil douloureux ,troubles visuels ,photophobie céphalées, souvent bilatérale ,postérieure et chronique
- 75% des cas associée à une arthrite
  - Peut survenir en dehors des poussées
  - Lampe à fente: diagnostic positif
- Traitement:
  - corticoïdes locaux / systémiques
  - infliximab peut être efficace dans les formes réfractaires
- Glaucome secondaire ou rarement une cécité peuvent survenir si traitement est retardé



# Autres atteintes oculaires

- Kératopathie et cécité nocturne: malabsorption de la vitamine A
- Conjonctivites récurrentes
- Cataracte: corticothérapie
- Atteinte de la rétine: rare (0.5%), occlusion de la veine centrale ou vascularite
- Névrite optique



# Manifestations broncho pulmonaires

# Manifestations broncho pulmonaires liées au traitement

- Problème de dg différentiel avec atteintes liées à la maladie
- Mécanismes:
  - Dose dépendante
  - idiosyncrasique

# Manifestations bronchopulmonaires liées au traitement

## ❑ *Sulfasalazine et mésalazine* :

- > 50 cas rapportés dans la littérature
- souvent des maladies interstitielles
- pneumonie éosinophiles
- Pleurésie à éosinophiles
  
- Symptômes débutent: 6 mois à 2 ans en moyenne (qq jours à plusieurs années)
  - dyspnée: 76%   - fièvre: 68%   - douleurs thoraciques 65%
  - toux 22%
- Disparaissent habituellement à l'arrêt du trt rarement lors de la dégression



- Azathioprine et 6mercaptopurine

- faible toxicité pulmonaire , qqes cas rapportés:

- pneumonie interstitielle

- syndrome restrictif

- syndrome de Goodpasture

- hémoptysie

- Pneumonies infectieuses:

- plus fréquentes , Ice 1-10 %

## ● Methotr xate

- utile dans le trt de la MC
- Peut entraîner des réactions pulmonaires graves parfois mortelles
- Symptômes principaux: dyspnée sévère, Toux et fièvre  
Hypoxie avec tachypnée
- RX: atteinte interstitielle ou mixte (interstitielle et alvéolaire)
- EFR: syndrome restrictif
- Pneumonies fongiques peuvent survenir chez des patients aux antécédents de maladie ou symptômes respiratoires  
EFR et détermination de la capacité de diffusion pulmonaire de CO2 sont recommandées .



- **Thérapie biologique**

- Utilisation très répandue ces dernières années
- Risque majeur → réactivation tuberculeuse
- Intérêt :- dépistage d'une tuberculose latente
  - diagnostic tuberculose maladie

Cependant la réactivation tuberculeuse peut survenir malgré un dépistage négatif

- Des pneumonies à pneumocystis carinii, coccidiomycosis, histoplasmosis, listériosis, aspergillosis, peuvent survenir chez les sujets âgés

# Manifestations broncho pulmonaires liées aux MICI

- **Fistules:**
  - > 50% des patients atteints de MC
  - Siègent essentiellement au niveau du périnée
  - Fistules entéro-pulmonaires: très rares (cas isolés)  
colo-bronchique, iléo-bronchique ou oesophago-bronchique
  - Evoquées devant des pneumonies à répétitions et/ou isolement des germes anaérobique de la flore intestinale dans les crachats

- **Granulomatoses:**

- **Sarcoïdose:**

- ✓ peut être concomitante à la maladie de crohn
- ✓ les deux pathologies: maladies inflammatoires chroniques granulomateuses,
- ✓ etiopathogénie: association aux antigènes des leucocytes humains A3, B8, DR3 et infection mycobactérienne
- ✓ quoique cette association reste rare (50 cas rapportés dans la littérature)
- ✓ dg différentiel est difficile voir parfois impossible

- **Atteintes auto immunes**

- Rares cas de vascularites pulmonaires en cas de CU
- MC : maladie de Wegener
- Association/simple coïncidence

- **Atteintes des voies aériennes**

- Rares
- Bronchectasie, bronchiolite
- Accentuation d'un asthme préexistant

**Table 1** Drug-induced pulmonary abnormalities in inflammatory bowel disease (IBD) due to treatment with sulfasalazine, mesalamine, methotrexate or infliximab

Non-infectious cause	Eosinophilic pneumonia Eosinophilic pleura effusion Fibrosing alveolitis Pneumonitis
Opportunistic infections	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Pneumocystis jiroveci (carinii)</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides immitis</i> Overwhelming infection with <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> Cytomegalovirus <i>Nocardia asteroides</i>

**Table 2** Pulmonary abnormalities reported in association with IBD without drug-induced disease

Pulmonary function abnormalities	Restrictive Obstructive Diffusion abnormalities Bronchial hyperresponsiveness Hyperinflation
Upper airways	Epiglottitis Tracheobronchitis
Large airways	Bronchiectasis Acute/chronic bronchitis Chronic bronchial suppuration
Small airways	Bronchiolitis Bronchiolitis obliterans Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia
Interstitial disease	Nonspecific interstitial pneumonia Fibrosing alveolitis Eosinophilic pneumonia
Autoimmune disease	Wegener granulomatosis Pulmonary vasculitis Churg–Strauss syndrome Microscopic polyangitis
Other pulmonary manifestations	Necrobiotic nodules Pleuritis Fistulae (colobronchial, esophagopulmonary)

# Manifestations pancréatiques

- Suggérées, dès 1950
- Ice 1.4% (étude prospective, chez 852 patients sur 10 ans de suivi)
- Augmentation isolée des enzymes pancréatiques, PA, PC, insuffisance pancréatique exocrine

## A. Pancréatite aigue:

### ➤ Etiologies

- médicamenteuse :  $\frac{3}{4}$ cas(AZA,6MP→3 à 5% des malades)
- lithiase biliaire (MC)
- Obstruction des canaux pancréatiques en cas de MC duodénale péri ampullaire

## B. Pancréatite chronique ou pancréatite idiopathique des MICI

- pancréatite qui survient chez des patients porteurs de colite inflammatoire en absence de toutes autres étiologies.
- parfois révélatrice de la maladie en cas CU



- Pathogénie est mal connue

- Reflux duodéno pancréatique ou sténose papillaire en cas de MC duodénale
- Développement d'AC anti pancréas au cours des MICI (MC), reste débattue
- Autres mécanismes:
  - formation de microthrombi par agrégation plaquettaire
  - développement des granulomes inflammatoires au niveau du pancréas

- Clinique:

- Moins douloureuse et moins sévère que les pancréatites des autres étiologies
- Fréquemment associée à une pancolite sévère en cas de CU et peut être associée au CSP ou CBP en cas de MC

# Manifestations neuromusculaires

- Très rares 0-3%
- Précèdent la maladie digestive dans ¼ cas
- Mécanismes: autoimmuns, carenciels(vitamines ,oligoéléments) troubles thromboemboliques ,toxicité médicamenteuse
- Accidents thromboemboliques cérébraux sont les plus fréquents attribués à une vascularite ou état de thrombophilie au cours d'une poussée de MICI
- Quelques observations de l'anomalie de la substance blanche, affections démyélinisantes: sclérose en plaque et/ou névrite optique risque relatif à 2.63 dans RCH et à 2.12 dans MC
- d'autant qu'il a été démontré que les anti-TNF susceptibles de favoriser une poussée de sclérose en plaques
- Rares cas de mononeuropathies et polyneuropathie sensitives et/ou motrices syndrome de Guillain barré,rapportés sont carenciels ou toxiques (métronidazol +++)
- Myopathies granulomateuses ,dermatomyosites et association myasthénie – MC ont été rapportées

# Manifestations hématologiques

- **Anémie** est la complication hématologique la plus fréquente
- Prévalence variable :6-74%
- Anémie ferriprive
- Anémie inflammatoire: TNF $\alpha$  est incriminé
- Anémie par carence en vit B12,folates ou cuivre dans MC
- Anémie médicamenteuse: sulfasalazine → hémolyse  
thiopurines et métotrexate → folates
- Anémie hémolytique auto-immune :exceptionnelle
- **Thrombopénie ou pancytopénie** → toxicité médicamenteuse +++

- **Thrombophilie:**
- l'incidence des **accidents thromboemboliques** au cours des MICI  
1-8% (études cliniques) et 39 - 41% (séries autopsiques)
  
- Risque de TVP et EP est multiplié par 3
- Thromboses veineuses ou artérielles peuvent survenir: cerveau, membres pelvis, rétine, coronaires,.....
  
- **Facteurs favorisants**
  - L'activité inflammatoire et l'étendue de la maladie
  - Les interventions chirurgicales
  - Troubles de la coagulation: essentiellement hyperhomocysteinémie et augmentation du facteur V de Leiden
  
- **Prophylaxie** : traitement de la poussée
  - correction des carences vitaminiques
  - HBPM : poussée sévère ,dénutrition, hospitalisation, intervention chirurgicale

# Manifestations urinaires

Lithiases rénales: incidence plus élevée dans les MICI 2% à 10%

➤ **Lithiases oxaliques:**

- MC iléale ou résection étendue de l'iléon (>1metre)
- En rapport avec une hyperoxalurie. Atteinte iléale → malabsorption des AG → AG +Ca = oxalates libres qui sont absorbées par le colon
- Sont svt bilatérales et récidivantes
- Trt : \*régime pauvre en oxalates , vitC et lipides à longue chaîne,  
\*apport oral de Ca 1 à 2g/j

➤ **Lithiases d'acide urique:** favorisées par les pertes intestinales abondantes

Sténose urétérale, fistule entéro-urinaire ,abcès périrénal :

En cas d'inflammation péri-intestinale le plus svt du segment iléo colique droit

## Atteintes rénales:

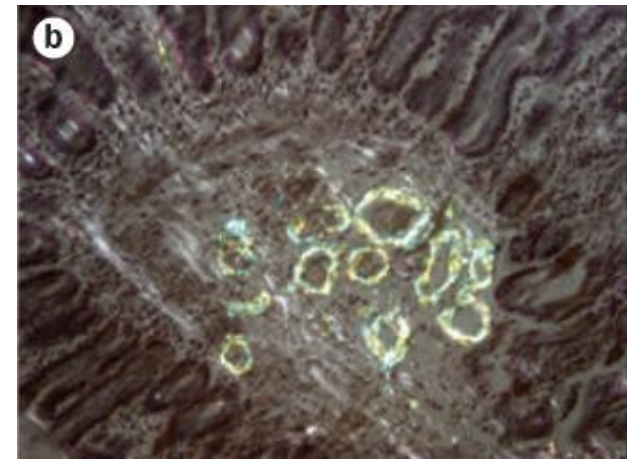
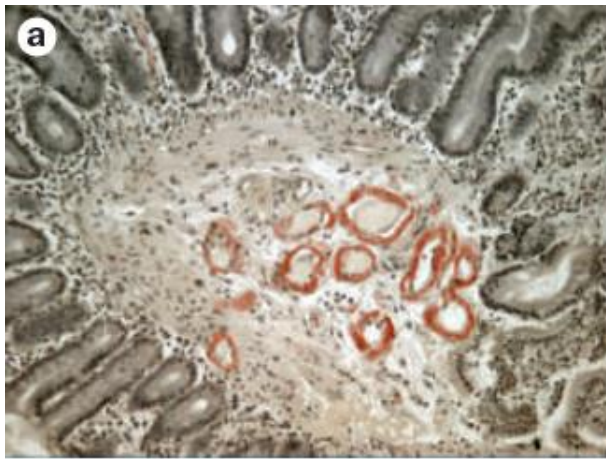
- Amylose
- Tubulopathies : svt infracliniques, dont l'évolution est parfois parallèle à la poussée
- Néphropathies interstitielles → insuffisance rénale
- Glomérulopathies de types divers
  
- toxicité rénale de 5 aminosalicylate :
  - estimée 1 à 2 cas pour 1000 patients
  - observée le plus svt la 1ere année du traitement
  - cliniquement : svt latentes ( discrète proteinurie, leucocyturie et Ice rénale),  
Manifestations immunoallergiques peuvent s'associer ( fièvre, myalgies, arthralgies et éosinophilie)
  
  - évolution : l'ice rénale est réversible si le trt est interrompu précocement  
Intérêt d'une surveillance régulière de la créatininémie chez les malades recevant 5 ASA.

# Manifestations cardiaques

- Exceptionnelles
- Myocardite → troubles du rythme ou d'insuffisance cardiaque
- Péricardite parfois associée à une sérite
- Endocardite bactérienne

# Amylose

- Incidence actuelle < 1%
- Plus fréquente ds la MC 0.9 % que RCH 0.07 %
- Amylose secondaire type AA
- Diagnostic : 15 ans en moyenne après le début de la MICI,  
des formes précoces sont possibles
- Localisée (rein , tube digestif, le cœur ,foie, rate et la thyroïde) ou généralisée
- Le rein est l'organe le plus touché → néphropathie amyloïde : protéinurie ,œdème, syndrome néphrotique et évolue vers l'insuffisance rénale
- Diagnostic : histologique; dépôts amyloïdes dans les tissus des organes atteints ( Bx réctales ou rénales)



Coloration au rouge Congo des vx de la sous muqueuse duodénale  
b) Biréfringence vert –jaune en lumière polarisée

Traitement : -anti-inflammatoires -immunosuppresseurs  
-colchicine peut améliorer l'atteinte rénale

Pronostic : s'est nettement amélioré:

- prise en charge de l'IR
- meilleure maîtrise de la maladie digestive grâce aux immunosuppresseurs et anti-TNF qui doivent être préférés à la chirurgie ( hémorragie et aggravation de l'Ice rénale)

# conclusion

- MC et RCH sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin mais des atteintes systémiques variables , multiples et parfois graves peuvent survenir au cours de leurs évolution
- Intérêt de les rechercher systématiquement
- Prise en charge des MEI des MICI peut être multidisciplinaire