



Université Lille 2  
Droit et Santé

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2013

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

***Manifestations dermatologiques au cours des maladies de Crohn  
pédiatriques : Étude en population générale à partir du Registre  
EPIMAD***

**Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 2013**

**Par Carole Templier**

**Jury**

Président : Monsieur le Professeur E. Delaporte

Assesseurs : Monsieur le Professeur A. Cortot  
Monsieur le Professeur D. Turck  
Madame le Docteur C. Gower-Rousseau  
Monsieur le Docteur B. Catteau  
Monsieur le Docteur S. Buche

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur S. Buche

# Sommaire

<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
<b>II. PATIENTS ET MÉTHODES.....</b>	<b>16</b>
A. Objectifs de l'étude .....	16
B. Population de malades .....	16
C. Recueil des données .....	18
D. Description des variables.....	18
1. Le type et la localisation de la MC .....	19
2. Les signes extra-digestifs .....	19
3. Les traitements médicamenteux, chirurgicaux et nutrition .....	25
4. Facteurs prédictifs d'évolution péjorative .....	25
E. Analyse statistique.....	26
<b>III. RÉSULTATS .....</b>	<b>27</b>
A. Caractéristiques de la cohorte au diagnostic .....	28
1. Caractéristiques démographiques .....	28
2. Description des SED cutanés au diagnostic .....	29
3. Caractéristiques cliniques.....	29
B. Caractéristiques de la cohorte au maximum de suivi.....	33
1. Caractéristiques cliniques.....	33
2. Description des SED cutanés au maximum de suivi.....	35
3. Autres signes extra-digestifs.....	36
4. Caractéristiques des traitements reçus par les patients de la cohorte au cours du suivi .....	38

5. Facteurs prédictifs d'évolution péjorative .....	41
<b>IV. DISCUSSION.....</b>	<b>44</b>
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>51</b>
<b>VI. ANNEXES.....</b>	<b>52</b>
<b>VII. ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>61</b>
<b>VIII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>62</b>

# I. INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), représentées principalement par la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), résultent de l'inflammation chronique, intermittente ou continue d'une partie du tube digestif. Leur étiologie reste inconnue même si certains facteurs immunologiques, génétiques et environnementaux sont privilégiés (1).

La maladie de Crohn touche avec prédilection l'adulte jeune de 20 à 30 ans mais peut se révéler à tout âge. En effet, les enfants et les adolescents représentent 8 à 20 % des malades selon le mode de recueil des données (étude en population générale ou centres de références) (2). Grâce à un Registre en population générale existant depuis 1988, nous savons que l'incidence de la MC dans le Nord-Ouest de la France n'a cessé d'augmenter au cours des vingt dernières années, en particulier chez les sujets de moins de 20 ans, où elle est passée de 6,5 à 12,9 cas pour 100 000 habitants entre 1998 et 2008 (3,4). Cette augmentation d'incidence de la MC chez l'adolescent et le jeune adulte est également observée dans d'autres pays européens (5,6).

La MC de l'enfant possède certaines spécificités : elle est caractérisée par un phénotype d'emblée plus agressif et les atteintes inflammatoires du tube digestif sont souvent plus étendues que chez l'adulte (7–9). L'apparition de lésions inflammatoires intestinales et leur extension au cours des poussées peut conduire au développement de complications sténosantes ou perforantes, nécessitant alors un recours au traitement chirurgical. Chez l'enfant, la MC peut avoir un retentissement redoutable sur la croissance et le développement pubertaire (10). Il est donc impératif de déterminer les facteurs prédictifs d'évolution péjorative de MC afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique.

La MC peut être révélée par des symptômes digestifs liés à l'inflammation de la paroi intestinale, mais aussi par des manifestations extra-digestives qui peuvent affecter de nombreux organes, et plus particulièrement les articulations, la peau, les yeux et le foie (11–13). L'incidence exacte des signes extra-digestifs (SED) dans les MICI n'est pas bien connue chez l'adulte et varie beaucoup selon les études. Les SED les plus fréquents sont l'atteinte articulaire touchant 5 à 20 % des patients,

l'atteinte cutanée dans 5 à 15 % des cas, l'atteinte ophtalmologique chez 3 à 10 % des patients puis l'atteinte hépatique (14,15). Certaines études réalisées dans des centres de références suggèrent que 25 à 50 % des enfants atteints de MICI présenteraient au moins un SED au diagnostic, en considérant que le retard de croissance et l'anémie s'ajoutent aux SED classiques (articulaires, cutanés, ophtalmologiques et hépatiques) (14–16). Ni l'incidence, ni la prévalence des SED n'ont été étudiées dans les MC à début pédiatrique en population générale.

Il n'existe pas de score de gravité dans la MC permettant de prédire une évolution péjorative. Or, l'identification de facteurs prédictifs de mauvais pronostic permettrait l'instauration rapide d'une thérapie « Top-down » incluant les immunosuppresseurs (IS) et des anti-TNF alpha dans le but de reculer au maximum les résections chirurgicales et préserver une qualité de vie. Les SED cutanés sont des lésions cliniques, accessibles à de nombreux praticiens. Les classer comme facteur prédictif de gravité serait un argument supplémentaire pour optimiser la stratégie thérapeutique.

Afin de mieux connaître les complications extra-digestives et leur impact sur l'évolution de la MC, nous avons mené une étude descriptive au sein d'une cohorte en population générale de 537 patients atteints de MC à un âge < 17 ans. L'objectif principal de notre travail était de : **i)** décrire les signes extra-digestifs cutanés incidents de la MC, présents dès le diagnostic et au cours du suivi, et **ii)** déterminer leur possible rôle prédictif dans l'évolution clinique de la MC dans cette cohorte particulière d'enfants.

## II. PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude descriptive, réalisée dans le Nord-Ouest de la France à partir d'une cohorte en population générale (Registre EPIMAD) chez des patients ayant eu un diagnostic de MC entre le 1<sup>er</sup> janvier 1988 et le 31 décembre 2004 avant l'âge de 17 ans.

### A. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre travail était de mesurer l'incidence des signes extra-digestifs cutanés dans une cohorte en population générale de patients atteints de MC avant l'âge de 17 ans.

Les objectifs secondaires étaient de :

- décrire le type de manifestations cutanées incidentes dans la MC pédiatrique en population générale,
- mesurer la prévalence de ces SED cutanés au cours de l'évolution de la MC
- déterminer si les SED cutanés, présents au diagnostic, étaient prédictifs de sévérité ou influençaient la prise en charge de la MC.

### B. Population de malades

Ont été inclus dans cette étude tous les patients, enregistrés de manière prospective dans le registre EPIMAD, dont le diagnostic de MC a été porté avant l'âge de 17 ans entre le 1<sup>er</sup> janvier 1988 et le 31 décembre 2004.

Le registre des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif (EPIMAD) est la plus grosse étude mondiale concernant l'épidémiologie des MICI et enregistre depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1988 tous les cas incidents de MICI dans la région Nord-Ouest de la France. Ce registre couvre une population de 5 790 526 habitants, soit 9,3 % de la population française, répartie sur quatre départements : le Nord, le Pas-de-Calais, la

Seine-Maritime et la Somme. La population pédiatrique âgée de moins de 17 ans est distribuée de la manière suivante : Nord : 593 837 ; Pas-de-Calais : 332 228 ; Seine-Maritime : 270 107 ; Somme : 115 969 habitants. Le Nord-Ouest de la France compte ainsi 1 312 141 habitants âgés de moins de 17 ans (17).

La méthodologie du registre EPIMAD a été décrite et validée précédemment dans de nombreuses publications (3,4,18–20). Les données concernant les malades présentant des symptômes compatibles avec le diagnostic de MICI ont été recueillies auprès de tous les gastro-entérologues adultes (n=250) et pédiatres (n=12) quel que soit leur mode d'exercice (libéral, public ou mixte) par les enquêteurs du registre (n=9). Seuls les patients résidant dans la zone géographique du Registre au moment du diagnostic sont inclus dans EPIMAD. Chaque gastro-entérologue signale aux enquêteurs tout patient consultant pour la première fois pour des symptômes compatibles avec une MICI. Les gastro-entérologues sont contactés par téléphone au moins 3 fois par an par l'enquêteur qui se déplace sur leur lieu d'exercice (cabinet ou service hospitalier) afin de collecter les renseignements cliniques, morphologiques et histologiques ayant permis d'évoquer le diagnostic. Pour chaque nouveau cas, ces données étaient recueillies dans un questionnaire anonyme standardisé.

Les principales données recueillies étaient :

- la date de naissance,
- la date du diagnostic,
- le sexe,
- la commune d'habitation,
- le délai entre le début des symptômes et le diagnostic,
- les données cliniques, morphologiques, histologiques et endoscopiques ayant permis de poser le diagnostic de MICI.

Les questionnaires étaient ensuite revus par deux gastro-entérologues experts dans chacun des centres, qui posaient le diagnostic de MC ou RCH certaine, probable ou possible, ou de colite inclassable (21).

Les patients inclus dans ce travail sont ceux dont le diagnostic de MC a été posé avant l'âge de 17 ans, entre le 1<sup>er</sup> janvier 1988 et le 31 décembre 2004. Ces malades ont fait l'objet d'un recueil rétrospectif des données cliniques.

## C. Recueil des données

Les données cliniques nécessaires pour notre étude ont été recueillies par les enquêteurs du Registre, à partir des dossiers médicaux des gastro-entérologues et des dossiers d'hospitalisation. Ces informations ont été collectées dans un questionnaire standardisé, spécifiquement créé pour l'étude (annexe n°3). Le recueil d'informations a permis d'actualiser les données de suivi de ces patients jusqu'en 2009. L'ensemble des données dermatologiques a été complété et vérifié par un unique investigateur dermatologue (CT) qui a recueilli toutes les informations disponibles dans les dossiers spécialisés des dermatologues ayant suivi ces patients. Les règles d'application éthique du Registre ont été appliquées avec contact du dermatologue au nom du Registre par le gastro-entérologue ayant en charge le patient.

## D. Description des variables

Les données ont été recueillies de manière rétrospective sur une période s'étalant du diagnostic à la date des dernières nouvelles. Nous avons relevé les caractéristiques démographiques des patients, le type et la localisation de la MC selon les critères de Montréal, les signes extra-digestifs incluant le détail des lésions cutanées, les traitements médicamenteux ou chirurgicaux et le recours éventuel à une nutrition artificielle.

## 1. Le type et la localisation de la MC

La localisation et le phénotype des MC sont définis à l'aide de la classification de Montréal (22). Les localisations L1 représentent une forme iléale pure, L2 colique pure, L3 iléo-colique et L4 les localisations du tractus gastro-intestinal supérieur. Le phénotype correspond aux caractéristiques initiales de la MC selon les désignations suivantes : B1 inflammatoire, B2 sténosant et B3 pénétrant. Les phénotypes B2 et B3 sont considérés comme les formes compliquées de MC. Les localisations ano-périnéales (LAP) correspondent aux fistules et abcès.

## 2. Les signes extra-digestifs (SED)

Les SED les plus fréquemment rencontrés dans les MC sont les manifestations articulaires (périphériques ou axiales), cutanées, ophtalmologiques (uvéite et épisclérite) et hépatiques avec la cholangite sclérosante primitive.

Dans cette étude, nous avons choisi d'étudier précisément les SED cutanés les plus souvent associés aux MC à savoir : l'aphtose buccale (AB), l'érythème noueux (EN) et le pyoderma gangrenosum (PG).

### a) L'aphtose buccale (AB)

#### Présentation clinique :

L'AB est constituée d'ulcérations multiples rondes ou ovalaires avec un fond déprimé de couleur jaune ou grisâtre. Les bords sont nets et entourés d'un halo inflammatoire (figure 1). L'AB régresse spontanément en 1 à 2 semaines sans laisser de cicatrices.



**Figure 1.** Aphtose buccale chez un patient atteint d'une MC.

#### Étiologies :

L'AB peut être idiopathique ou peut révéler une maladie systémique sous-jacente telle que :

- La maladie de Behçet
- Les MICI
- Les carences en vitamine B12, folates, fer ou zinc
- Le syndrome PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis cervical Adenitis*)

#### AB et MICI :

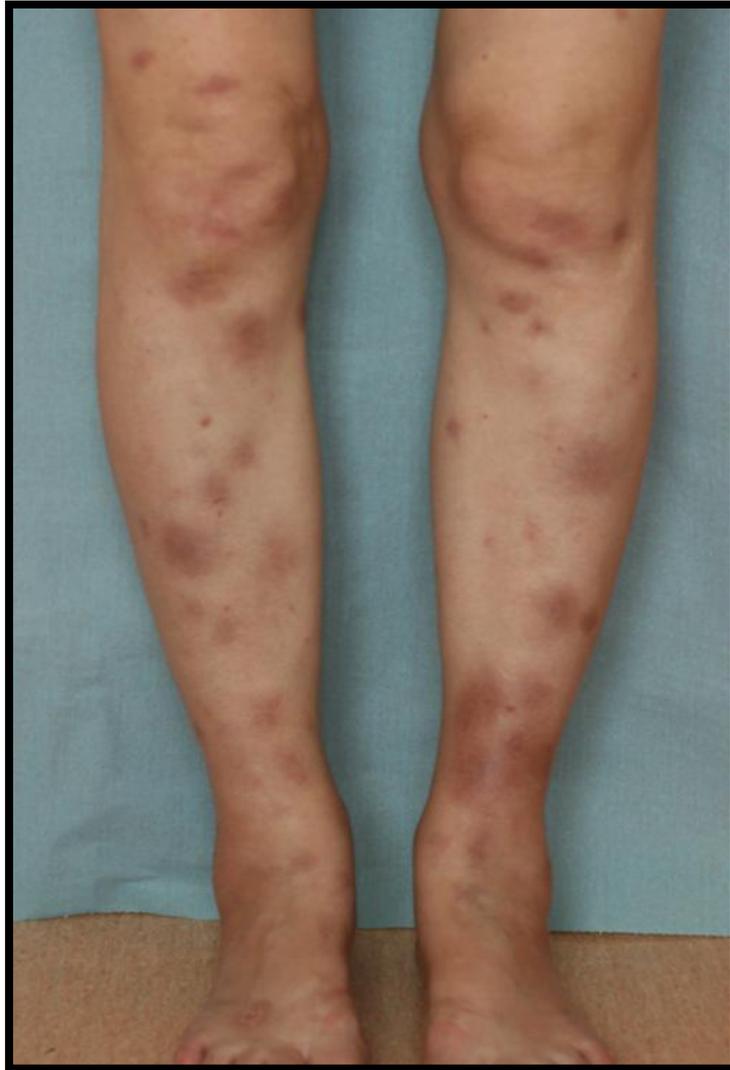
L'AB est fréquemment associée aux MICI. La prise en charge de l'aphtose buccale repose sur un traitement symptomatique à base de lidocaïne, corticoïdes locaux et dérivés salicylés. Les aphtes de grande taille peuvent être traités par colchicine, pentoxyfilline, dapsone ou thalidomide.

## b) L'érythème noueux (EN)

### Présentation clinique :

L'érythème noueux (EN) est la forme la plus fréquente des hypodermites aiguës. Il se manifeste par l'apparition brutale de nouures ou de placards indurés dermo-hypodermiques et siège le plus souvent sur les membres inférieurs. L'EN se rencontre plus souvent chez la femme avec un sex ratio F/H de 5/1. Le mode évolutif est stéréotypé et ce, quelle que soit l'étiologie de l'EN :

- une phase prodromique de 3 à 6 jours, aspécifique, marquée par une hyperthermie, des douleurs articulaires ou abdominales et une altération de l'état général ;
- une phase d'état, d'installation rapide en 1 à 2 jours : les nouures apparaissent aux faces d'extension des membres inférieurs, parfois aux avant-bras ; elles sont bilatérales mais non symétriques, chaudes et fermes à la palpation et sont spontanément douloureuses. L'orthostatisme exacerbe le caractère algique de ces lésions ;
- une phase régressive, spontanée. Chaque nouure prend une évolution contusifforme et disparaît en une dizaine de jours, sans laisser de séquelle.



**Figure 2.** Érythème noueux chez une malade atteinte de MC

Étiologies :

Les causes les plus fréquentes de l'EN sont les suivantes :

- Idiopathique dans 50 % des cas
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- Infection streptococcique (streptocoque  $\beta$  hémolytique du groupe A)
- Sarcoïdose
- Yersiniose
- Médicamenteuses (aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens)

- Autres causes infectieuses : maladie des griffes du chat, *Chlamydia*, tuberculose, tularémie...
- Hématologiques : lymphome et leucémie aiguë

#### EN et MICI :

L'EN se rencontre plus souvent dans la MC. En effet, 15 % des malades atteints de MC présentent un EN, contre 4 % des malades atteints de RCH, principalement au cours de la première année de la maladie (23). L'EN associé aux MICI peut présenter certaines particularités : atteinte des membres supérieurs, de la face postérieure des membres inférieurs et il peut être unilatéral.

#### Prise en charge thérapeutique :

Le traitement de l'EN repose avant tout sur l'identification et le traitement de l'étiologie. Le repos au lit strict est essentiel. Pour atténuer le caractère algique des nouures, le paracétamol, l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'iodure de potassium sont bénéfiques. Les inhibiteurs de la migration des polynucléaires neutrophiles comme la disulone ou la colchicine peuvent également être prescrits.

#### c) Le pyoderma gangrenosum (PG)

#### Présentation clinique :

Le PG représente la forme ulcérate des dermatoses neutrophiliques. La lésion élémentaire du PG est un nodule douloureux qui s'ulcère en son centre. Il se constitue ensuite une ulcération superficielle d'extension centrifuge, rapidement progressive, creusée de clapiers pustuleux. L'évolution est lente et tend vers une cicatrisation inesthétique en quelques mois avec l'apparition d'une cicatrice cribiforme (figure 3). Certaines localisations extra-cutanées de PG ont été décrites : articulaires, oculaires, rénales, pulmonaires, hépatospléniques ou musculaires (24).



**Figure 3.** Pyoderma gangrenosum chez un malade atteint de MC.

#### Étiologies :

Le PG est associé dans plus de 50 % des cas à une maladie systémique (25). Il peut être rattaché à des causes :

- Digestives : MICI, hépatite C, tumeur carcinoïde du grêle
- Rhumatologiques : polyarthrite rhumatoïde
- Hématologiques : leucémies myéloïdes, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques, lymphomes et gammopathies monoclonales

#### PG et MICI :

Les MICI représentent la première étiologie du pyoderma gangrenosum (26–28). Le PG complique 2 à 3 % des MICI. Il est près de 3 fois plus fréquent dans la RCH que dans la MC (29). Dans la MC, le PG est associé le plus souvent à une localisation

colique ou iléo-colique (30). Le PG apparaît généralement au cours de l'évolution de la MICI. Les corticoïdes en injection intra lésionnelle, la corticothérapie générale, les immunosuppresseurs ou les anti-TNF alpha sont des alternatives thérapeutiques intéressantes (31).

### 3. Les traitements médicamenteux, chirurgicaux et nutrition

Les traitements reçus au cours du suivi comprenaient les 5 aminosalicylés, la corticothérapie systémique, les immunosuppresseurs (azathioprine et méthotrexate) et les anti-TNF alpha (infliximab et adalimumab). Le traitement chirurgical regroupait l'iléo-colectomie, la résection colique partielle, subtotale et totale. La stricturoplastie, l'appendicectomie et la chirurgie périnéale n'ont pas été considérées pour l'étude. Les nutriments artificielles incluant nutrition orale, entérale ou parentérale, ont également été recueillies.

### 4. Facteurs prédictifs d'évolution péjorative

En l'absence de score de gravité dans la MC, nous avons considéré dans notre étude que le recours à la chirurgie et/ou l'instauration d'un traitement par immunosuppresseurs et/ou anti-TNF alpha étaient des marqueurs cliniques d'évolution péjorative dans la MC.

## E. Analyse statistique

Les paramètres numériques sont exprimés en termes de médiane et intervalle interquartile. Les paramètres qualitatifs sont décrits par la fréquence et l'intervalle de confiance à 95 %. Le niveau de significativité a été fixé à 5 %. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.3).

Le lien entre deux paramètres qualitatifs a été étudié par un test du Chi<sup>2</sup> ou un test exact de Fisher (quand les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5).

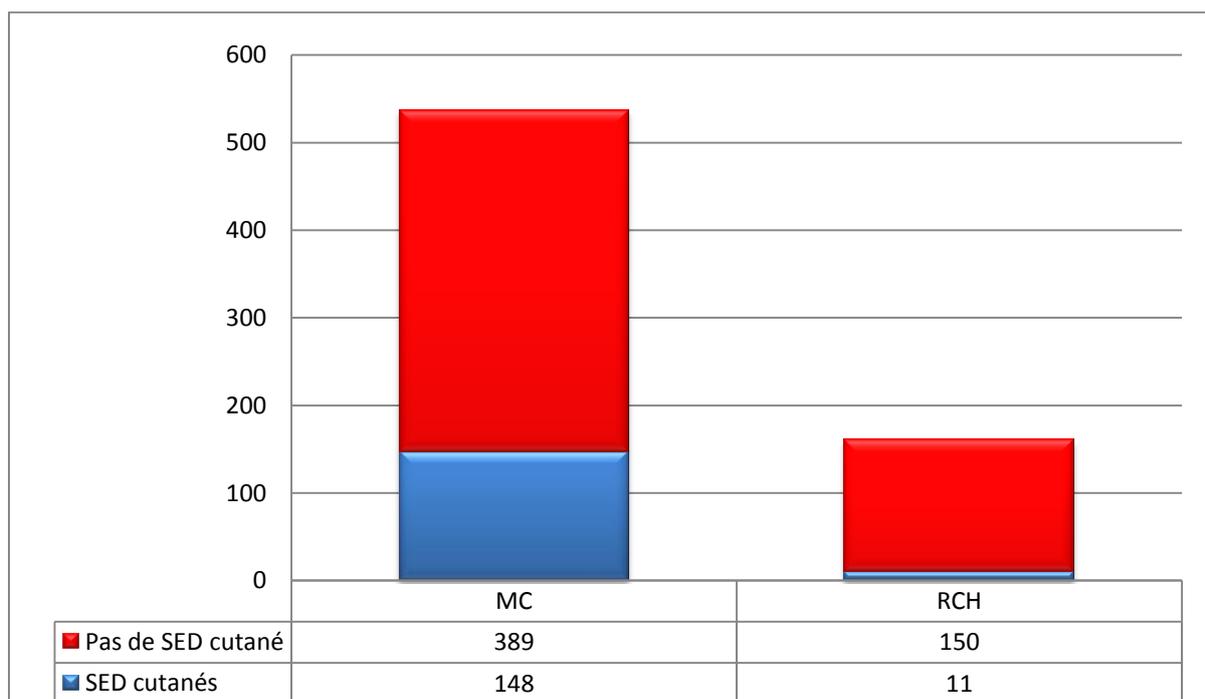
La normalité de la distribution des paramètres quantitatifs a été vérifiée par un test du Shapiro Wilk. La comparaison d'un paramètre numérique selon une variable binaire a été réalisée par un test U de Mann-Whitney. La comparaison d'un paramètre numérique selon une variable qualitative à plus de deux modalités a été réalisée par un test de Kruskal-Wallis. Afin de comparer les groupes deux à deux, des analyses post-hoc avec correction de Bonferroni ont été réalisées.

Les probabilités cumulées de résection intestinale et de mise sous traitement étaient décrites par des courbes selon la méthode Kaplan-Meier et comparées selon les groupes par un test du Log-Rank.

### III. RÉSULTATS

Entre janvier 1988 et décembre 2004, le Registre EPIMAD a recensé 10846 cas incidents de MICI certaines et probables entre janvier 1988 et décembre 2004, regroupant 6474 MC, 3874 RCH et 478 colites inclassables (CI). Parmi eux, 698 malades ont déclaré leur MICI avant l'âge de 17 ans, dont 537 MC et 161 RCH. Les CI n'ont pas été incluses dans cette étude (n=34) (annexe n°1).

Dans cette cohorte de MC à début pédiatrique en population générale, 159 patients (22,8 %) ont présenté des signes extra-digestifs (SED) cutanés au diagnostic ou au cours du suivi, il s'agissait de 148 MC et de 11 RCH.



**Figure 4.** Répartition des SED cutanés dans les MICI pédiatriques.

Dans notre étude, en raison d'un effectif réduit, nous n'avons pas pris en compte les SED cutanés rencontrés au cours des RCH. Ainsi, nous avons analysé la cohorte des 148 MC pédiatriques présentant des SED cutanés au diagnostic ou au cours du suivi.

## A. Caractéristiques de la cohorte au diagnostic

Nous avons comparé le groupe de malades présentant des SED cutanés au diagnostic au groupe témoin sans SED cutané.

### 1. Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des malades présentant une MC à début pédiatrique et des SED cutanés au diagnostic sont résumées dans le tableau 1. Au cours de la période, du 1<sup>er</sup> janvier 1988 au 31 décembre 2004, 537 malades âgés de moins de 17 ans ont été diagnostiqués avec une MC. Parmi eux, 87 malades (16,2 %) ont présenté des SED cutanés au diagnostic : 46 garçons (52,9 %) et 41 filles (47,1 %). Les patients présentant des SED cutanés au diagnostic étaient significativement plus jeunes avec un âge médian de 13,9 ans [11,7 – 15,7] vs 14,7 ans [12,4 - 16,1] dans le groupe témoin.

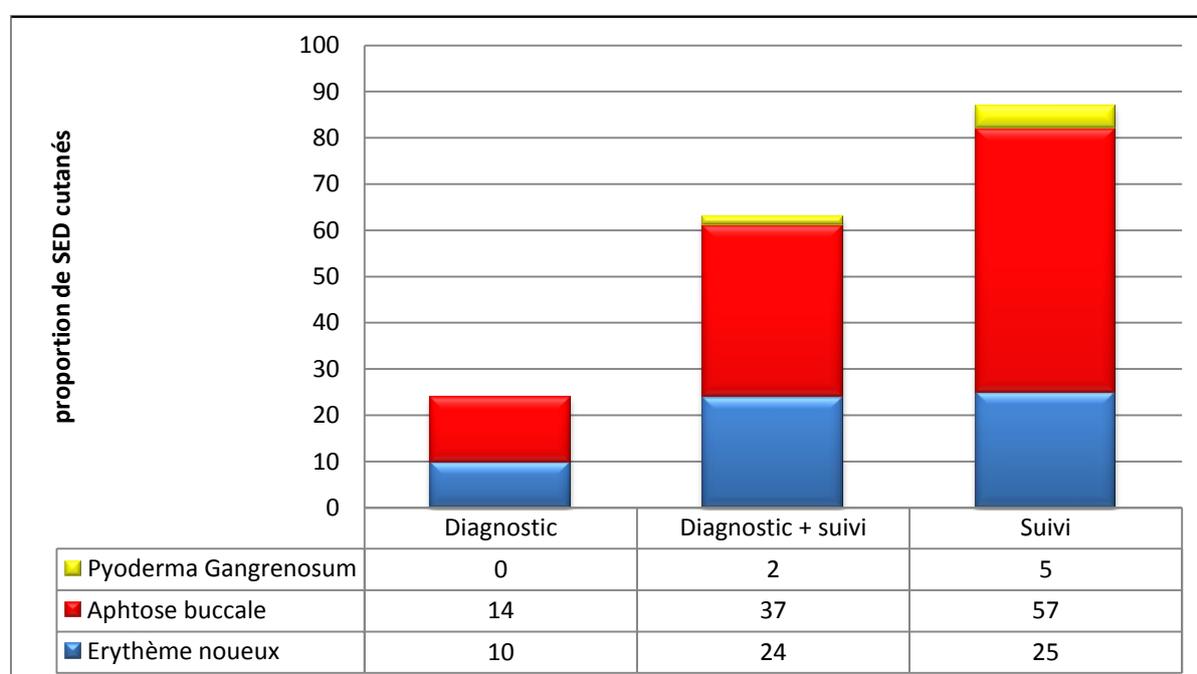
Dans le groupe des SED cutanés, nous avons comparé 3 sous-groupes selon l'atteinte cutanée : AB, EN et AB+EN au groupe témoin (tableau 2). Il s'agissait respectivement des sous-groupes de patients ayant présenté au cours du suivi un épisode d'aphtose buccale (n= 85), un érythème noueux (n=34) ou l'association des deux (n=25).

Une prédominance féminine mais non significative était notée chez les patients ayant un EN : 64,7 % contre 43,6 % (p=0,056).

## 2. Description des SED cutanés au diagnostic

Les SED cutanés précédaient le diagnostic de MC chez 37 patients (6,9 %), incluant 14 cas d'EN, 19 AB, 1 PG et 3 associations AB/EN. Ces SED cutanés étaient apparus en moyenne 7 mois avant le diagnostic avec une médiane de 2 mois [0,5 – 6,1].

Quatre-vingt-sept malades, soit 16,2 % de la cohorte de MC, avaient des SED cutanés au diagnostic, incluant 34 EN, 51 AB et 2 cas de PG (figure 5).



**Figure 5.** Répartition des principaux SED cutanés dans les MC pédiatriques.

## 3. Caractéristiques cliniques

Lors du diagnostic, 484 patients (90,1 %) ont bénéficié d'une exploration morphologique complète permettant de renseigner le phénotype de la MC. Les lésions étaient étendues à l'intestin grêle et au côlon (L3 selon la classification de Montréal) chez 344 malades (71,1 %) sans différence significative entre le groupe de malades présentant des SED cutanés au diagnostic et le groupe témoin.

En revanche, parmi les 404 malades ayant eu une exploration endoscopique haute au diagnostic, il existait une association significativement plus fréquente des SED cutanés avec une atteinte digestive haute (L4) ; 42 des 80 patients (52,5 %) avec des SED cutanés au diagnostic avaient une L4 vs 108/324 (33,3 %) du groupe témoin ( $p < 0,05$ ). Ce sont les AB au diagnostic qui étaient significativement associées à une localisation L4 : 60,8 % vs 32,5 % ( $p < 0,001$ ).

Des localisations ano-périnéales étaient présentes chez 46 patients au diagnostic (8,6 %). Le type de la MC était inflammatoire chez une majorité de patients ( $n=391$  ; 72,8 %), sténosant chez 127 malades (23,7 %) et pénétrant chez 19 malades (3,5 %), sans différence significative entre les 2 groupes.

**Tableau 1.** Comparaison du groupe de malades présentant des SED cutanés au diagnostic au groupe témoin.

	<b>SED cutanés au diagnostic N=87</b>	<b>Groupe témoin Pas de SED cutané N=450</b>
<b>Âge</b>		
- Moyenne	13,4	13,9
- Médiane	13,9 [11,7 – 15,7] *	14,7 [12,4 – 16,1]
<b>Sexe</b>		
- Masculin	45 (52,9 %)	226 (53,7 %)
- Féminin	40 (47,1 %)	195 (46,3 %)
<b>ATCD dermatologique</b>	11 (12,9 %)	5 (8,2 %)
<b>Localisation MC au diagnostic</b>		
- L1	8 (9,6 %)	57 (14,2 %)
- L2	14 (16,9 %)	61 (15,2 %)
- L3	61 (73,5 %)	283 (70,6 %)
<b>Localisation L4 au diagnostic</b>	42 (52,5 %) **	108 (33,3 %)
<b>LAP au diagnostic</b>	7 (8,1 %)	39 (8,7 %)
<b>Phénotype au diagnostic</b>		
- B1	64 (73,6 %)	327 (72,7 %)
- B2	21 (24,1 %)	106 (23,6 %)
- B3	2 (2,3 %)	17 (3,8 %)

\* **Âge médian au diagnostic** : 13,9 ans dans le groupe SED cutanés vs 14,7 ans dans le groupe témoin ;  $p < 0,05$ .

\*\* **L4** : Localisations L4 52,5 % dans le groupe SED cutanés vs 33,3 % dans le groupe témoin ;  $p < 0,05$ .

**Tableau 2.** Comparaison des groupes AB, EN, AB+EN au groupe témoin, sur les paramètres au diagnostic.

	<b>AB N=85</b>	<b>EN N=34</b>	<b>AB+EN N=25</b>	<b>Groupe Témoin Pas de SED N=389</b>
Sexe				
- Masculin	46 (54,1 %)	12 (35,3 %)	10 (40 %)	203 (56,4 %)
- Féminin	39 (45,8 %)	22 (64,7 %)*	15 (60 %)	157 (43,6 %)
Âge au diagnostic	13,9 [11,2 – 15,2] **	14,8 [11,8 – 16,2]	13,0 [11,6 – 14,3] **	15,0 [12,6 - 17,9]
Localisation MC				
- L1	13 (16,9 %)	1 (3,1 %)	1 (4,1 %)	50 (14,4 %)
- L2	10 (13,0 %)	5 (15,6 %)	4 (16,7 %)	74 (15,8 %)
- L3	54 (70,1 %)	26 (81,3 %)	19 (79,2 %)	342 (69,8 %)
Localisation L4	45 (60,8 %) ***	6 (23,1 %)	8 (36,4 %)	91 (32,5 %)
LAP	3 (3,5 %)	4 (11,8 %)	5 (20,0 %)	34 (8,74 %)
Phénotype				
- B1	70 (82,4 %)	26 (76,5 %)	17 (68,0 %)	276 (70,9 %)
- B2	13 (15,3 %)	7 (20,6 %)	8 (32,0 %)	98 (25,2 %)
- B3	2 (2,3 %)	1 (2,9 %)	0	15 (3,9 %)

\* **Sexe féminin** : 64,7 % dans le groupe EN vs 43,6 % dans le groupe témoin ;  
p=0,056

\*\* **Âge au diagnostic** :

- médiane de 13,9 ans au diagnostic dans le groupe AB vs médiane de 15 ans dans le groupe témoin; p<0,05
- médiane de 13 ans au diagnostic dans le groupe AB+EN vs médiane de 15 ans dans le groupe témoin; p<0,05

\*\*\* **L4** : 60,8 % dans le groupe AB vs 32,5 % dans le groupe témoin ; p<0,001

## B. Caractéristiques de la cohorte au maximum de suivi

Nous avons comparé le groupe de malades présentant des SED cutanés au cours du suivi au groupe témoin de malades sans SED cutané.

Cette cohorte de 537 patients a été suivie avec une médiane de 12 ans [7-20].

### 1. Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients présentant des SED cutanés au cours du suivi sont résumées dans le tableau 3.

Au total, 148 patients (27,5 %) ont présenté au maximum de suivi au moins une manifestation cutanée liée à la MC et authentifiée par l'expertise de leur dossier clinique.

Au cours du suivi, les malades du groupe SED avaient présenté un nombre plus élevé de poussés (médiane de 5 vs 2 ;  $p < 0,05$ ) et d'hospitalisations (médiane de 3 vs 2 ;  $p < 0,05$ ).

Une association significative entre la présence de SED cutanés et l'atteinte digestive haute de la MC était toujours retrouvée ; 47,9 % (n=69) dans le groupe SED vs 33,5 % (n=116) sans le groupe sans SED ( $p < 0,05$ ).

De même, la présence de localisations ano-périnéales au maximum de suivi était significativement plus fréquente chez les patients présentant des SED cutanés : 11,9 % (n=17) vs 5,9 % (n=23) ;  $p < 0,05$ .

**Tableau 3.** Comparaison du groupe SED cutanés au maximum de suivi au groupe témoin.

	<b>SED cutanés au maximum du suivi N=148</b>	<b>Groupe témoin Pas de SED cutané N=389</b>	
Nombre de poussées			
- Moyenne	6,0 *	4,0	<b>p&lt;0,05</b>
- Médiane	5 [4 – 7]	2 [1 – 4]	
Nombres d'hospitalisations			
- Moyenne	4,9	3,1	<b>p&lt;0,05</b>
- Médiane	3 [1 – 7]	2 [1 – 4]	
Localisation MC ddn			
- L1	27 (18,4 %)	90 (23,4 %)	
- L2	14 (9,5 %)	36 (9,4 %)	
- L3	106 (72,1 %)	259 (67,3 %)	
Localisation L4 ddn	69 (47,9 %) **	116 (33,5 %)	<b>p&lt;0,05</b>
LAP ddn	17 (11,5 %) ***	23 (5,9 %)	<b>p&lt;0,05</b>
Phénotype ddn			
- B1	67 (45,3 %)	159 (40,9 %)	
- B2	51 (34,5 %)	158 (40,6 %)	
- B3	30 (20,3 %)	72 (18,5 %)	
SED articulaires	78 (52,7 %) §	85 (21,8 %)	<b>p&lt;0,001</b>
SED ophtalmologiques	17 (11,5 %) §§	2 (0,5 %)	<b>p&lt;0,001</b>
SED hépatiques	2 (1,35 %)	2 (0,5 %)	

**ddn** : date aux dernières nouvelles

\* **Nombre moyen de poussées** : 6 dans le groupe SED cutanés contre 4 dans le groupe témoin ; p<0,05

\*\* **L4** : 47,9 % dans le groupe SED cutanés vs 33,5 % dans le groupe témoin; p<0,05

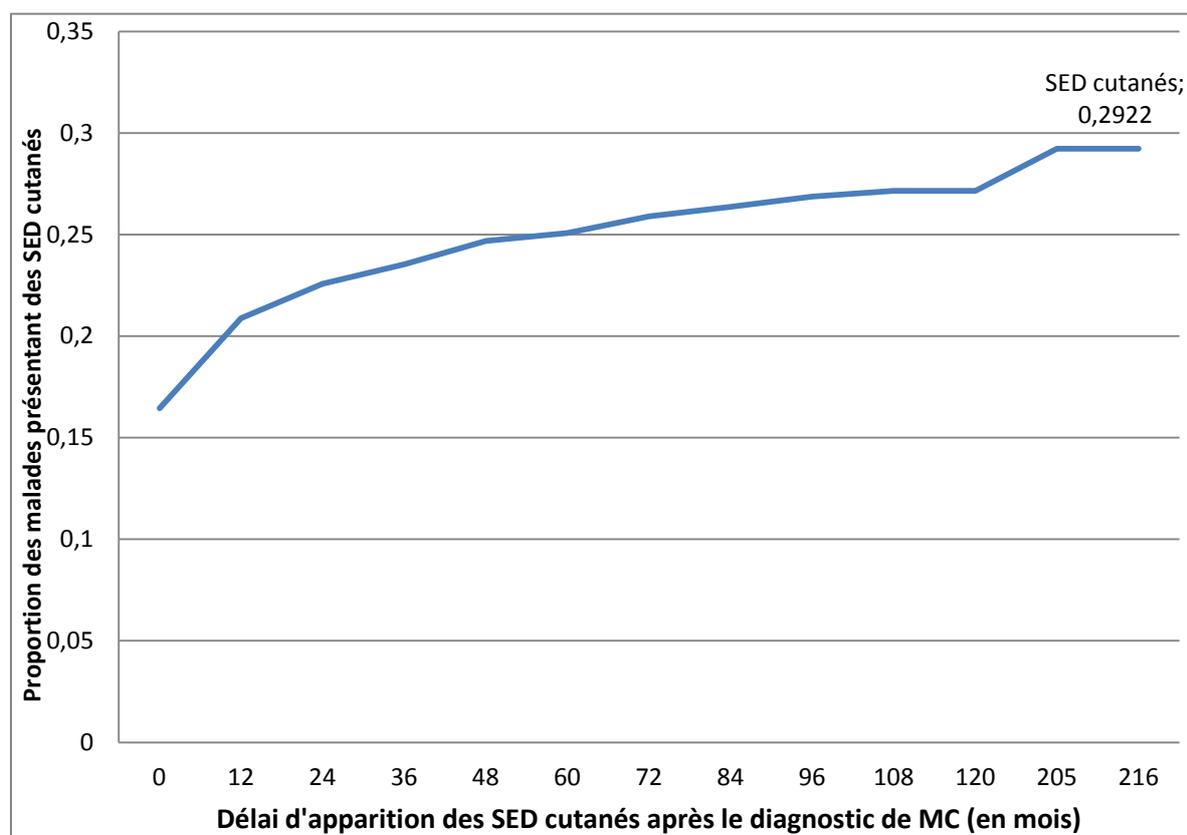
\*\*\* **LAP** : 11,5 % dans le groupe SED cutanés vs 5,9 % dans le groupe témoin ; p<0,05

§ **SED articulaires** : 52,7 % dans le groupe SED cutanés vs 21,8 % dans le groupe témoin ; p<0,001.

§§ **SED ophtalmologiques** : 11,5 % dans le groupe SED cutanés vs 0,5 % dans le groupe témoin ; p<0,001.

## 2. Description des SED cutanés au maximum de suivi

Dans le groupe des SED cutanés, nous avons comparé 3 sous-groupes au groupe témoin, indemne de SED cutané : AB, EN et AB+EN. Il s'agissait respectivement des sous-groupes de patients ayant présenté au cours du suivi un épisode d'aphtose buccale (n=85), un érythème noueux (n=34) ou l'association des deux (n=25). Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques de ces 3 sous-groupes sont décrites dans le tableau 4. Une atteinte du tractus gastro-intestinal supérieur est significativement plus fréquente dans le groupe AB concernant 61,2 % des malades contre 29,8 % des malades du groupe témoin ( $p < 0,001$ ). Le groupe EN était significativement associé à une localisation ano-périnéale de la MC ; 23,5 % des malades présentant un EN présentaient une LAP au cours du suivi vs 5,9 % dans le groupe témoin ( $p < 0,005$ ).



**Figure 6.** Probabilité cumulée de SED cutanés au cours du temps dans une cohorte en population générale de patients atteints de MC à début pédiatrique (n=537).

### 3. Autres signes extra-digestifs

Les patients avec des SED cutanés présentaient significativement plus de signes extra-digestifs associés (annexe n°2). Ainsi, 78 malades du groupe SED cutanés (52,7 %) avaient développé des SED articulaires (arthropathie périphérique ou axiale) vs 21,8 % (n=85) des patients sans SED cutané ( $p<0,001$ ). Sur le plan ophtalmologique, 17 malades du groupe SED cutanés (11,5 %) avaient développé une uvéite vs 2 malades (0,5 %) du groupe témoin ( $p<0,001$ ). Enfin, 2 malades du groupe SED cutanés (1,4 %) ont développé une atteinte hépatique sous la forme d'une cholangite sclérosante primitive (CSP) vs 2 patients dans le groupe témoin (0,5 %). Compte tenu d'un effectif trop faible de SED hépatiques, nous n'avons pas pu réaliser de test comparatif entre les 2 groupes.

**Tableau 4.** Comparaison des groupes AB, EN, AB+EN au groupe témoin, sur les paramètres au maximum de suivi.

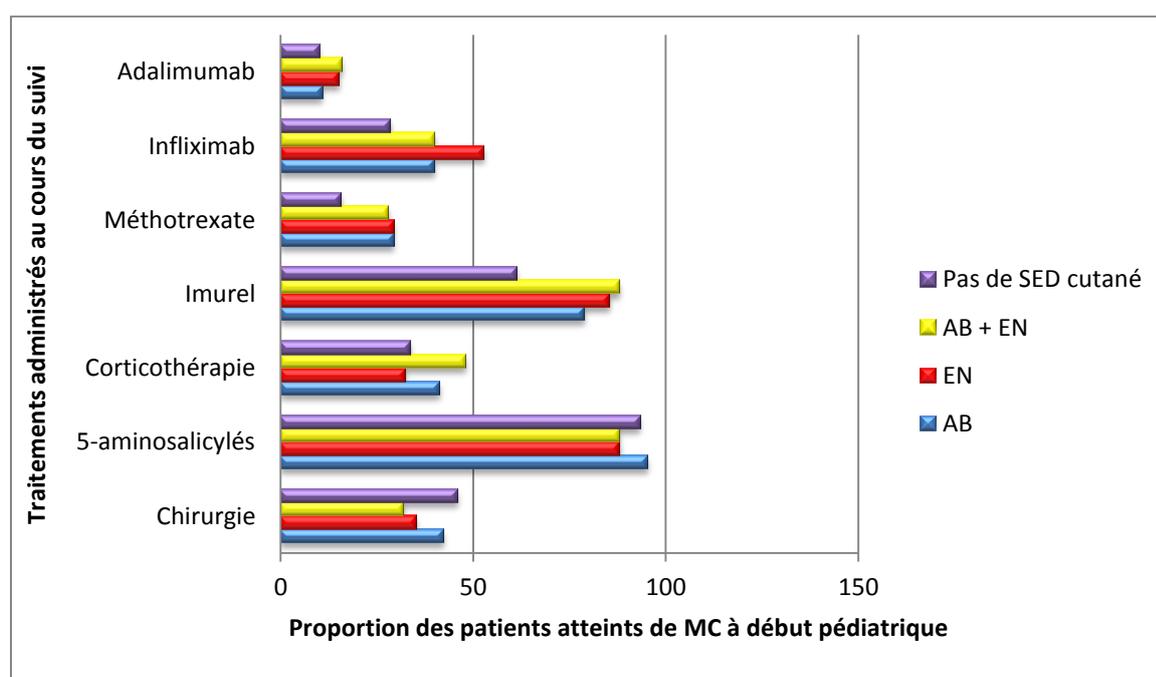
	<b>AB N=85</b>	<b>EN N=34</b>	<b>AB+EN N=25</b>	<b>Groupe témoin Pas de SED N=389</b>
Localisation MC				
- L1	19 (22,3 %)	3 (8,8 %)	4 (16,0 %)	90 (23,1 %)
- L2	8 (9,4 %)	4 (11,8 %)	2 (9,4 %)	36 (9,3 %)
- L3	57 (67,1 %)	27 (79,4 %)	19 (76,0 %)	259 (66,6 %)
Localisation L4	52 (61,2 %)*	8 (25,8 %)	9 (36,0 %)	116 (29,8 %)
LAP	6 (7,1 %)	8 (23,5 %)**	3 (12,0 %)	23 (5,9 %)
Phénotype				
- B1	40 (47,1 %)	15 (44,1 %)	11 (44,0 %)	159 (40,9 %)
- B2	24 (28,2 %)	14 (41,2 %)	11 (44,0 %)	158 (40,6 %)
- B3	21 (24,7 %)	5 (14,7 %)	3 (12,0 %)	72 (18,5 %)
Nombres de poussées	5,7	6,9	6,0	4,0
Nombres d'hospitalisations	4,2	5,9	5,8	3,1

\* **L4** : 61,2 % dans le groupe AB vs 29,8 % dans le groupe témoin ;  $p < 0,001$

\*\* **LAP** : 23,5 % dans le groupe EN vs 5,9 % dans le groupe témoin ;  $p = 0,0048$

#### 4. Caractéristiques des traitements reçus par les patients de la cohorte au cours du suivi

Nous avons comparé les traitements reçus par chacun des sous-groupes de population : AB, EN et AB+EN au groupe témoin (tableau 6). Les patients du groupe AB bénéficiaient plus souvent d'une nutrition artificielle : 56,5 % (n=48) vs 41,1 % (n=160) dans le groupe témoin,  $p < 0,05$ . Les traitements administrés à chaque sous-groupe sont détaillés dans la figure 9.



**Figure 7.** Traitements administrés dans chaque sous-groupe de malades présentant des SED cutanés au cours du suivi.

**Tableau 5.** Répartition des traitements reçus dans la cohorte pédiatrique de MC au cours du suivi.

	<b>SED cutanés au maximum du suivi N=148</b>	<b>Groupe témoin Pas de SED cutané N=389</b>	
Nutrition artificielle	75 (50,7 %)	160 (41,1 %)	<b>p&lt;0,05</b>
Nutrition entérale	47 (31,8 %)	86 (22,1 %)	<b>p&lt;0,05</b>
Nutrition parentérale	40 (27,0 %)	112 (28,8 %)	
5-aminosalicylés	137 (92,6 %)	363 (93,3 %)	
Corticothérapie systémique	59 (39,9 %)	131 (33,7 %)	<b>p&lt;0,05</b>
Immunosuppresseurs	120 (81,1 %)	239 (61,4 %)	<b>p&lt;0,05</b>
Azathioprine	120 (81,1 %)	238 (61,2 %)	<b>p&lt;0,05</b>
Méthotrexate	43 (29,1 %)	61 (15,7 %)	<b>p&lt;0,05</b>
Infliximab	63 (42,6 %)	111 (28,5 %)	<b>p&lt;0,05</b>
Adalimumab	19 (13,2 %)	39 (10,1 %)	
Anti-TNF $\alpha$	67 (46,5 %)	124 (32,1 %)	<b>p&lt;0,05</b>
Ciclosporine	1 (0,7 %)	2 (0,5 %)	
Traitement chirurgical	56 (37,8 %)	179 (46,0 %)	

Nut.artificielle: 50,7 % dans le groupe SED cutanés vs 41,1 % dans le groupe témoin ; p<0,05

Nut.entérale : 31,8 % dans le groupe SED cutanés vs 22,1 % dans le groupe témoin; p<0,05

Corticothérapie: 39,9 % dans le groupe SED cutanés vs 33,7 % dans le groupe témoin; p<0,05

Immunosuppresseurs: 81,1 % dans le groupe SED cutanés vs 61,4 % dans le groupe témoin; p<0,05

Azathioprine : 81,1 % dans le groupe SED cutanés vs 61,2 % dans le groupe témoin ; p<0,05

Méthotrexate : 29,1 % dans le groupe SED cutanés vs 15,7 % dans le groupe témoin ; p<0,05

Infliximab : 42,6 % dans le groupe SED cutanés vs 28,5 % dans le groupe témoin ; p<0,05

Anti-TNF alpha : 46,5 % dans le groupe SED cutanés vs 32,1 % dans le groupe témoin ; p<0,05

**Tableau 6.** Traitements reçus par les sous-groupes AB, EN et AB+EN au maximum du suivi.

	<b>AB N= 85</b>	<b>EN N=34</b>	<b>AB+EN N= 25</b>	<b>Groupe témoin Pas de SED N= 385</b>
<b>Nutrition artificielle</b>	48 (56,5 %)*	15 (44,1 %)	10 (40,0 %)	160 (41,1 %)
<b>Nutrition entérale</b>	28 (32,9 %)	9 (26,5 %)	10 (40,0 %)	86 (22,1 %)
<b>Nutrition parentérale</b>	25 (29,4 %)	9 (26,5 %)	4 (16,0 %)	112 (28,8 %)
<b>Immunosuppresseurs</b>	67 (79,8 %) <sup>Φ</sup>	29 (85,3 %) <sup>ΦΦ</sup>	22 (88,0 %) <sup>ΦΦΦ</sup>	237 (61,6 %)
<b>Anti-TNF α</b>	36 (42,9 %)	18 (52,9 %) <sup>*</sup>	12 (48,0 %)	123 (31,9 %)

\* **Nutrition artificielle** : 56,5 % dans le groupe AB vs 41,1 % dans le groupe témoin ;  
p<0,05

<sup>Φ</sup> **IS** : 79,8 % dans le groupe AB vs 61,6 % dans le groupe témoin ; p<0,05

<sup>ΦΦ</sup> **IS** : 85,3 % dans le groupe EN vs 61,6 % dans le groupe témoin ; p<0,05

<sup>ΦΦΦ</sup> **IS** : 88,0 % dans le groupe AB+EN vs 61,6 % dans le groupe témoin ; p<0,05

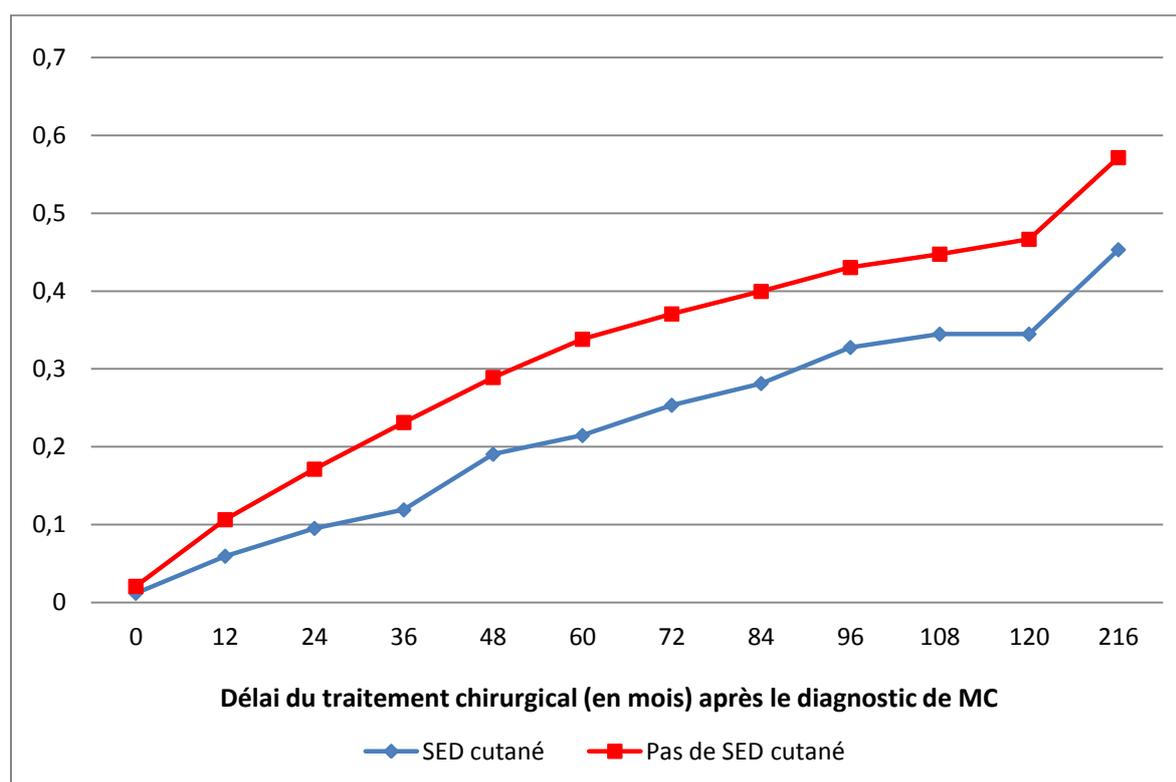
<sup>\*</sup> **Anti-TNF α** : 52,9 % dans le groupe EN vs 31,9 % dans le groupe témoin ; p<0,05

## 5. Facteurs prédictifs d'évolution péjorative

### a) Traitement chirurgical

Deux cent trente-cinq patients (43,7 %) incluant 56 malades (37,8 %) dans le groupe SED cutanés et 179 (46,0 %) dans le groupe témoin ont été opérés et ont cumulé un total de 278 résections intestinales au cours du suivi.

À 1, 2, 5, 10 et 18 ans après le diagnostic, la probabilité de résection intestinale était respectivement de 10,6 %, 17,1 %, 33,8 %, 46,7 % et 57,2 % dans le groupe témoin et de 5,9 %, 9,5 %, 21,5 %, 34,5 % et 45,3 % dans le groupe de malades présentant des SED cutanés (figure 8).



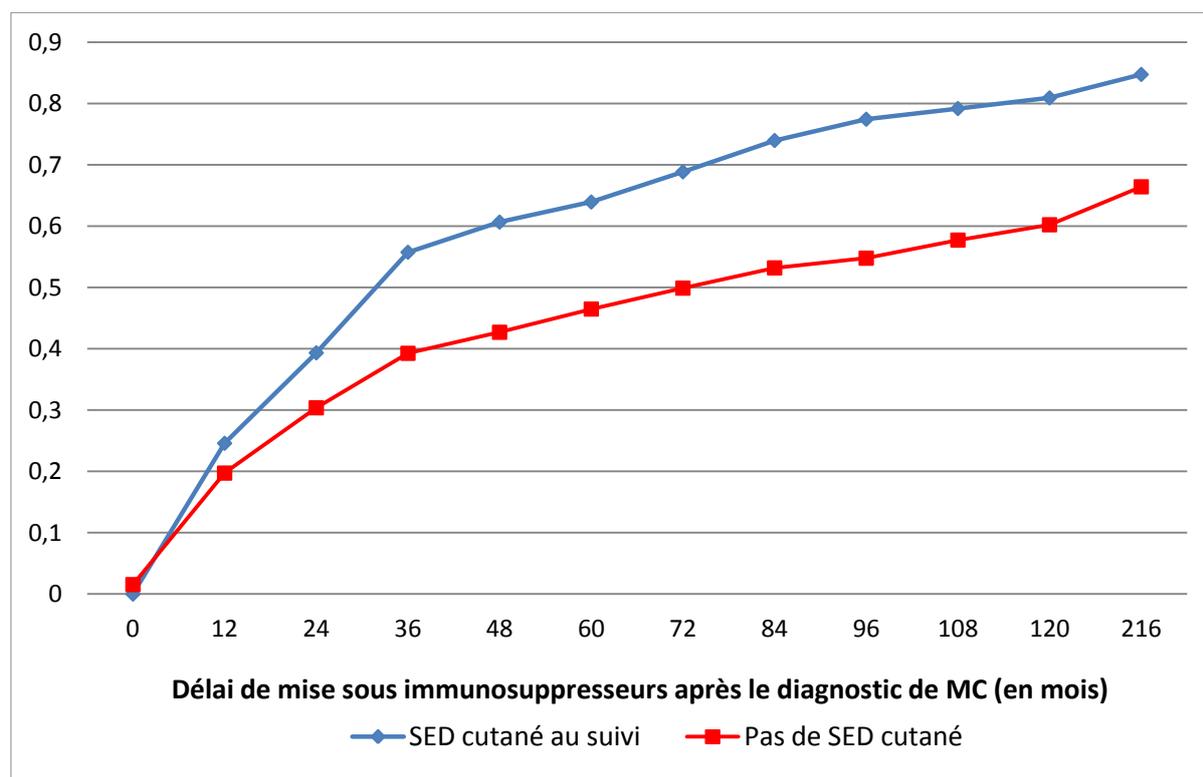
**Figure 8.** Probabilité cumulée de chirurgie au cours du temps dans le groupe SED cutanés (n=148) et dans le groupe témoin (n=389) dans une cohorte de patients atteints de MC à début pédiatrique ; p=0,069

## b) Traitement immunosuppresseurs

Un traitement par immunosuppresseurs (azathioprine ou méthotrexate) était significativement plus fréquemment instauré chez les patients présentant des SED cutanés : 81,1 % vs 61,4 % ( $p < 0,05$ ).

Un traitement par immunosuppresseurs était plus souvent administré : 79,8 % dans le groupe AB, 85,3 % dans le groupe EN et 88 % dans le groupe AB/EN, contre 61,6 % dans le groupe témoin ( $p < 0,05$ ).

Le risque cumulé de recevoir un traitement immunosuppresseur dans le groupe SED cutanés était de 24,6 %, 39,3 %, 63,9 %, 80,9 % et 84,7 % à respectivement 1, 2, 5, 10 et 18 ans, significativement plus fréquent ( $p < 0,05$ ) que dans le groupe témoin : 19,7 %, 30,4 %, 46,5 %, 60,2 % et 66,4 % aux mêmes périodes (figure 9).



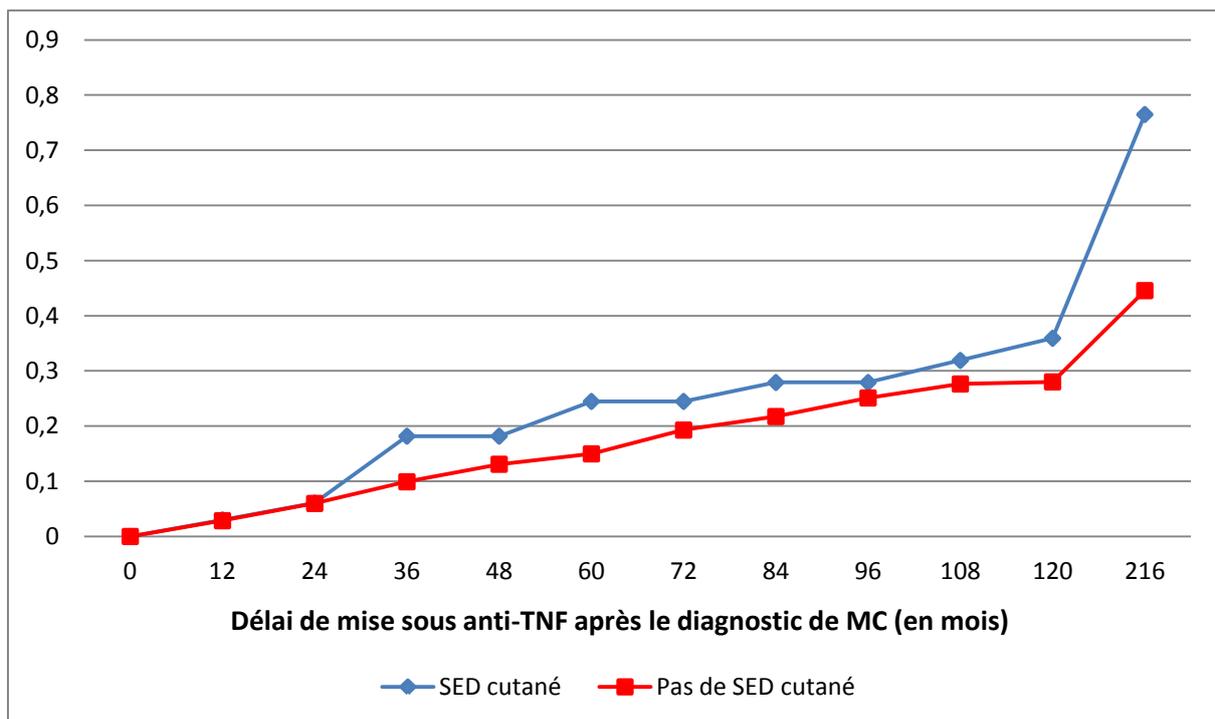
**Figure 9.** Probabilité cumulée de recevoir un traitement par immunosuppresseurs au cours du temps dans le groupe SED cutanés (n=148) et dans le groupe témoin (n=389) dans une cohorte en population générale de patients atteints de MC à début pédiatrique,  $p < 0,05$ .

### c) Traitement par anti-TNF alpha

Un traitement par anti-TNF alpha était plus souvent administré dans le groupe SED cutanés (46,5 % ; n=67) que dans le groupe témoin (32,1 % ; n=124),  $p < 0,05$ .

Les patients du groupe EN bénéficiaient plus fréquemment d'un traitement par anti-TNF alpha : 52,9 % (n=18) vs 31,9 % (n=125) dans le groupe témoin ( $p < 0,05$ ).

Le risque cumulé de recevoir un traitement par anti-TNF alpha dans le groupe SED cutanés était de 1,6 %, 3,3 %, 18,1 %, 34,8 %, 72,6 % à respectivement 1, 2, 5, 10 et 18 ans, significativement plus fréquent ( $p < 0,05$ ) que dans le groupe témoin : 2,8 %, 6,0 %, 15,0 %, 28,0 % et 44,6 % aux mêmes périodes (figure 7).



**Figure 10.** Probabilité cumulée de recevoir un traitement par anti-TNF  $\alpha$  au cours du temps dans le groupe SED cutanés (n=148) et dans le groupe témoin (n=389) dans une cohorte en population générale de patients atteints de MC à début pédiatrique,  $p < 0,005$ .

## IV. DISCUSSION

Dans cette étude menée sur une large cohorte en population générale de malades atteints de MC à début pédiatrique en population générale (n=537), l'incidence des SED cutanés était de 16,2 % et la prévalence de 27,6 % après une médiane de 12 ans de suivi.

### a) Description des SED cutanés

Dans notre étude, l'aphtose buccale (AB) était la lésion cutanée la plus fréquente, concernant 15,8 % (n=85). Parmi ces malades, 19 (22,4 %) avaient présenté une AB avant le diagnostic de MC. Le groupe de malades ayant présenté une AB (n=85) était majoritairement constitué de garçons et était significativement plus jeune. La prévalence de l'AB au cours de la MC est considérée par certains comme peu différente de celle notée dans la population générale, soit 5 % (32). Une prévalence de 20 à 30 % des cas de MC, comme déjà rapportée dans plusieurs études prospectives nous semble plus correspondre à la réalité (28,29).

Vavricka *et al.* suggèrent que l'AB serait corrélée à l'activité de la MC (33). Pour certains auteurs, l'AB n'est pas un signe extra-digestif mais correspondrait à une extension de l'atteinte digestive de la MC. Il s'agit du SED cutané le plus fréquent, décrit chez 10 à 39,7 % des adultes et 13,7 % des enfants atteints de MC (34,35).

Dans notre étude, la présence d'une AB était significativement associée à une atteinte digestive haute de la MC (L4) chez près des deux tiers des patients confirmant les résultats de Vavricka *et al.*

Sur le plan thérapeutique, les malades présentant une AB ont plus souvent bénéficié d'une nutrition artificielle, témoignant des difficultés d'alimentation, et d'un traitement par immunosuppresseurs témoignant aussi d'une association à une évolution plus péjorative de la maladie.

L'érythème noueux (EN) est la forme la plus fréquente des hypodermites aiguës. Dans notre étude, 6,3 % des patients (n=34) ont présenté un EN au cours du suivi. Parmi eux, près de la moitié (41,2 % ; n=14) avait développé un EN avant le diagnostic de MC.

Après l'AB, l'EN est le deuxième SED cutané le plus fréquent dans la MC et concerne 4 à 15 % des adultes atteints de MC (30,36,37). Nos résultats sont quasiment identiques à ceux rapportés par Jose *et al.* qui retrouvaient dans une cohorte de 1649 enfants suivis dans un centre de référence aux USA, que 5,4 % d'entre eux avaient présenté un EN au cours du suivi (16).

Dans le groupe de malades ayant présenté un EN (n=34), il existait une prédominance féminine (sex ratio F/H=1,8) comparable aux données de la littérature (38). Cette tendance était également confirmée dans des séries adultes où l'EN était rapporté comme affectant 3 à 6 fois plus souvent les femmes (36,39,40).

La présence d'un EN au cours du suivi était plus souvent associée à une localisation ano-périnéale de la MC, à une localisation étendue iléo-colique L3 et la mise en place d'un traitement par immunosuppresseurs et/ou anti-TNF alpha, signant comme pour l'AB une association possible à une évolution plus agressive de la maladie. L'association d'un EN à une localisation iléo-colique de la MC a été décrite à plusieurs reprises dans la littérature (29,41).

Le pyoderma gangrenosum (PG) représente la forme ulcérative des dermatoses neutrophiliques. Dans notre étude, 1,3 % (n=7) des patients ont présenté un PG, essentiellement des filles. Parmi eux, 1 seul cas précédait le diagnostic de MC. Dans la littérature, il n'existe pas de données épidémiologiques concernant la prévalence du PG dans les MC pédiatriques (42). Dans notre cohorte pédiatrique, la prévalence du PG est comparable à celle chez l'adulte, rapportée à 1,3 % dans 2 études (43,44). Il est plus fréquemment associé à la RCH et la majorité des PG dans la MC sont associés à une localisation colique (45,46).

Dans notre étude, 4,7 % (n=25) des patients présentaient l'association d'une AB et d'un EN : 11 garçons et 14 filles d'âge médian au diagnostic de 13 ans [11,6 – 14,3]. Des LAP étaient significativement plus fréquentes chez ces malades et 88 % de ces patients ont reçu un traitement par IS au cours du suivi contre 61,6 % des malades sans SED cutané.

Les manifestations extra-intestinales de MC incluent principalement les complications musculo-squelettiques, dermatologiques, oculaires et hépato-biliaires. Selon les études,  $\frac{1}{4}$  à  $\frac{1}{2}$  des adultes atteints de MC présentent des SED au cours du suivi (47,48). Dans une étude réalisée par Dotson *et al.*, concernant 1009 enfants suivis dans un centre de référence dont le diagnostic de MICI a été porté avant l'âge de 16 ans, 28,2 % d'entre eux ont présenté au moins un signe extra-digestif au cours de leur suivi. Dans cette étude, la prévalence de l'AB et de l'EN dans la MC pédiatrique était respectivement de 9,9 % et de 3,6 % (49).

Dans notre étude, les SED articulaires, ophtalmologiques et hépatiques concernaient respectivement 30,3 %, 3,5 % et 0,7 % de la population étudiée. Les malades présentant des SED cutanés ont développé significativement plus de SED articulaires et ophtalmologiques.

Dans la littérature, on note une grande variabilité concernant la prévalence des SED dans les MICI. Les comparaisons avec les études antérieures sont difficiles compte tenu des différences démographiques des populations étudiées et des méthodes de recueil utilisées. En effet, Monsen *et al.* ont exclu l'aphtose buccale et l'épisclérite des SED, tandis que Bernstein *et al.* ont exclu les atteintes articulaires (44,50). Dans une étude réalisée chez 184 enfants atteints de MICI, Stawarski *et al.* ont montré que 80 % des malades atteints de MC avaient présenté au moins un SED au cours du suivi (51).

#### **b) Facteurs prédictifs de sévérité**

Notre étude suggère que les malades présentant un SED cutané au cours du suivi seraient plus à risque de développer une MC agressive.

En effet, les malades avec une AB seule, ou associée à un EN, étaient plus jeunes au diagnostic. Dans une étude réalisée sur la même cohorte pédiatrique, Boualit *et al.* ont montré qu'un âge inférieur à 14 ans au diagnostic de MC est un facteur prédictif de gravité avec un risque significativement plus élevé de résection intestinale et de mise sous IS et/ou anti-TNF alpha (9). De plus, nous avons montré dans cette étude que la présence d'une AB était associée à une localisation L4 de la MC. Or, la localisation L4 a été précédemment décrite dans des séries adultes et pédiatriques comme étant un marqueur d'extension de la maladie, signant une

évolution péjorative de la MC (52,53). Dans notre travail, la présence d'un EN était associée à des localisations ano-périnéales. Or, les LAP représentent également un facteur prédictif de MC sévère (54).

Dans notre étude, après une médiane de 12 ans de suivi, les patients ayant présenté un SED cutané avaient été plus souvent hospitalisés pour des poussées de leur MC que les patients sans SED cutané. Plusieurs études ont objectivé que les hospitalisations itératives sont des marqueurs de MC sévère (55–57).

Sur le plan thérapeutique, un traitement par immunosuppresseurs a été instauré plus tôt et plus souvent chez les malades présentant des SED cutanés (AB, EN et AB+EN). Le risque cumulé de recevoir un traitement immunosuppresseur dans le groupe SED cutanés était significativement plus fréquent ( $p < 0,05$ ) que dans le groupe témoin. De même, les malades présentant un EN avaient plus souvent bénéficié d'un traitement par anti-TNF alpha.

Dans notre étude, le pourcentage de patients sous IS était similaire à celui observé dans l'étude de Vernier *et al.* mais davantage de malades ont bénéficié d'un traitement par infliximab (32,4 % vs 24 %) (7). Cette différence significative avant tout liée à un suivi plus long (12 ans dans notre étude vs 7 ans), correspond à un nombre plus important de prescriptions d'infliximab, mis sur le marché en 2001 chez l'enfant en France.

Les patients présentant des SED cutanés au cours du suivi ont été moins opérés que ceux sans SED cutané. Cette différence peut s'expliquer par une prédominance de localisations L4 chez les patients présentant un SED cutané et plus particulièrement une AB, signant une maladie plus extensive. Dans ces cas, la résection intestinale n'est pas une alternative thérapeutique raisonnable. En effet, nous avons précédemment montré que l'atteinte L4 était « protecteur » de résection intestinale (première comme ultérieure ; Vernier et Boualit) du fait d'un indicateur de localisation souvent extensive de la maladie ; la chirurgie n'étant pas le traitement de choix dans ce cas. D'autre part, nous avons observé que les malades du groupe SED cutané étaient davantage traités par anti-TNF alpha que les malades sans SED cutané. Or, plusieurs études ont montré une diminution du recours à la chirurgie chez les malades traités par infliximab (38,58). Une étude britannique, concernant l'évolution des traitements médicaux et des taux de résections intestinales sur la période de

1986 à 2003, a constaté une baisse sensible de la proportion des patients nécessitant une chirurgie intestinale dans les cinq ans qui ont suivi le diagnostic de MC : 59 % des patients diagnostiqués entre 1986 et 1991 ont subi une résection intestinale, 5 ans après le diagnostic alors que chez les patients diagnostiqués entre 1992-1997 et 1998-2003, 37 % et 35 % des malades avaient été opérés dans les cinq ans suivant le diagnostic (59).

L'évaluation de l'activité de la MC se fait grâce à des scores cliniques, biologiques et endoscopiques. Jusqu'en 2000, la mesure de l'activité clinique de la MC a guidé l'escalade progressive des traitements selon le degré de sévérité de la maladie (stratégie STEP-UP). Actuellement, le concept de rémission profonde (rémission clinique et endoscopique) devient l'objectif thérapeutique puisqu'il pourrait limiter l'évolutivité et améliorer le pronostic de la MC. Cet objectif de rémission profonde nous pousse vers des stratégies d'emblée plus agressives (TOP-DOWN). Il n'existe pas de score de gravité dans la MC. Il est donc essentiel de déterminer les facteurs de risques évolutifs péjoratifs vers une maladie invalidante afin de limiter l'utilisation des immunosuppresseurs et des anti-TNF alpha à une population ciblée (60) .

Plusieurs études rétrospectives ont évalué les facteurs cliniques qui pourraient prédire l'évolution agressive de la MC (54,55,61–63). Chez l'adulte, deux études, l'une française réalisée par Beaugerie *et al.*, et l'autre belge, menée par Loly *et al.*, ont étudié les paramètres au diagnostic associés à une évolution défavorable de la MC. Beaugerie *et al.* ont définis la notion de MC compliquée chez l'adulte dès la présence d'au moins un critère parmi les suivants :

- $\geq 2$  poussées nécessitant l'instauration d'une corticothérapie systémique
- corticodépendance
- hospitalisations itératives pour la prise en charge de poussées de MC
- recours aux immunosuppresseurs
- résection intestinale
- chirurgie périnéale

À partir de cette définition, les auteurs ont défini que l'âge <40 ans au diagnostic de MC, la présence de localisations ano-périnéales, et l'instauration d'une corticothérapie systémique dès la première poussée étaient des facteurs indépendants prédictifs de maladie invalidante au cours des cinq premières années

suivant le diagnostic (61). Loly *et al.* ont repris les critères définis par Beaugerie et ont également identifié la localisation iléo-colique au diagnostic (L3) comme facteur prédictif d'évolution péjorative (55). Ces deux études ont été réalisées dans des centres de référence de MICI, ce qui engendre d'inévitables biais de sélection.

Chez l'enfant, Savoye *et al.* ont défini des facteurs prédictifs de gravité dans les MC à début pédiatrique. En effet, ils ont pris en compte les spécificités des MC de l'enfant pour définir une MC compliquée : retard staturo-pondéral >2 DS et soit une résection intestinale soit au moins 2 chirurgies péri-anales dans les 5 ans suivant le diagnostic. À partir de ces critères, les auteurs ont déterminé qu'un âge <14 ans, un phénotype B2 ou B3 et un retard de croissance au diagnostic sont 3 paramètres prédictifs d'évolution défavorable (64). En appliquant la définition de MC compliquée selon les critères de Loly *et al.*, les facteurs prédictifs d'évolution péjorative sont : le phénotype B2 ou B3, la localisation L4 au diagnostic et la présence de SED.

Notre étude a mis en évidence que les malades présentant des SED cutanés sont significativement plus jeunes au diagnostic, et ont bénéficié davantage de traitements par IS et/ou anti-TNF alpha. En particulier, l'AB était liée à un risque plus élevé de localisation L4 et à une nutrition artificielle. L'EN était quant à lui associé plus fréquemment à des localisations ano-périnéales et à un traitement par anti-TNF alpha.

## LIMITES ET PERSPECTIVES

Cette étude, réalisée en population générale sur une large cohorte de patients atteints de MC à début pédiatrique, suivie pendant 12 ans, confère à notre travail une puissance importante et évite les biais de recrutement qu'imposerait un groupe de malades sélectionnés dans un centre de référence. En effet, cette cohorte est issue du Registre EPIMAD, plus importante étude épidémiologique en population générale dans le monde couvrant une large zone géographique (9,3 % de la population française). La force de cette étude spécifique dermatologique réside dans la pertinence des résultats puisque toutes les données cliniques dermatologiques signalées dans cette cohorte ont été vérifiées et validées à partir des dossiers

médicaux de chaque patient par un unique investigateur. De nombreuses études dans la littérature ont étudié les signes extra-digestifs dans leur globalité. Il paraît cependant plus instructif d'étudier chaque SED séparément afin de déterminer leur impact sur l'évolution de la maladie.

En analyse univariée, nous avons mis en évidence que les SED cutanés étaient associés à un risque plus élevé de traitement par IS ou par anti-TNF alpha, de LAP et de L4 et que ces patients étaient plus souvent hospitalisés par rapport aux malades sans SED cutané. Notre étude suggère que la présence de SED cutanés au diagnostic est prédictive d'une MC plus sévère. Néanmoins, en l'absence de score prédictif d'évolution péjorative bien établi, nous ne pouvons pas affirmer ces résultats, par manque de puissance. Nous n'avons pas réalisé d'analyse multivariée, réalisée au préalable dans d'autres travaux issus de la même cohorte pédiatrique (7,9).

Les limites de notre étude sont le recueil rétrospectif des données, d'une part. D'autre part, nous n'avons pas étudié l'impact des SED cutanés sur la croissance alors même que le retard staturo-pondéral est un facteur prédictif d'évolution défavorable selon Savoye *et al.* (64).

Il est aussi important de souligner que les anti-TNF alpha ont été mis sur le marché à partir de 2001, ce qui a donné peu de chance aux patients de cette cohorte pédiatrique (diagnostiqués entre 1988 et 2004) d'avoir reçu ce traitement. D'autres études seront donc nécessaires pour déterminer l'impact des anti-TNF alpha dans l'évolution des SED cutanés.

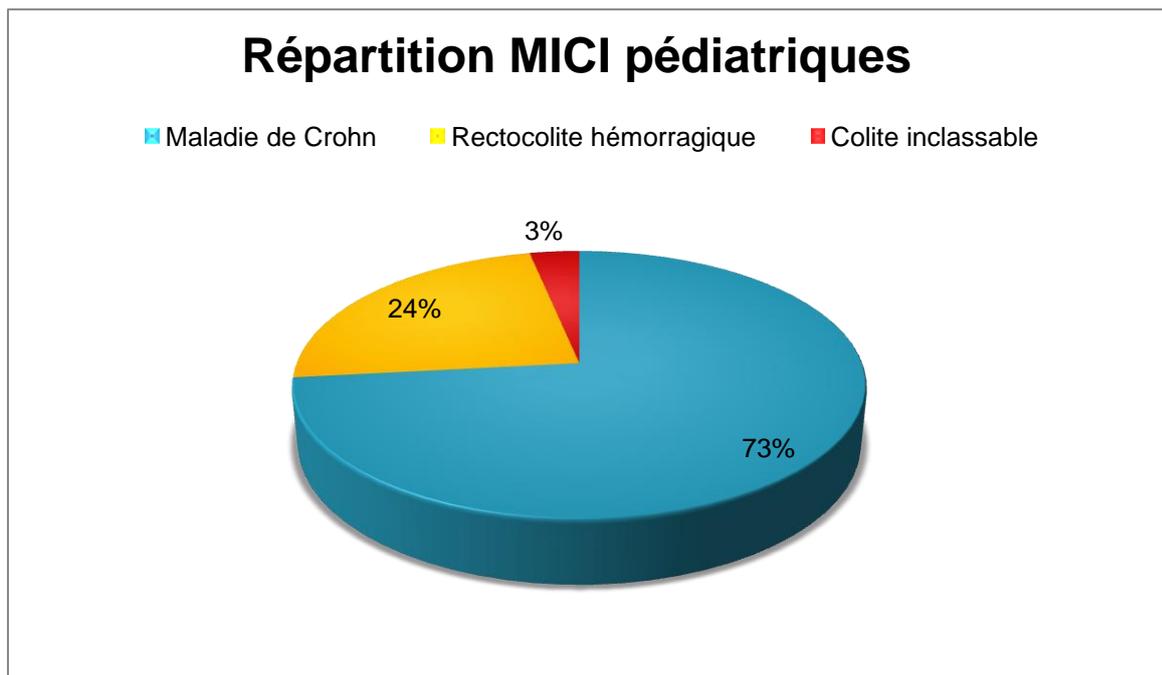
## V. CONCLUSION

Dans cette cohorte en population générale suivie pendant une médiane de 12 ans, de patients ayant débuté leur maladie de Crohn à l'âge pédiatrique, nous avons montré que la prévalence des signes extra-digestifs cutanés était de 28 %. Nous avons trouvé que dans 7 % de ces cas, les signes cutanés précédaient les premiers symptômes digestifs. Le dermatologue se place donc en première ligne pour orienter ces patients rapidement vers un gastro-entérologue. En analyse univariée, nous avons montré que les SED cutanés étaient associés à un risque plus élevé d'atteinte ano-périnéale, d'atteinte digestive haute et de traitement IS et/ou anti-TNF alpha. De même ces jeunes patients étaient plus souvent hospitalisés par rapport aux malades sans SED cutané. Ces résultats suggèrent que la présence de SED cutanés au diagnostic pourrait être prédictive d'une MC plus sévère. Néanmoins, en l'absence de score prédictif d'évolution péjorative bien établi, nous ne pouvons pas affirmer ces résultats.

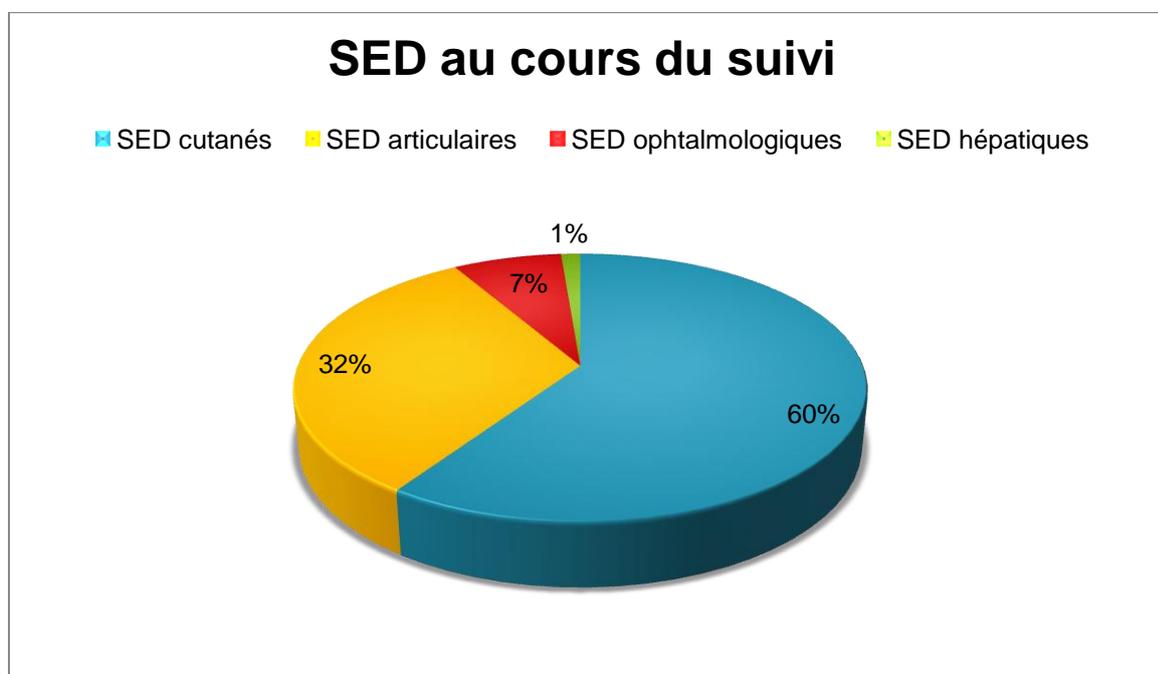
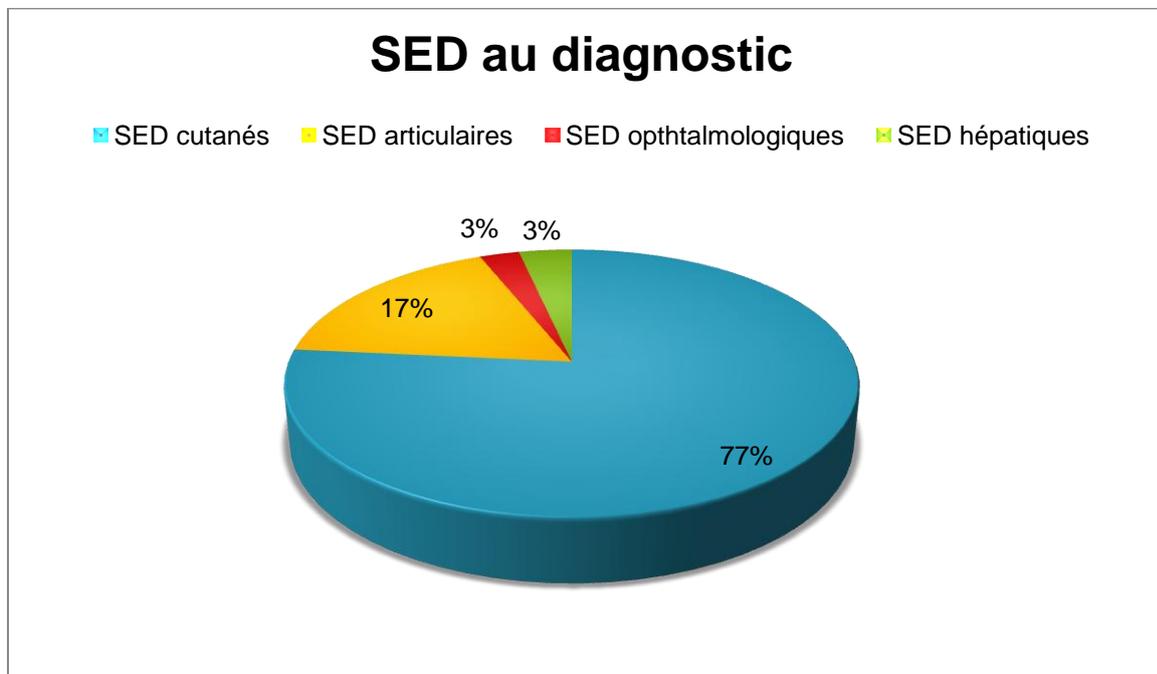
Une étroite collaboration entre les gastro-entérologues et les dermatologues est de ce fait essentielle pour l'optimisation de la prise en charge thérapeutique de ces jeunes malades.

## VI. ANNEXES

### Annexe 1.



**Annexe 2.** Répartition des SED cutanés, articulaires, ophtalmologiques et hépatiques chez les patients présentant des SED cutanés au diagnostic et au cours du suivi.



Annexe 3.

<b>REGISTRE EPIMAD</b>  --oOo--  <b>Manifestations dermatologiques des MICI à début pédiatrique Point 2008</b>
--

Questionnaire

NUMENREG : /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

NUMGAST : /\_/\_/\_/\_/\_/

NUMGAST SUIVI : /\_/\_/\_/\_/\_/

Date de naissance : /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

Sexe : M  F

---

• Diagnostic : /\_/\_/

Date des dernières nouvelles 1: /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

Date de recueil des données : /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

Date des dernières nouvelles 2 : /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

Décès : OUI  - NON   
/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

Date du décès :

Si oui,

1 – Décès lié à la MICI

2 – autre /\_/\_/

Si autre, précisez : .....

• Contact du Médecin Généraliste : OUI  - NON

• Contact du patient : OUI  - NON

• Type de MICI : /\_/\_/

1– Maladie de Crohn

2– RCH

**INFORMATIONS GÉNÉRALES**

Âge au diagnostic de la MICI :..... ans

Sexe : M

F

Poids :.....kg

Taille.....cm

IMC.....kg/m<sup>2</sup>

• **Consommation Tabagique:**

1 – fumeur

Si 1, année de début : /\_/\_/\_/\_/\_/

2 – non fumeur

**ATCD personnels médico-chirurgicaux**

Date

Nature

-.....

.....

-.....

.....

-.....

.....

-.....

.....

-.....

.....

**ATCD familiaux au 1<sup>er</sup> degré**

**Ne mentionner que** les antécédents correspondant à des pathologies inflammatoires ou auto-immunes (diabète de type 1, thyroïdite AI, psoriasis...)

Nature de l'affection :

Lien de parenté

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....



## TOPOGRAPHIE DES LÉSIONS INTESTINALES ET EXTRA-INTESTINALES

### • Localisation aux dernières nouvelles (année /\_/\_/\_/\_/\_/)

- Digestif haut /\_/\_/
- œsophage /\_/\_/
  - estomac /\_/\_/
- Duodénum /\_/\_/
- Jéjunum /\_/\_/
- Iléon /\_/\_/
- Côlon droit /\_/\_/
- Côlon transverse /\_/\_/
- Côlon gauche /\_/\_/
- Rectum /\_/\_/
- Atteinte anopérinéale /\_/\_/
- fistule /\_/\_/
  - fissure /\_/\_/
  - abcès /\_/\_/
- Signes extra-digestifs /\_/\_/
- articulaires /\_/\_/ **Non=0 – Axial=1 – Périphérique=2**
  - oculaires /\_/\_/
  - cutanés /\_/\_/ **Non=0-E. noueux=1-Aphtose=2-Autre=3**
  - hépatiques (CSP) /\_/\_/

### • Phénotype de la Maladie de Crohn : /\_/\_/

- 1- Non sténosant, non pénétrant
- 2- Sténosant
- 3- Pénétrant

Si modification de type, année de changement /\_/\_/\_/\_/\_/

**Depuis les dernières nouvelles :**

- **Durée totale de suivis (mois) :** /\_\_/\_\_/\_\_
- **Nombre total de poussées :** /\_\_/\_\_/
- **Nombre total d'hospitalisations :** /\_\_/\_\_/
- nombre d'hospitalisations en rapport avec une poussée /\_\_/\_\_/
- nombre d'hospitalisations en rapport avec un autre problème /\_\_/\_\_/
- **Maladies associées** /\_\_/
- 1- auto-immune : précisez.....
- 2- autres : précisez.....
- 0- aucune

<b>CHRONOLOGIE DES TRAITEMENTS</b>
------------------------------------

**TRAITEMENTS (le patient a-t-il reçu au moins 1 fois l'un ou plusieurs des traitements suivants ?) :**

**1) Immunosuppresseurs : OUI  - NON**

Type d'immunosuppresseurs /\_\_/

- 1- Imurel
- 2- MTX
- 3- Cyclosporine
- 4- 5ASA/6MP

Date de prescription : /\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/

Date d'arrêt : /\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/

Durée cumulée (mois) /\_\_/\_\_/

**2) Corticothérapie par voie générale : OUI  - NON**

Date de prescription : /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

Date d'arrêt : /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

Durée cumulée (mois) /\_/\_/\_/

**3) Biothérapies : OUI  - NON**

Type de biothérapies /\_/\_/

- 1- Infliximab
- 2- Adalimumab
- 3- Autres

Date de prescription : /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

Nombre d'injections /\_/\_/

Date d'arrêt : /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

Durée cumulée (mois) /\_/\_/\_/

**4) Nutrition : OUI  - NON**

Type de nutrition /\_/\_/

- 1- Orale
- 2- Entérale
- 3- Parentérale

Date de prescription : /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

Date d'arrêt : /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

**5) Chirurgie** : OUI  - NON

En utilisant le codage ci-joint, remplir le tableau ci-dessous :

Type	Dates	Codage
		1- Iléocoléctomie
		2- Résection colique partielle
		3- Résection colique subtotale
		4- Résection colique totale
		5- Stricuroplastie
		6- Résection du grêle
		7- Chirurgie périnéale
		0- Stomie définitive

• **TRAITEMENTS ACTUELS (aux dernières nouvelles)**

- Salazopyrine ou 5ASA            oui  - non
- Corticoïdes (voie locale)        oui  - non
- Corticoïdes (voie générale)    oui  - non
- Imurel ou 6MP                    oui  - non
- Méthotrexate                      oui  - non
- Ciclosporine                      oui  - non
- Infliximab                         oui  - non
- Humira                              oui  - non
- Autre Anti TNFα                  oui  - non  Précisez.....
- Nutrition parentérale            oui  - non
- Nutrition entérale                oui  - non
- Aucun traitement                oui  - non
- Autre                                oui  - non  Précisez.....

## VII. ABRÉVIATIONS

AB : aphtose buccale

CI : colite inclassable

CSP : cholangite sclérosante primitive

DDN : date des dernières nouvelles

EN : érythème noueux

IFX : infliximab

IS : immunosuppresseurs

MC : maladie de Crohn

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MTX : méthotrexate

LAP : localisation ano-périnéale

PG : pyoderma gangrenosum

RCH : rectocolite hémorragique

SED : signes extra-digestifs

## VIII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, Cominelli F. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann. Intern. Med.* 2005;143(12):895-904.
2. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1785-1794.
3. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver.* 2013;45(2):89-94.
4. Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL, Marti R, Nuttens MC, Votte A, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut.* 1994;35(10):1433-1438.
5. Guariso G, Gasparetto M, Visonà Dalla Pozza L, D'Inca R, Zancan L, Sturniolo G, et al. Inflammatory bowel disease developing in paediatric and adult age. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010;51(6):698-707.
6. Turunen P, Kolho K-L, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Ashorn M. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987-2003. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006;12(8):677-683.
7. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1106-1113.
8. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugierie L, Girardet J-P, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010;16(6):953-961.
9. Boualit M, Salleron J, Turck D, Fumery M, Savoye G, Dupas J-L, et al. Long-term outcome after first intestinal resection in pediatric-onset Crohn's disease: a population-based study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013;19(1):7-14.
10. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, et al. Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2010;105(8):1893-1900.
11. Timani S, Mutasim DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin. Dermatol.* 2008;26(3):265-273.
12. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann. Med.* 2010;42(2):97-114.
13. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol. Wjg.* 2006;12(30):4819-4831.

14. Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1994;19(1):7-21.
15. Danzi JT. Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. *Arch. Intern. Med.* 1988;148(2):297-302.
16. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009;15(1):63-8.
17. Insee - RP 1999 - Nord « Population totale par sexe et âge » [Internet]. Disponible sur : <http://www.recensement-1999.insee.fr/>, consulté le 21/04/2013.
18. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas J-L, Merle V, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;33(10):1133-1142.
19. Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut.* 2004;53(6):843-848.
20. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005;41(1):49-55.
21. Registre des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif-EPIMAD «Méthodes» [Internet]. Disponible sur : <http://www3.univ-lille2.fr/epiweb/travaux/epimad/methodes.htm>, consulté le 21/04/2013.
22. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-753.
23. Levine JB, Lukawski-Trubish D. Extraintestinal considerations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1995;24(3):633-646.
24. Deregnaucourt D, Buche S, Coopman S, Basraoui D, Turck D, Delaporte E. [Pyoderma gangrenosum with lung involvement treated with infliximab]. *Ann. Dermatol. Vénérologie.* 2013;140(5):363-366.
25. Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2002;3(3):149-158.
26. Piette F, Colombel JF, Delaporte E. [Skin manifestations of inflammatory diseases of the gastrointestinal tract]. *Ann. Dermatol. Vénérologie.* 1992;119(4):297-306.
27. Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet.* 1998;351(9102):581-585.
28. Delaporte E, Piette F. Peau et affections du tube digestif. *Emc - Dermatol.* 2007;2(2):1-13.

29. Piette F, Colombel JF, Delaporte E. [Skin manifestations of inflammatory diseases of the gastrointestinal tract]. *Ann. Dermatol. Vénérologie*. 1992;119(4):297-306.
30. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol*. 2001;96(4):1116-1122.
31. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2005;53(2):273-283.
32. Elsevier « Aphtes et Maladie de Behçet » [Internet]. Disponible sur : <http://www.belbachadental.com/upload/pdf/paro/aphtes-et-maladie-de-becet.pdf>, consulté le 02/06/2013.
33. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am. J. Gastroenterol*. 2011;106(1):110-119.
34. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am. J. Gastroenterol*. 2011;106(1):110-119.
35. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2009;15(1):63-8.
36. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J. Clin. Gastroenterol*. 1996;23(1):29-34.
37. Yüksel I, Başar O, Ataseven H, Ertuğrul I, Arhan M, Ibiş M, et al. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2009;15(4):546-550.
38. Gupta N, Cohen SA, Bostrom AG, Kirschner BS, Baldassano RN, Winter HS, et al. Risk Factors for Initial Surgery in Pediatric Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1069-1077.
39. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie L, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(5):281-293.
40. Ghevariya V, Singhal S, Anand S. The skin: a mirror to the gut. *Int. J. Colorectal Dis*. 2013.
41. Schorr-Lesnack B, Brandt LJ. Selected rheumatologic and dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol*. 1988;83(3):216-223.
42. Martín de Carpi J, Chávez Caraza K, Vicente Villa MA, González Enseñat MA, Vilar Escrigas P, Vila Miravet V, et al. [Skin manifestations of pediatric inflammatory bowel disease]. *An. Pediatria Barc. Spain* 2003. 2009;70(6):570-577.

43. Polcz M, Gu J, Florin T. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease: the experience at Mater Health Services' Adult Hospital 1998-2009. *J. Crohns Colitis*. 2011;5(2):148-151.
44. Monsén U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am. J. Gastroenterol*. 1990;85(6):711-716.
45. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie L, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(5):281-293.
46. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad. Med. J*. 2005;81(959):580-585.
47. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrì F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol. Wjg*. 2005;11(46):7227-7236.
48. Huang BL, Chandra S, Shih DQ. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Front. Physiol*. 2012;3:13.
49. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2010;51(2):140-145.
50. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol*. 2001;96(4):1116-1122.
51. Stawarski A, Iwańczak B, Krzesiek E, Iwańczak F. [Intestinal complications and extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease]. *Pol. Merkur. Lek. Organ Pol. Towar. Lek*. 2006;20(115):22-25.
52. Besnard M, Jaby O, Mougnot JF, Ferkdadji L, Debrun A, Faure C, et al. Postoperative outcome of Crohn's disease in 30 children. *Gut*. 1998;43(5):634-638.
53. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Ambergen T, Odes S, Riis L, et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut*. 2006;55(8):1124-1130.
54. Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, et al. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J. Gastroenterol. Wjg*. 2009;15(28):3504-3510.
55. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol*. 2008;43(8):948-954.
56. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, Almeida S. Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the vienna classification and clinical activity. *Inflamm. Bowel Dis*. 2001;7(4):306-313.
57. Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ, Alsahli M, Bailen L, Banks P, et al. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am. J. Gastroenterol*. 2003;98(12):2712-2718.

58. Leombruno JP, Nguyen GC, Grootendorst P, Juurlink D, Einarson T. Hospitalization and surgical rates in patients with Crohn's disease treated with infliximab: a matched analysis. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2011;20(8):838-848.
59. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GAO, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut.* 2010;59(9):1200-1206.
60. Cregg « Évaluation de l'activité des Maladies de Crohn » [Internet]. Disponible sur : [http://www.cregg.org/site/documents/tinymce-00010-fiche\\_08.pdf](http://www.cregg.org/site/documents/tinymce-00010-fiche_08.pdf), consulté le 20/05/2013.
61. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J-P, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2006;130(3):650-656.
62. Blonski W, Buchner AM, Lichtenstein GR. Clinical predictors of aggressive/disabling disease: ulcerative colitis and crohn disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2012;41(2):443-462.
63. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2002;8(4):244-250.
64. Savoye G, Salleron J, Gower-Rousseau C, Dupas J-L, Vernier-Massouille G, Fumery M, et al. Clinical predictors at diagnosis of disabling pediatric Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012;18(11):2072-2078.

