

# LES MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN CHEZ L'ENFANT

## EXTRAIESTINAL MANIFESTATIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN CHILDREN

L.GARGOURI<sup>1,3</sup>, S.HADJHAMIDA<sup>1,3</sup>, I.MEJDOUB<sup>1,3</sup>, L.CHTOUROU<sup>2,3</sup>, B.MAALEJ<sup>1,3</sup>, F.SAFI<sup>1,3</sup>, M.WALI<sup>1,3</sup>, L.MNIF<sup>2,3</sup>, A.AMOURI<sup>2,3</sup>, N.TAHRI<sup>2,3</sup>, A.MAHFOUDH<sup>1,3</sup>

1 : Service de Pédiatrie, Urgences et de Réanimation pédiatriques. CHU Hédi Chaker. Sfax.

2 : Service de gastroentérologie. CHU Hédi Chaker. Sfax.

3 : Faculté de médecine, université de Sfax, Tunisie.

### Résumé

**Introduction :** Les manifestations extradiigestives au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont relativement fréquentes pouvant précéder de plusieurs mois l'apparition des manifestations intestinales posant alors des problèmes diagnostiques. Notre objectif est de préciser le profil clinique et thérapeutique des principales manifestations extradiigestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'enfant.

**Patients et méthodes :** il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et présentant des manifestations extradiigestives suivis dans un service de pédiatrie générale durant une période de 11 ans (janvier 2005- janvier 2016).

**Résultats :** Dix patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont été suivis durant la période d'étude. Les manifestations extradiigestives ont été notées chez 4 enfants. Il s'agit d'une atteinte ostéo-articulaire dans 3 cas : une arthrite du genou inaugurant une maladie de Crohn chez une fille de 8 ans, une ostéopénie dans 1 cas et l'association d'une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale et d'une ostéoporose dans 1 cas. Une dilatation des bronches a été retrouvée dans 2 cas. L'examen ophtalmologique était pathologique dans 1 cas objectivant un glaucome. Chez une patiente atteinte de rectocolite hémorragique, les manifestations extradiigestives ont touché simultanément 3 organes occasionnant une anémie hémolytique auto-immune, une cholangite sclérosante et une dilatation des bronches.

**Conclusion :** Les manifestations extradiigestives témoignent que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ne sont pas purement intestinale mais une affection inflammatoire systémique pouvant atteindre de multiples organes. Elles peuvent évoluer parallèlement à la maladie digestive ou pour leur propre compte.

**Mots clés :** enfant ; maladie de Crohn ; rectocolite hémorragique ; arthrite ; manifestation extra-digestive.

### Abstract

**Introduction:** Extra-digestive manifestations are relatively common in chronic inflammatory bowel disease. The etiopathogenesis remains obscure. The most frequent manifestations are rheumatologic. They may precede the onset of gastrointestinal symptoms by many months.

The goal of this paper is to review features and therapy of major extra-intestinal complications occurring in inflammatory bowel disease.

**Patients and methods:** Extra-digestive manifestations in 10 children diagnosed with inflammatory bowel disease between January 2005 and January 2016 in a pediatric department were retrospectively studied.

**Results:** Among the 10 patients, 4 aged 4 to 11 years develop at least one extra-digestive manifestation. It included osteo-articular complications in 3 patients: peripheral arthritis (1 case), osteopenia (1 case) and aseptic necrosis of the femoral head associated with osteoporosis (1 case). Bronchiectasis was reported in 2 cases. Ophthalmologic exam revealed cataract in one case related to corticosteroids exposure.

One patient diagnosed with ulcerative colitis presented with 3 extra-digestive manifestations included hemolytic autoimmune anemia, sclerosing cholangitis and bronchiectasis.

Conclusion: Extra-digestive manifestations show that inflammatory bowel disease can affect not only the bowel but also many other organs and can be considered to be multi-systemic disease. They can be improved in parallel with the gastrointestinal symptoms or have independent disease course.

**Keywords:** children; Crohn's disease; ulcerative colitis; arthritis; extra-digestive manifestation.

### ملخص

مقدمة: في امراض التهابات الامعاء المزمن قد تسبق مظاهر خارجة عن الجهاز الهضمي عدة أشهر من بداية المظاهر المعوية الشائعة نسبيا مما يطرح مشاكل للتشخيص. هدفنا هو توضيح التعريف السريري والعلاجي من المظاهر الخارجة عن الجهاز الهضمي الرئيسية لمرض التهاب الأمعاء لدى الأطفال المرضى والطرق: هذه دراسة استيعابية لجميع المرضى الذين يعانون من مرض التهاب الأمعاء المزمن ومع المظاهر الخارجة (2016). عن الجهاز الهضمي المتبعة في وحدة طب الأطفال العامة لمدة 11 عاما (يناير 2005 إلى يناير النتائج: تمت متابعة عشرة مرضى يعانون من مرض التهاب الأمعاء المزمن خلال فترة الدراسة. وقد لوحظت المظاهر الخارجة عن الجهاز الهضمي عند 4 أطفال. فكانت تمس العضلات والعظام في 3 حالات وتمطط القصبات في حالتين. وأظهر فحص العيون حالة من الزرق. وفي حالة مريض مع التهاب القولون التقرحي، ظهر في وقت واحد مظاهر خارجة عن الجهاز الهضمي في 3 أجهزة تسببت في فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية، الأقفنية الصفراوية المصلب وتمطط القصبات الخلاصة: تشهد المظاهر الخارجة عن الجهاز الهضمي أن أمراض التهاب الأمعاء المزمنة لا تمس الأمعاء لوحدها بل تصل إلى أجهزة متعددة. ويمكن أن تتطور مع المرض الهضمي أو لحسابها الخاص.

**الكلمات المفاتيح:** الطفل؛ مرض كرون؛ التهاب القولون التقرحي. التهاب المفاصل. المظاهر الخارجة عن الجهاز الهضمي

## INTRODUCTION

Les manifestations extradigestives sont fréquentes au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) pouvant constituer le motif principal de consultation du patient. Elles sont dominées par les atteintes ostéo-articulaires et cutanées [1-3]. Elles peuvent précéder de plusieurs semaines ou mois l'apparition de toute symptomatologie digestive faisant ainsi erroner le diagnostic. Parfois, elles sont inaugurales ou apparaissent durant l'évolution des MICI. Le but de cette étude est de préciser le profil clinique et thérapeutique des manifestations extra digestives et de décrire leurs modalités évolutives à travers une série de 10 patients atteints de MICI.

## PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective menée dans un service de pédiatrie générale sur une période de 11 ans allant du mois de janvier 2005 au mois de

janvier 2016 incluant tous les patients âgés de moins de 16 ans atteints de MICI et présentant une ou des manifestations extra-digestives.

## RESULTATS

Durant la période d'étude, 10 patients atteints de MICI ont été suivis. Il s'agit d'une maladie de Crohn (MC) dans 5 cas diagnostiquée à un âge moyen de 9 ans 10 mois avec des extrêmes allant de 4 ans 4 mois à 13 ans. Le diagnostic de rectocolite hémorragique (RCH) a été posé dans 5 cas à un âge moyen de 8 ans 3 mois avec des extrêmes allant de 4 ans 4 mois à 13 ans. Le délai moyen de diagnostic était de 21 mois. Des antécédents familiaux de MICI ont été notés dans 3 cas : 1 cas de MC et deux cas de RCH.

Les manifestations extra-digestives ont été rapportées dans 4 cas (tableau N°1). Nous allons détailler leurs observations cliniques.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients atteints de maladie inflammatoire chronique du tube digestif et présentant des manifestations extradigestives

	1 <sup>er</sup> cas	2 <sup>ème</sup> cas	3 <sup>ème</sup> cas	4 <sup>ème</sup> cas
Age	8 ans	4 ans	5 ans	11 ans
Sexe	F	M	F	M
Type de MICI	MC	MC	RCH	MC
Age de début des symptômes	8 ans	6 mois	4 ans	2 ans
mode de révélation	Diarrhée chronique	Diarrhée chronique	Diarrhée glairo-sanglante Pâleur	Fistules ano-périnéale diarrhée chronique
Manifestations extra-digestives	arthrite	Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale DDB	AHAI Cholangite sclérosante DDB	Ostéopénie Glaucome
Délai d'apparition	Tableau initial	Tableau initial et 2 ans après le diagnostic	Tableau initial	1 an après le diagnostic
Traitement de fond	Imurel	Imurel vitamine D calcium	Imurel	Imurel vitamine D calcium
Evolution	Recul de 3 ans ½	Recul de 2 ans	Perdue de vue	Recul de 2 ans

Abréviations : MICI : maladie inflammatoire du tube digestif ; MC : maladie de Crohn; RCH : rectocolite hémorragique ; F : féminin ; M : masculin ; AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; DDB : dilatation de bronches.

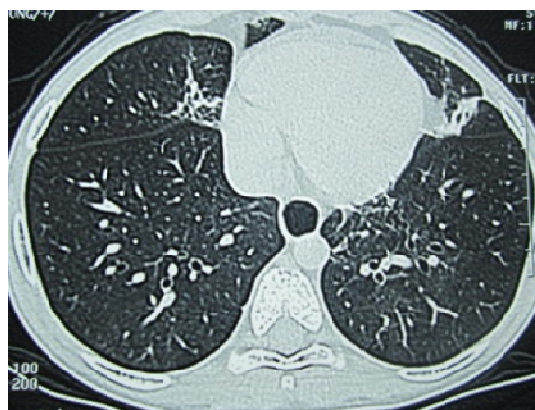
Observation n°1 : Une fille âgée de 8 ans a été hospitalisée pour une diarrhée chronique, amaigrissement et impotence fonctionnelle du membre inférieur gauche. L'examen à l'admission trouve un poids à 17 kg (-2DS) et une taille à 115 cm (-2DS). Le rapport poids/taille égale à 68 % témoignant d'une dénutrition sévère. L'abdomen était souple dépressible sensible dans sa totalité. L'examen articulaire trouve une tuméfaction douloureuse du genou gauche, des signes inflammatoires locaux et un choc rotulien positif. Un syndrome inflammatoire a été objectivé avec une VS à 70 mm et une CRP à 78 mg/l. Le diagnostic d'une MC pancolique a été posé devant des signes spécifiques à l'iléocoloscopie et à l'étude histologique des biopsies coliques. La patiente a été mise sous alimentation entérale à débit continu associée au solumédrol à la dose de 1 mg/kg/j avec un relais par prednisone per os au bout de 10 jours. L'Azathioprine (2 mg/kg/j) a été associée d'emblée indiqué devant la sévérité de la poussée (PCDAI à 85) avec l'atteinte pan colitique. L'évolution a été marquée par l'amélioration de l'état général avec une reprise de l'appétit, une bonne prise pondérale (5kg en 5mois) ainsi que la disparition de la symptomatologie digestive et articulaire. La dose de la corticothérapie a été diminuée progressivement avant d'être arrêtée après une durée totale de 6 mois. Le recul est de 5 ans et 1/2.

Observation n°2 : Une MC pancolique a été diagnostiquée chez un garçon de 4 ans. Après une corticodépendance de 6 mois, il a développé une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale (figure N°1) nécessitant une orthèse de marche de type ATLANTA.



**Figure 1 : Radiographie du bassin de face:** aspect aplati et fragmenté de la tête du fémur gauche (flèche) en faveur d'une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale.

Il a consulté pour la première fois dans notre service à l'âge de 4 ans et demi. Un traitement par azathioprine lui a été prescrit et une dégression progressive de la corticothérapie a été entamée jusqu'à l'arrêt de celle-ci au bout de 3 mois. L'évolution sur le plan digestif a été marquée par l'absence de rechute sous azathioprine avec un recul de 2 ans. Au cours de la surveillance, l'enfant a présenté 3 épisodes de pneumonies. Une exploration par tomographie axiale en coupes a montré la présence d'une dilatation des bronches (figure N°2).



**Figure 2 : Scanner thoracique en coupe axiale:** Dilatation de bronches avec épaississement péribronchique

Une densitométrie osseuse faite systématiquement en dehors de toute symptomatologie a montré une ostéoporose avec un Z score à - 2.6 DS nécessitant une supplémentation vitamino-calcique.

Observation n°3 : Une fille de 5 ans a consulté pour une diarrhée glairo-sanglante avec une pâleur cutanéomuqueuse et asthénie. L'examen clinique a objectivé un poids à 13kg (-2DS) et une taille à 104 cm (-1 DS). L'abdomen était souple dépressible avec une hépatomégalie à 3 cm du rebord costal à bord antérieur tranchant. Sur le plan biologique, la numération de la formule sanguine a montré une anémie régénérative (Hb=5.4g/dl ; VGM=67 u3 ; CCMH=32g/dl ; réticulocytes=242700/mm<sup>3</sup>), une hyperleucocytose à 25900/mm<sup>3</sup> et un taux de plaquettes augmenté à 471000/mm<sup>3</sup>. La vitesse de sédimentation était accélérée à 50 mm à la 1ère heure.

Devant un test de coombs direct positif type Ig G, le diagnostic d'anémie hémolytique auto-immune a été posé. La colonoscopie ainsi que l'étude histologique ont conclu à une RCH pancolique.

Par ailleurs, une cytolysé hépatique (ASAT=70 UI/l ; ALAT=105 UI/l) a été objectivée associée à une augmentation des phosphatases alcalines à 1296 UI/l et des GGT à 79 UI/l. Les ANCA étaient positifs type NANA. La ponction biopsie du foie a montré la présence d'une cholangite sclérosante.

Devant la notion de broncho-pneumopathie à répétition, une tomodensitométrie thoracique a été effectuée objectivant une dilatation des bronches.

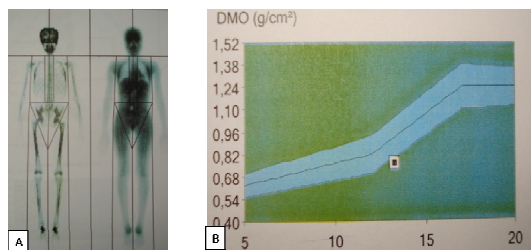
Le diagnostic d'une RCH associée à une cholangite sclérosante, une DDB et une anémie hémolytique auto-immune a été retenu. Un traitement associant le solupred, azathioprine et ursolvan a été prescrit. Depuis la patiente a été perdue de vue.

Observation n°4 :

A l'âge de 11 ans, un garçon a consulté pour une douleur abdominale et une diarrhée faite de 6 à 7 selles liquides. Depuis l'âge de 2 ans, le patient se plaint de fistules ano-périnéales et des abcès périanaux à répétition (4 fois) ayant nécessité des interventions chirurgicales avec drainage des abcès et comblement de la fistule.

Devant la symptomatologie digestive et la fistule ano-périnéale retrouvée à l'examen de la marge anale sur le méridien 4h, une MC a été suspectée confirmée par une iléo-scopie ainsi avec étude anatomopathologique. L'enfant a été mis sous corticothérapie associée à l'imurel et à une antibiothérapie. L'évolution a été marquée par une mauvaise observance du traitement avec arrêt intempestif occasionnant la survenue de nouvelles poussées de sa maladie obligeant à remettre l'enfant sous pleine dose de corticoïde avec dégression progressive. A partir de l'âge de 13 ans, le patient était maintenu sous azathioprine seul sans nouvelle poussée de sa maladie intestinale au bout d'un recul de 1 an et demi.

Devant l'apparition de douleurs osseuses diffuses à l'âge de 14 ans, une densitométrie osseuse a été pratiquée montrant une ostéopénie avec un Z score à - 1.3 (figure N°3).



**Figure 3 : Densitométrie osseuse (A et B)** objectivant une baisse de la densité minérale osseuse à -1,3 DS.

Une supplémentation vitamino-calcique a été mise en route (stérogyl 5 gouttes/j et calpéros 1 g/j). Un examen ophtalmologique demandé systématiquement a montré un glaucome.

## DISCUSSION

Les MICI peuvent être associés à des manifestations extra digestives touchant de multiples organes notamment les articulations et la peau. Leur fréquence varie de 6 à 45% selon les séries [1-3], le plus souvent au cours de la MC. Elles peuvent modifier le cours évolutif de la maladie ainsi en cas de symptomatologie extra-digestive inaugurale, le délai moyen de prise en charge passe de 10 mois à 14 mois chez les enfants [1]. L'étiopathogénie de ces manifestations extra-digestives est multifactorielle faisant intervenir plusieurs facteurs tel que le retard du diagnostic, la corticothérapie prolongée, l'exposition à certaines bactéries intracellulaires ou invasives (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersina*...) et la présence ou non de l'haplotype HLA-B 27 [3].

De multiples organes peuvent être affectés. Certaines manifestations surviennent pendant les poussées des MICI. D'autres évoluent indépendamment de la maladie intestinale pouvant ainsi poser un problème diagnostique et thérapeutique.

Les atteintes articulaires sont les manifestations extra-digestives les plus fréquentes des MICI, retrouvées dans 5 à 22 % des cas, le plus souvent au cours de la MC [1-3]. Il s'agit essentiellement de rhumatisme périphérique touchant les grosses articulations des membres [2, 3]. L'atteinte axiale est moins fréquente chez l'enfant : il peut s'agir d'une sacroiléite souvent latente [4] ou de spondyloarthrite ankylosante [1,3]. Dans notre série, on a noté 1 cas d'arthrite réactionnelle au cours de la MC ayant régressé sans séquelles.

Les manifestations cutanées sont rapportées dans 10% des cas au moment du diagnostic des MICI [5]. Le pyoderma gangrenosum est plus observé dans la RCH par contre l'aphtose buccale et l'érythème noueux sont plus fréquents dans la MC [5-7]. Le pyoderma gangrenosum est la plus sévère des atteintes cutanées au cours des MICI observée dans 0,5 à 5 % des cas [1-3].

Alors que l'arthrite des grosses articulations périphériques et l'aphtose buccale représentent les manifestations extra-digestives les plus fréquentes avant le diagnostic de MICI, l'ostéopénie et l'ostéoporose sont les manifestations extra-digestives

les plus identifiées après le diagnostic des MICI [1]. L'incidence cumulée de la survenue d'ostéopénie/ostéoporose ne cessent d'augmenter au fil des années : elle est de 1% au bout de 1 an du diagnostic de MICI et de 5,8 % après 10 ans du diagnostic [1]. Il est à noter que les troubles de minéralisation osseuse peuvent survenir en dehors de toute exposition aux corticostéroïdes [8].

Les manifestations oculaires surviennent dans 1,6 à 7 % selon les séries notamment en cas de RCH [1-3]. Ces manifestations sont dominées par les atteintes du segment antérieur de l'œil (sclérite antérieure et épisclérite, uvéite antérieure) alors que les atteintes postérieures (papillite, choroïdite) sont plus rares [1-3,9]. Une corticothérapie au long cours peut être compliquée d'une cataracte et/ou un glaucome [2,9], qui doivent être systématiquement recherchés en cas de traitements prolongés ; comme dans notre cas (observation N°4).

L'atteinte broncho-pulmonaire est plus fréquente au cours de la RCH [10,11]. Plusieurs affections ont été rapportées : asthme, pneumopathie interstitielle, pneumopathie infiltrante granulomateuse [11] ou dilatation des branches (DDB) [11]. Une DDB a été rapportée dans 2 cas de notre série.

La prévalence des atteintes hépato-biliaires au cours des MICI est de l'ordre de 5%. Elles sont plus fréquentes dans la RCH [12]. Il s'agit essentiellement d'une cholangite sclérosante auto-immune [13] dont les premiers symptômes apparaissent après un délai moyen de 7 ans de ceux de la RCH. D'autres atteintes ont été rapportées tel une cirrhose (dans 1 et 20 % des cas) [12], une hypertension portale ou des manifestations thrombo-emboliques intéressant le tronc porte et les veines sus-hépatiques [12]. Dans notre série, 1 seul enfant a présenté une atteinte hépatique à type de cholangite sclérosante.

L'anémie ferriprive secondaire à une déperdition sanguine ainsi que l'anémie hémolytique auto-immune avec un test de Coombs direct positif constituent les deux principales manifestations hématologiques [14]. Elles peuvent être isolées ou associées à d'autres atteintes extradiigestives comme dans notre observation.

D'autres manifestations extradiigestives ont été rapportées dont la plupart restent infra cliniques tel l'atteinte pancréatique (pancréatite aiguë bénigne récidivante) [15,16] et cardiaque (péricardite, myocardite) [17].

Certaines manifestations extradiigestives sont plus secondaires à la corticothérapie qu'une manifestation de la MICI elle-même [1,2] telle la survenue d'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale (observation n°2) ou de glaucome (observation n°4).

La prise en charge des manifestations extradiigestives des MICI est pluridisciplinaire.

Certaines atteintes réagissent bien au traitement de la poussée digestive alors que d'autres nécessitent une prise en charge plus spécifique. Grâce aux immuno-modulateurs notamment les thérapeutiques utilisant les anticorps anti TNF  $\alpha$ , la prise en charge de ces manifestations est nettement meilleure.

L'évolution des manifestations extra-digestives des MICI est imprévisible. Certaines évoluent parallèlement à la maladie digestive tandis que d'autres évoluent pour leur propre compte.

## CONCLUSION

Les manifestations extra-digestives des MICI sont multiples, d'autant plus fréquentes que l'atteinte digestive est étendue, qu'il existe une atteinte colique et que l'atteinte est ancienne. Elles témoignent que les MICI ne sont pas une maladie purement intestinale mais une affection inflammatoire systémique. Elles peuvent être plus préoccupantes que l'atteinte intestinale nécessitant parfois une prise en charge multidisciplinaire.

Conflit d'intérêt : aucun

## REFERENCES

1. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 63-8.
2. Jose FA and Heyman MB. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 ; 46: 124-133.
3. Repiso A, Alcantara M, Munoz-Rosas C, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 510-7.
4. McEniff N, Eustace S, McCarthy C, et al. Asymptomatic sacroiliitis in inflammatory bowel disease. Assessment by computed tomography. *Clin Imaging* 1995;19: 258-62.
5. Mnif L, Tahri N. Manifestations cutanées des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *La tunisie médicale* 2010; 88: 420-423.
6. Ploysangam T, Heubi JE, Eisen D, et al. Cutaneous Crohn's disease in children. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 697-704.
7. Galbraith SS, Drolet BA, Kugathasan S, et al. Asymptomatic inflammatory bowel disease presenting with mucocutaneous findings. *Pediatrics* 2005; 116: e439-44.

8. thearle M, Horlick M, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis: an unusual presentation of childhood Chorn's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2122-2126.
9. Ghanchi FD and Rembacken BJ. Inflammatory bowel disease and the eye. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 663-76.
10. Storch I, Sachar D and Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 104-15.
11. Puntis JW, Tarlow MJ, Raafat F and Booth IW. Crohn's disease of the lung. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1270-1.
12. Vacca M, Krawczyk M, Petruzzelli M, et al. Current treatments of primary sclerosing cholangitis. *Curr Med Chem* 2007; 14: 2081-94.
13. Karlsen TH, Schrumpf E and Boberg KM. Genetic epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5421-31.
14. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6: 142-150
15. Le Large-Guiheneuf C, Hugot JP, Faure C, et al. Pancreatic involvement in inflammatory bowel diseases in children. *Arch Pediatr* 2002; 9: 469-77.
16. Pitchumoni CS, Rubin A and Das K. Pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol* 2010;44: 246-53.
17. Oxentenko AS, Loftus EV, Oh JK, et al. Constrictive pericarditis in chronic ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 247-51.