



Les manifestations cutanées des maladies inflammatoires chroniques intestinales :

À propos de 200 patients

Mémoire présentée par :

Docteur EL-BOUKILI EL-MAKHOUKHI Hafsa

Née le 07 Mars 1994 à TAOUNATE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : Dermatologie-vénérologie

Sous la direction de professeur Mernissi Fatima Zahra

Session Septembre 2024

Pr MERNISSI Fatima Zahra
Chef de Service de Dermatologie
Hôpital des Spécialités
CHU HASSAN II - FES

Remerciements

A mon maître Madame le Professeur Fatima Zahra Mernissi

Je ne saurais chère maitre, vous exprimer tout le respect et la gratitude qui vous sont dus.

Ce travail n'aurait jamais vu le jour, sans votre précieux encadrement Je vous remercie de m'avoir soutenue, encouragée à avancer dans mon parcours professionnel, d'avoir partagé avec moi votre passion pour cette discipline, et d'avoir pris le temps de m'aider et de m'avoir accompagnée dans la maîtrise de mes connaissances.

Les plus grandes leçons ne sont pas tirées des livres mais d'enseignants tels que vous.

Vous êtes et vous serez pour moi l'exemple de l'excellente enseignante et l'exemple à suivre en termes de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

C'est avec une grande émotion et un profond respect, que j'ai l'honneur aujourd'hui d'écrire ce modeste mot, afin de vous rendre hommage, Je vous remercie d'avoir guidé mes pas durant ces quatre années au cours de ma formation en dermatologie et vénéréologie.

J'espère être à la hauteur de la confiance que vous avez placé en moi. Et c'est pourquoi je vous suis chère maître, à jamais reconnaissante, et sincèrement respectueuse.

A mon maître le Professeur BayBay Hanane

Je vous remercie pour la gentillesse, la spontanéité et la disponibilité avec lesquelles vous m'avez accueillie et guidée dans cette discipline passionnante. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

J'ai été marquée autant par votre savoir et votre expérience confirmée que par votre bienveillance.

Grâce à vos directives, j'ai bénéficié d'un encadrement sans faille et d'une formation autant pratique que théorique.

Veillez, cher maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Mon maitre

Madame la professeure ELLOUDI Sara

Vous nous avez encadrés tout au long de notre formation sans cesser de nous fournir vos précieux conseils pour nous guider dans l'apprentissage de la Dermatologie et Vénérologie. Qu'il nous soit permis de vous remercier et de vous formuler notre grande reconnaissance.

A Mon maitre Madame la professeure SOUGHI Meryem

Nous avons eu le privilège de vous côtoyer pendant une courte période, mais qui était riche en échange et en apprentissage. Nous vous remercions pour les précieux conseils, et nous vous souhaitons encore plus de succès.

A Mon maitre Madame la professeure Zakia Douhi

*Nous vous remercions pour vos conseils et votre encadrement au cours de notre cursus de résidanat, nous sommes particulièrement touchés par votre générosité et votre douceur.
Veuillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos qualités humaines et professionnelles.*

PLAN

PLAN	6
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
OBJECTIFS	14
PHYSIOPATHOLOGIE DES MANIFESTATIONS CUTANÉES DES MICI	16
a) Facteurs de risque génétiques :.....	17
b) Facteurs environnementaux :.....	19
c) Facteurs immunitaires :.....	19
d) Rôle du microbiote intestinal :.....	21
e) Les dermatoses réactionnelles :.....	23
i. L'Érythème noueux :.....	24
ii. L'aphtose buccale :.....	26
iii. Les dermatoses neutrophiliques :.....	27
iv. Autres dermatoses neutrophiliques :.....	32
f) Les dermatoses carencielles :.....	33
g) Les dermatoses inflammatoires associées :.....	35
i. L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA).....	36
ii. Le psoriasis :.....	36
h) Les dermatoses granulomateuses dites métastatiques :.....	37
i. Maladie de Crohn cutanée (MCC) :.....	37
ii. Maladie de Crohn périanale (ou « périnéale »).....	39
iii. Lésions aphtoïdes orales de la maladie de Crohn :.....	42
MATERIELS ET METHODES	44
a) Type de l'étude :.....	45
b) Lieu et durée de l'étude :.....	45
c) Échantillon des patients	45
d) Recueil des données :.....	45
e) Saisie des données :.....	46
f) Analyse statistique :.....	47
g) Considérations éthiques :.....	47
I. Résultats descriptifs	48
A. Caractéristiques de l'échantillon :.....	48
a) Age :.....	48

b) Sexe :	48
c) Tabagisme :	48
d) Antécédent familial de MICI :	49
B. Caractéristiques de la maladie digestive sous-jacente :	49
a) Type de MICI :	49
b) Durée d'évolution de la maladie :	50
c) Sévérité initiale de la maladie digestive :	50
d) Activité de la maladie digestive :	52
C. Caractéristiques de l'atteinte cutanée :	52
a) Fréquence de l'atteinte dermatologique :	52
b) Classification et type d'atteinte dermatologique :	52
D. Caractéristiques des autres manifestations extra-cutanées :	66
a) L'atteinte rhumatologique :	66
b) Atteinte ophtalmologique :	66
DISCUSSION	69
A. Caractéristiques de l'échantillon :	70
B. Caractéristiques de l'atteinte cutanée :	71
1. Fréquence de l'atteinte dermatologique :	71
2. Type d'atteinte dermatologique	72
2.1. Dermatoses réactionnelles :	72
a) L'érythème noueux :	72
b) Le Pyoderma Gangrenosum :	73
c) Le Syndrome de Sweet (SS) :	73
d) La pyostomatite pyodermite végétante :	74
e) L'aphtose buccale :	74
2.2. Dermatoses spécifiques :	74
2.3. Dermatoses carencielles :	75
2.4. Dermatoses associées :	75
C. Manifestations cutanées et activité de la maladie digestive :	77
LIMITES ET PERSPECTIVES	79
CONCLUSION	81
RESUME	83
REFERENCES	92

LISTE DES ABREVIATIONS

MICI	: maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MC	: maladie de Crohn
RCH	: recto-colite hémorragique
MEI	: manifestations extra-intestinales
JAK-STAT	: janus kinases-signal transducer and activator of transcription
Rank/rankl	: receptor activator of nuclear factor-kb (rank) / son ligand rankl
Opg	: ostéoprotégérine
TGF- β	: transforming growth factor bêta
CMH-1	: complexe majeur d'histocompatibilité
Il 8ra	: interleukin 8 receptor, alpha
Prdm1	: positive regulatory domain containing 1
Usp15	: ubiquitin specific peptidase 15
Timp3	: tissue inhibitor of metalloproteinase 3
Ptger4	: prostaglandin e2 receptor 4
Itgal	: integrin, alpha I
Socs5	: suppressor of cytokine signaling 5
CPA	: cellule présentatrice d'antigène
TNF	: tumor necrosis factor
EN	: érythème noueux
AINS	: anti-inflammatoire non stéroïdien
PG	: Pyoderma Gangrenosum
SS	: syndrome de Sweet
G-CSF	: Granulocyte Colony-Stimulating Factor

Badas	: bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome
Papa	: pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne
MCC	: Maladie de Crhon cutanée
EBA	: épidermolyse bulleuse acquise
PPV	: pyostomatite pyodermite végétante
MAP	: Manifestations Ano-périnéales

INTRODUCTION

Le terme maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) regroupe la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). La MC est caractérisée par une inflammation granulomateuse transmurale, asymétrique et segmentaire, pouvant atteindre tout le tube digestif, de la bouche à l'anus [1]. La RCH est caractérisée par une inflammation non granulomateuse limitée à la muqueuse, avec une disposition continue des lésions, pouvant s'étendre du rectum à l'ensemble du côlon [2]. Bien que leur pathogénèse ne soit pas entièrement élucidée, une aberration du système immunitaire liée à une prédisposition génétique et à des facteurs environnementaux est suggérée comme facteur clé.

Leur évolution est caractérisée par l'alternance de poussées et de rémissions, et peut être ponctuée par la survenue de diverses manifestations extra-intestinales [3].

Actuellement, les MICI sont considérés comme un trouble systémique avec des manifestations extra-intestinales majoritairement représentées par les atteintes articulaires, dermatologiques, ophtalmologiques et hépato-biliaires. Elles sont fréquentes et multiples, survenant chez 40 % des malades atteints des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

Concernant les manifestations cutané-muqueuses au cours des MICI, elles viennent en troisième position avec une prévalence de 10 à 15% et s'expliquent par divers mécanismes.

Il peut s'agir d'une granulomatose (dermatose spécifique) qui peut aller d'une simple fissure jusqu'à une ulcération creusante voire même un abcès. Il peut s'agir d'une dermatose réactionnelle comme l'aphtose buccale, l'érythème noueux et le Pyoderma Gangrenosum.

La dermatose peut aussi être d'origine carencielle ou d'origine inflammatoire et s'associer aux MICI (exemple : psoriasis ou pelade).

Ces manifestations cutanéomuqueuses peuvent précéder le diagnostic d'une MICI ou apparaître au cours de la poussée digestive, ou encore évoluer indépendamment de l'évolution de la MICI. Elles peuvent parfois être invalidantes, et se révéler parfois être plus préoccupante que la maladie elle-même.

Dans ce travail, nous présentons un synopsis des principales manifestations cutanées associées aux MICI à partir d'une étude transversale incluant 200 malades ayant un diagnostic confirmé de MICI.

OBJECTIFS

- Décrire les caractères épidémiologiques des manifestations cutanéomuqueuses au cours des MICI,
- Chercher une corrélation entre ces manifestations et l'activité de la maladie

PHYSIOPATHOLOGIE DES MANIFESTATIONS CUTANÉES DES MICI

La pathogénèse des manifestations extra-intestinales (MEI) est partiellement comprise. Un mécanisme pathogène commun est suspecté, étant donné qu'une MEI augmente la susceptibilité à une autre et que les MEI ont tendance à apparaître simultanément [4].

D'un point de vue global, les MEI peuvent résulter de l'extension de l'activité de la maladie intestinale au-delà de l'intestin, Il a été supposé que les facteurs déterminants pour la pathogénèse des MEI sont similaires ou identiques à ceux de l'inflammation intestinale [5].

Les facteurs de risque génétiques semblent exercer une influence significative, étant donné que plusieurs d'entre eux sont communs aux maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) ainsi qu'à diverses manifestations extraintestinales. De plus, les facteurs environnementaux semblent également jouer un rôle crucial. Le système immunitaire, à la fois inné et adaptatif, est certainement impliqué de manière significative dans l'initiation et la persistance de l'inflammation des organes. Par ailleurs, l'interaction avec les constituants du microbiote pourrait revêtir une importance capitale dans ce contexte.

a) Facteurs de risque génétiques :

Les antécédents génétiques susceptibles de prédisposer les patients atteints de MICI aux MEI sont nombreux, bien que partiellement compris. La concordance des MEI entre parents et enfants ainsi que la concordance des MEI entre frères et sœurs dans les familles atteintes de MICI avoisinent respectivement 70% et 84% [6]. À ce stade, on postule que la muqueuse inflammatoire permet à des déterminants antigéniques de protéines étrangères d'initier une réponse immunitaire qui cible des épitopes qui ne sont plus reconnus comme étant du soi. En plus de la dysrégulation de la réponse immunitaire, il est également supposé que des loci génétiques de susceptibilité

partagés et des voies biologiques communes jouent un rôle [7]. L'architecture génétique partagée entre la MICI et les MEI dépend de la MEI et est supposée inclure des perturbations dans la signalisation des cellules T (y compris la voie JAK-STAT et l'apoptose des cellules T), les voies RANK/RANKL/OPG, la dysrégulation du système immunitaire adaptatif, l'apoptose, la liaison à l'antigène CMH-1, la fonction intrinsèque de barrière épithéliale, la signalisation TGF- β , et les loci HLA [8].

En effet, Des associations des MEI dans la MICI avec des loci du complexe majeur d'histocompatibilité ont été démontrées. Les MEI chez les patients atteints de MC sont plus fréquemment observées chez les patients porteurs de HLA-A2, HLA-DR1 et HLA-DQw5, tandis que les MEI chez les patients atteints de RCH ont plus de chances d'apparaître lorsque le génotype HLA-DR103 est présent [9].

Des complexes HLA particuliers ont également été liés à des MEI spécifiques. HLA-B8/DR3 est associé à un risque accru de cholangite sclérosante primaire dans la RCH, tandis que HLA-DRB10103, HLA-B27 et HLA-B58 sont associés aux MEI des articulations, de la peau et des yeux, respectivement, chez les patients atteints de MICI. HLA-B27 lui-même ne semble pas être associé à la MICI, mais sa présence montre une forte association avec le développement d'une spondylarthrite ankylosante, car 50 % à 90 % des patients atteints de MICI sont positifs pour ce marqueur.

Weizman et ses collègues ont étudié les MEI cutanés et ont découvert des associations entre le Pyoderma Gangrenosum et des loci connus de MICI tels que IL8RA, PRDM1, USP15 et TIMP3 [10] (Figure 1). Pour l'érythème noueux, ils ont trouvé des associations génétiques significatives avec d'autres variantes de susceptibilité aux MICI, notamment PTGER4, ITGAL, SOCS5, CD207, ainsi que rs6828740 (4q26) [10].



Figure 1 : Facteurs de risque génétiques partagés entre les MICI et les manifestations extra-intestinales

b) Facteurs environnementaux :

Les patients atteints de Maladie de Crohn qui fument sont plus susceptibles de présenter des MEI que les non-fumeurs. S'il est encore à déterminer si cela est dû à une modification induite par la fumée de cigarette sur le microbiote intestinale [11].

Le tabagisme est associé à une incidence de 10 % plus élevée des MEI cutanées et articulaires [12]. L'arrêt du tabac semble avoir un effet positif sur la prévalence des MEI. Il est important de noter que le tabagisme a également été identifié comme un facteur environnemental important dans la pathogenèse et la gravité de la MC lumineuse et périnéale. Néanmoins, les fumeurs sont protégés contre l'apparition de la RCH et l'arrêt du tabac est un facteur de risque connu pour le développement de la RCH.

c) Facteurs immunitaires :

Il a été proposé que les manifestations extra intestinales puissent résulter d'une réaction immunitaire croisée, où les réponses immunitaires dirigées contre des antigènes intestinaux ciblent également des sites non intestinaux [13]. Des similitudes de séquences peptidiques entre les bactéries intestinales et les molécules HLA de l'hôte ont été observées. Bien que cela puisse contribuer aux MEI, cela n'a pas

été définitivement prouvé, et la spécificité antigénique des clones potentiels de lymphocytes T médiateurs ou à l'origine des MEI chez l'homme reste à définir [14].

Les MEI peuvent également simplement se développer à partir d'un état pro-inflammatoire avec une régulation à la hausse de cytokines et de chimiokines spécifiques, entraînant un déséquilibre immunitaire.

Il est probable que plusieurs mécanismes pathogéniques spécifiques soient impliqués, qui ne sont pas mutuellement exclusifs ; la présentation de l'antigène aux cellules présentatrices de l'antigène (CPA) et l'interaction des CPA avec les cellules T auxiliaires conduit à l'activation des macrophages qui produisent un mélange de cytokines inflammatoires à large spectre d'activité, y compris le facteur de nécrose tumorale (TNF) [15] (Figure 2).

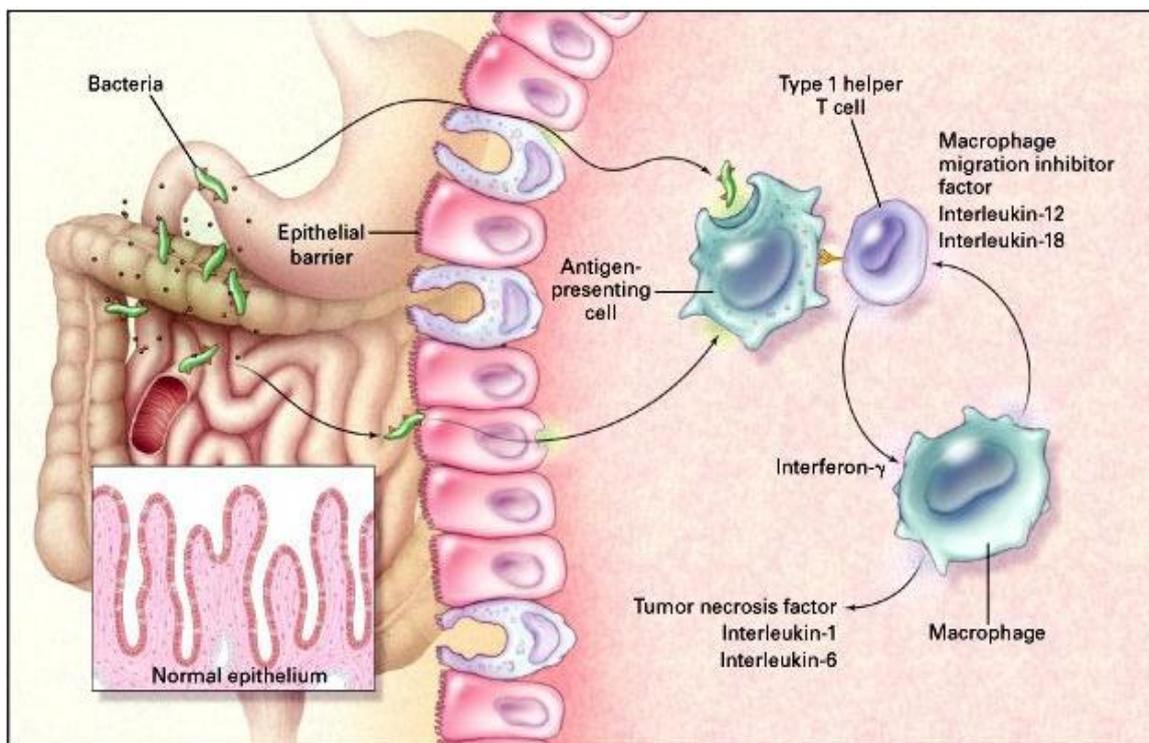


Figure 2 : Facteurs immunitaires impliqués dans la pathogénèse des MICI [15]

Le TNF exerce son action en se liant aux récepteurs qui peuvent déclencher l'activité des caspases et l'apoptose en réponse à la liaison au ligand. Il peut également renforcer davantage la réponse inflammatoire par le biais de la voie NF-κB (Nuclear

Factor Kappa B), ce qui conduit à une hypersécrétion de diverses interleukines, cytokines et chimiokines.

Cependant, malgré cette preuve croissante de l'implication du TNF dans la pathogenèse des MEI, il reste à déterminer si cela représente une expansion de l'activité de la maladie intestinale à des sites extraintestinaux ou si c'est plutôt la conséquence d'un état généralement pro-inflammatoire (déséquilibre des cytokines) chez les patients génétiquement prédisposés.

d) Rôle du microbiote intestinal :

Dans le passé, plusieurs mécanismes par lesquels le microbiote pourrait contribuer aux manifestations inflammatoires extraintestinales (MIE) ont été discutés [16]. Une hypothèse suggère qu'une similitude moléculaire entre les antigènes du microbiote intestinal et les épitopes non microbiens présents sur les cellules des organes affectés par les MEI pourrait entraîner une réactivité croisée des clones de lymphocytes T et une réponse immunitaire croisée.

Cependant, cette hypothèse n'a jamais été clairement étayée par des preuves solides.

En raison de l'étanchéité de la barrière intestinale, il est possible que des composants du microbiote tels que les lipopolysaccharides, les antigènes bactériens ou les métabolites soient transférés de l'intestin vers des sites extra-intestinaux, déclenchant ainsi des réponses inflammatoires systémiques.

Une dysbiose intestinale pourrait également entraîner une activation de populations de cellules immunitaires intestinales qui migrent ensuite vers d'autres organes (Figure 3).

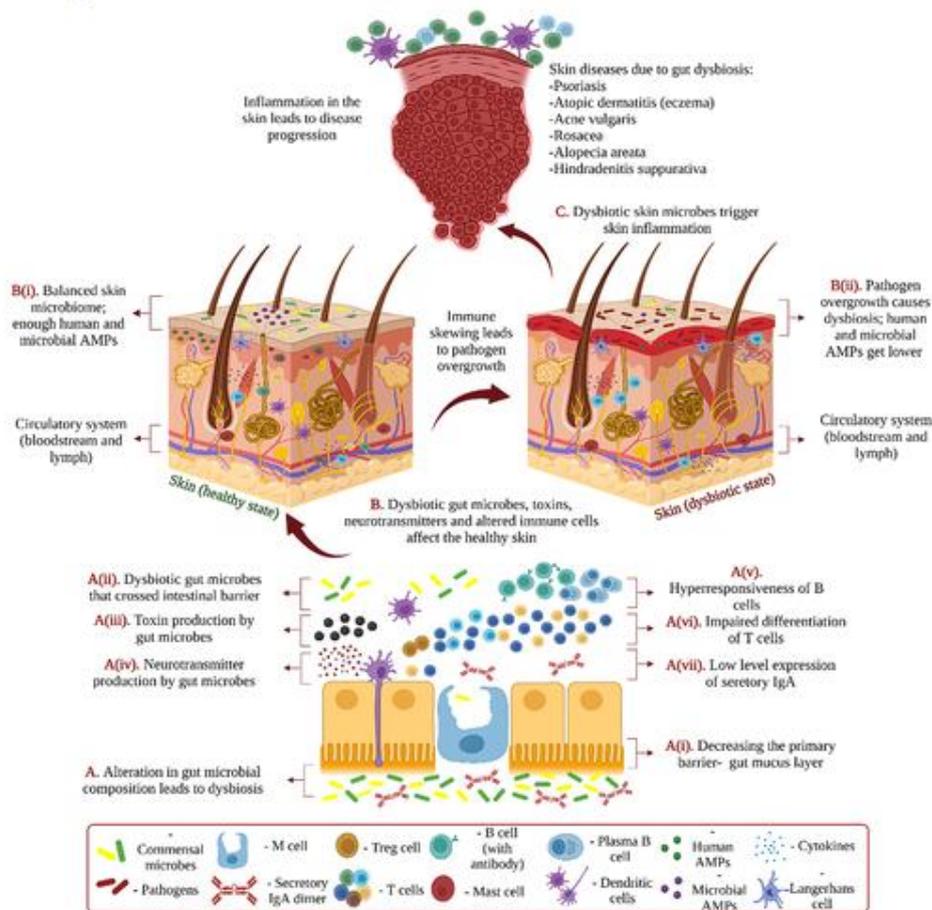


Figure 3 : Mécanismes de l'interaction au niveau de l'axe intestin-peau [16]

Classification des manifestations cutanées des MICI :

Les manifestations cutanées associées aux MICI peuvent être classés comme suit [17] : (Tableau 1)

- Manifestations spécifiques de la MC
- Dermatoses réactionnelles
- Dermatoses inflammatoires associées aux MICI
- Manifestations non spécifiques, essentiellement : Carencielles et liées aux traitements, notamment les immunosuppresseurs

Tableau 1 : Classification des manifestations cutanées des MICI [17]

Dermatoses spécifiques	Dermatoses réactionnelles	Dermatoses carencielles	Dermatoses inflammatoires associées	Dermatoses secondaires aux thérapies
Atteinte granulomateuse (maladie de Crohn)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Érythème noueux ➤ Aphtose buccale ➤ Dermatose neutrophilique : <ul style="list-style-type: none"> ❖ <i>Pyoderma gangrenosum</i> ❖ <i>Syndrome de Sweet</i> ❖ <i>Syndrome arthrocutané</i> ❖ <i>Pyostomatite pyodermite végétante</i> ❖ <i>Abcès aseptique</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hyperkeratose folliculaire ➤ Ecchymoses ➤ Dermite seborrhéique 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dermatose inflammatoire chronique <ul style="list-style-type: none"> ❖ Vitiligo, pelade ❖ Psoriasis ❖ LES, ❖ sclérodermie ❖ Gougerot Sjogren ❖ Vascularites ➤ EBA ➤ Maladie de Verneuil 	Eruptions cutanéomuqueuse : <ul style="list-style-type: none"> ❖ Psoriasiformes ❖ Eczématiformes ❖ Réaction au site d'injection Infections cutanées Cancers cutanés

e) Les dermatoses réactionnelles :

Ces lésions cutanées seraient plutôt le résultat d'une réponse immunitaire inadaptée à la flore pathogène commune à la peau et l'intestin. Elles partageraient donc une pathogenèse similaire à celle que la MC soit en raison de la fonction altérée des neutrophiles ou en raison d'une immunité cellulaire altérée [18].

En fonction des auteurs, on retrouve différentes classifications, mais la plupart des auteurs s'accordent à dire que les dermatoses réactionnelles rassemblent l'érythème noueux (EN), l'aphtose buccale et les dermatoses neutrophiliques dont fait partie le *Pyoderma Gangrenosum* [18] [19].

D'autres auteurs classent l'EN et l'aphtose buccale comme des dermatoses associées aux MICI et non des dermatoses réactionnelles [19].

Les manifestations cutanées réactionnelles ne présentent pas les mêmes résultats histopathologiques que les MICI contrairement aux manifestations cutanées spécifiques.

i. L'Érythème noueux :

La physiopathologie de l'érythème noueux est liée à l'état inflammatoire chronique et à l'expression de certains gènes spéciaux de l'antigène des leucocytes humains (HLA) tels que HLA-DR2 et HLAB27 [21].

L'érythème noueux est considéré comme une réaction d'hypersensibilité cellulaire retardée, déclenchée par divers stimuli antigéniques [22], qui commence par une éruption brutale de nodules érythémateux, chauds, douloureux et non ulcéreux qui fusionnent occasionnellement, créant des nouures érythémateuses d'environ 1 à 5 cm [22]. Sa distribution est généralement bilatérale et symétrique, et la couleur change généralement – d'abord en rouge vif, puis purpurique et jaune/violacé par la suite (Figure 4).



Figure 4 : Erythème noueux de distribution bilatérale au niveau des membres inférieurs

Il peut s'associer à des signes généraux tels que la fièvre, les myalgies, les arthralgies, les maux de tête, les symptômes gastro-intestinaux, ainsi que d'autres manifestations moins courantes telles que l'hépatomégalie, la splénomégalie et la pleurésie. Ces nouures sont généralement situées sur les faces d'extension des membres inférieurs ; cependant, n'importe quelle zone du corps peut être affectée : visage, torse et membres supérieurs [22]. Son diagnostic repose généralement sur la seule présentation clinique, sans nécessité de biopsie. Les nouures persistent généralement pendant trois à six semaines et disparaissent sans laisser de cicatrices généralement dès que la maladie inflammatoire de l'intestin est suffisamment traitée

et sous contrôle. Cependant, les symptômes cutanés peuvent souvent réapparaître lors des exacerbations de la maladie intestinale et ce dans environ la moitié des cas [23].

Au cours de l'évolution de la maladie, le traitement consistera en l'élévation des jambes et le repos sont recommandés, et en cas de douleur, les AINS constituent la première intention de traitement [24].

ii. L'aphtose buccale :

Il s'agit le plus souvent d'aphtes communs : ulcération ronde ou ovale à fond déprimé propre, de couleur grisâtre ou jaunâtre ("beurre frais") et à bords nets cerclés d'un halo inflammatoire rouge vif (Figure 5). Ils peuvent aussi s'observer une aphtose miliaire, des aphtes à tendance extensive, ou des aphtes bipolaires [26]. Devant toute aphtose récidivante, il convient de rechercher un syndrome de malabsorption clinique et biologique et au moindre doute procéder à une exploration digestive [26].

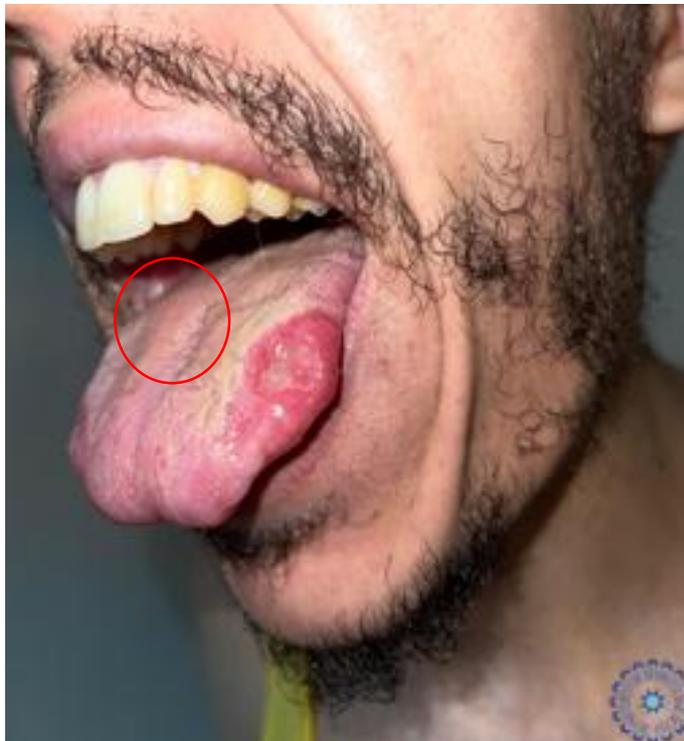


Figure 5 : Une ulcération entourée d'un halo érythémateux avec un fond jaune « beurre frais » en faveur d'un aphte buccale

Les ulcères aphteux mineurs sont petits, peu profonds, de forme ronde à ovale, ont une base grisâtre et peuvent être douloureux [27].

En revanche, les ulcères récurrents majeurs sont plus grands, c'est la stomatite aphteuse qui se caractérise cliniquement par de multiples ulcères ronds ou ovales à bords érythémateux et avec une surface pseudo-membraneuse jaune [28]. Ces derniers sont douloureux et sont généralement situés dans la muqueuse buccale ou labiale. Les études n'ont pas réussi à prouver que la stomatite aphteuse soit secondaire à des carences en vitamines, car les lésions ne s'améliorent généralement pas avec une vitaminothérapie [25]

iii. Les dermatoses neutrophiliques :

Les dermatoses neutrophiliques se définissent histologiquement par un infiltrat neutrophilique aseptique dermique, pouvant aussi être épidermique ou hypodermique. Elles s'associent souvent à des maladies de système [26].

Ces dermatoses regroupent le Pyoderma Gangrenosum (PG), le syndrome de Sweet (SS), le syndrome arthro-cutané ou de dermatose-arthrite associée à l'intestin (BADAS), la pyostomatite-pyodermite végétante et enfin les abcès aseptiques [26][29]. Plus rarement, on retrouve le syndrome SAPHO (synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite) et le syndrome PAPA (arthrite pyogénique, pyoderma gangrenosum, acné) qui peuvent également être associés aux MICI en tant qu'états réactionnels [24] [30].

❖ Le Pyoderma Gangrenosum (PG) :

La physiopathologie du PG n'est pas complètement comprise, mais les données actuelles évoquent l'origine auto-inflammatoire qui implique un dysfonctionnement important de l'immunité innée et un rôle contributif de l'immunité adaptative [30] [31] [32].

Cliniquement, le PG est classé en quatre types : classique (ulcératif), bulleux, pustuleux et végétatif [33]. Dans sa forme classique, il se présente initialement par des pustules inflammatoires coalescentes, qui fusionnent progressivement en laissant apparaître un ulcère nécrotique, avec des bords hypertrophiques bien délimités, de couleur violacée. Le tissu cutané environnant est d'aspect érythémateux, infiltré et volontiers induré. La base de l'ulcère est souvent sous-estimée, témoignant d'une extension inflammatoire précoce sous-cutanée. Le fond est creusé de clapiers purulents (Signe de Clapier). Les lésions prédominent classiquement aux membres inférieurs ou au tronc, mais peuvent s'observer sur l'ensemble de la surface cutanée. On observe un phénomène de pathergie, l'ulcère apparaissant à la suite d'un traumatisme mineur. L'ensemble du tableau est bruyant avec des douleurs locales intenses, une fièvre souvent élevée, des arthralgies et des myalgies. (Figure 6)



Figure 6 : Pyoderma Gangrenosum : Ulcération ovale de 7 cm de grand axe à bordures érythémato-violines, à surface purulente, signe de Clapier positif siégeant au niveau de la jambe droite

Environ 44 à 78 % des patients atteints de PG ont une maladie systémique sous-jacente telle que les MICI, les maladies myéloprolifératives et les troubles rhumatologiques [33].

❖ **Le Syndrome de Sweet (SS):**

Le syndrome de Sweet est une dermatose neutrophilique aiguë, décrite pour la première fois par Sweet dans les années 1960 [30] et signalé pour la première fois par Becuwe et ses collaborateurs comme une possible maladie associée à la MC [34].

Comme pour les autres manifestations réactionnelles des MICI, la pathogenèse du SS serait liée à une réponse immunitaire inadaptée vis à vis des antigènes communs à la peau et au microbiote intestinale [35]. En outre, il a été proposé que les ANCA et le G-CSF ou d'autres cytokines jouent un rôle pathogénique dans l'activation, la maturation et la chimiotaxie des neutrophiles dans le SS [36], [37].

Bien que la pathogénie ne soit pas claire, le SS se développe généralement en réponse à un certain type de maladie systémique sous-jacente, en fait, des études ont montré que les patients atteints de SS ont un certain type de maladie systémique sous-jacente dans 50 % des cas et une tumeur maligne sous-jacente dans 20 % des cas [33]. Les lésions cutanées sont typiquement des papules ou des nodules érythémateux à érythémato-violacés douloureux, confluant parfois en plaques (Figure 7).



Figure 7 : Plaques érythémateuses oedémateuses acrales en faveur du Syndrome de Sweet

Les lésions sont le plus souvent asymétriques. Il peut y avoir une lésion unique ou des lésions multiples. Les zones les plus touchées sont les extrémités supérieures, le visage et le cou. En raison d'un œdème prononcé du derme superficiel, les lésions peuvent avoir un centre plus clair d'aspect vésiculeux ou même bulleux avec un aspect annulaire ou arciforme en périphérie.

Une autre variante du SS est la présentation sous-cutanée, caractérisée par des nodules dermiques érythémateux et douloureux sur les membres. Ces lésions imitent fréquemment celles de l'érythème noueux lorsqu'elles sont situées sur les membres inférieurs.

Toutes les lésions du SS classique persisteront pendant des semaines à des mois avant de se résorber spontanément sans laisser de cicatrice.

❖ **La pyostomatite–pyodermite végétante (PPV)**

La Pyodermatite–pyostomatite végétante (PPV) regroupe une éruption pustuleuse cutanée qui est la pyodermatite–végétante et une éruption pustuleuse muqueuse qui est la pyostomatite–végétante.

La pyostomatite végétante (PV) est une dermatose neutrophilique rare et bénigne qui est caractérisée par des pustules d'un blanc jaunâtre au niveau de la muqueuse orale, alignés en « traces d'escargot » ou « trainés de limace » sur la gencive. Des ulcérations par rupture des pustules peuvent s'y associer évoluant ensuite vers un épaissement inflammatoire et végétant de la muqueuse orale sur un fond érythémateux [38] (Figure 8)



Figure 8 : Pyostomatite végétante : pustules regroupées et alignés en « traces d'escargot » au niveau de la muqueuse buccale

Elle se situe préférentiellement au niveau des gencives, de la muqueuse vestibulaire, des lèvres et des zones voisines de la muqueuse des joues. Cette affection est souvent associée aux maladies chroniques de l'intestin : rectocolite hémorragique majoritairement, mais aussi à la maladie de Crohn [39]. Quant à la pyodermite végétante, elle atteint principalement les régions inguinales, la vulve, les aisselles, les doigts et le cuir chevelu.

Sa pathogénie est encore largement inconnue, certains auteurs pensent que sa cause est d'origine infectieuse mais les recherches d'agents pathogènes bactériens, viraux et fongiques ainsi que les mises en culture sont toutes négatives [40]. Un déficit en zinc, possiblement causé par une malabsorption due à la maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI), a été évoqué car la supplémentation par ce minéral a un effet bénéfique sur la symptomatologie cutanée [41].

iv. Autres dermatoses neutrophiliques :

❖ Le Syndrome arthro-cutané :

Le syndrome de dermatose-arthrite associée à l'intestin (*Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome* : BADAS) est une dermatose neutrophilique rare pouvant s'associer aux MICI [42], mais est plus souvent rapporté chez des patients ayant subi une dérivation jéjuno-iléal pour obésité.

Sa pathogénie exacte n'est pas claire mais il a été suggéré qu'elle pouvait être en rapport avec un processus inflammatoire secondaire à la prolifération excessive de bactéries intestinales qui entraînent à leur tour la libération d'antigènes et le dépôt de complexes immuns dans la peau et la synoviale [24].

Elle se caractérise par une atteinte digestive (douleurs abdominales), une atteinte cutanée polymorphe (pouvant prendre l'aspect de nombreuses dermatoses allant d'une simple macule érythémateuse à des vésicules ou pustules aseptiques),

une atteinte articulaire (arthrite, polyarthralgies asymétriques des grosses articulations et des articulations interphalangiennes des doigts avec une ténosynovite associée) et des épisodes récurrents de fièvre. Les manifestations histopathologiques comprennent une infiltration périvasculaire de neutrophiles avec des poussières nucléaires et un œdème dermique [29].

❖ **Les abcès aseptiques :**

Le syndrome de l'abcès aseptique se manifeste par de la fièvre, des douleurs abdominales et des abcès neutrophiliques aseptiques, principalement localisés dans la rate, bien que des abcès et les lésions de type PG ou Sweet y sont fréquemment retrouvés [30].

Le syndrome d'abcès aseptique est une affection rare. Dans deux tiers des cas, il s'y associe à une MICI. Sa pathogénie n'est pas élucidée, mais la théorie d'une susceptibilité génétique et d'une origine inflammatoire a été suggérée [43].

f) Les dermatoses carencielles :

Les dermatoses carencielles sont dues à la malnutrition ou à la malabsorption en vitamines, folates, fer, protides, acides gras essentiels, et en oligo-éléments comme le zinc.

Les manifestations cutané-muqueuses d'origine carencielles sont liées à un déficit isolé ou combiné en vitamines, folates, fer, protides, en acides gras essentiels, et en oligo-éléments (zinc...)

Leur aspect clinique peut-être évocateur mais n'est pas toujours spécifique et la réponse à un traitement d'épreuve oriente plus parfois que les dosages sanguins et urinaires [26].

La carence en vitamine A (rétinol) se manifeste par une hyperkératose folliculaire distribuée symétriquement sur les faces dorsale et latérale des extrémités.

Elle peut également provoquer une xérose généralisée et un retard de cicatrisation [27].

La carence en acides gras essentiels peut se manifester par une sécheresse de la peau, de l'eczéma et une cicatrisation lente des plaies [29][23].

La carence en acides aminés et protéines peut se manifester par une anomalie des cheveux et des ongles [27].

La carence des vitamines du groupe B peuvent se manifester de diverses façons [26] [29] :

- ▲ Une dermite d'aspect séborrhéique, et/ou dermite eczématiforme avec atteinte périfolliculaire.
- ▲ Une stomatite ou une chéilite angulaire.
- ▲ Une glossite devrait faire évoquer une carence en vitamine B12 ou B9.
- ▲ Une éruption photodistribuée qui fait évoquer le diagnostic de pellagre qui est secondaire à une carence en vitamine B3 (vitamine PP). Cette carence peut être secondaire aux analogues puriques (Azathioprine, 6-mercaptopurine)

La carence en vitamine C peut se manifester par un purpura pétéchial périfolliculaire et des poils en tirebouchon, un aspect très évocateur La gingivite hypertrophique hémorragique est plus tardive [26]. La carence en vitamine C peut également provoquer le scorbut [24] ; caractérisé par une fragilité des petits vaisseaux et des troubles de la cicatrisation, expliquant les signes cliniques classiques (purpura périfolliculaire, ecchymoses).

La carence en vitamine E provoque un œdème et une dermatite de type séborrhéique [24].

La carence en vitamine K provoque des saignements, des ecchymoses des zones de pression, des pétéchies sur la peau ou un purpura [44].

Une carence en zinc et/ou en acides gras essentiels peut aussi se manifester par une dermite d'aspect séborrhéique, et/ou dermite eczématiforme avec atteinte péri-orificielle [26].

Une carence en zinc est notée dans 35 à 45 % des cas, mais elle n'est symptomatique que dans 10 % des cas environ [26] et peut se manifester par :

- ▲ Un intertrigo de la région génitale, une vulvite œdémateuse et suintante, un érythème douloureux scrotal, ou un eczéma craquelé [26].
- ▲ Une acrodermatite entéropathique qui se manifeste par une alopécie, une diarrhée, et des plaques érythémateuses qui évoluent vers des vésicules, des bulles ou des pustules croûteuses et dont la localisation préférentielle est la bouche, l'anus, les membres, les doigts, et le cuir chevelu. On parle de dermatite péri-faciale et acrale [27].

Des carences combinées peuvent se manifester par une glossite, une chéilite, des ecchymoses, un purpura...

g) Les dermatoses inflammatoires associées :

Les dermatoses inflammatoires qui peuvent s'associer aux MICI sont nombreuses et chacune d'elles présentent un aspect clinique qui lui est propre. De nombreuses manifestations cutanées liées aux MICI ont été décrites sporadiquement : le psoriasis, le vitiligo, la pelade, le lichen, le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Gougerot-sjogren, des maladies bulleuses auto-immunes, l'érythème polymorphe, la sclérodermie, les vascularites, l'urticaire, l'amylose secondaire, l'hidradénite suppurée enfin la maladie de Verneuil, et d'autres encore [27].

i. L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA)

La pathogenèse des MICI et de l'EBA présente des similitudes. L'inflammation chronique de l'intestin prédispose les patients atteints de MICI à développer des autoanticorps contre le collagène de type VII dans l'intestin qui attaquent la peau au niveau de la jonction dermo-épidermique, entraînant les lésions cutanées liquidiennes observées dans l'EBA [45].

ii. Le psoriasis :

L'association décrite dans la littérature entre le psoriasis et les MICI repose sur le fait qu'ils partagent parfois les mêmes options thérapeutiques suggérant que ces deux pathologies ont une pathogenèse similaire [29].

Ces associations s'expliquent en partie par un fond génétique commun, car des zones des chromosomes 3, 4,6 et 16 partagent des marqueurs génétiques du psoriasis et des MICI.

En effet, le locus IBD3 impliqué dans la MC et la RCH, et le locus PSORS1 impliqué dans le psoriasis, ont été trouvés dans la région 6P21 [46]

Par ailleurs, le récepteur de l'interleukine 23 (IL-23R) et l'interleukine 12B (IL-12B) qui sont tous les deux impliqués dans la pathogenèse du psoriasis et des MICI sont codés par le même gène [46].

En outre, les MICI et le psoriasis partagent certaines voies inflammatoires communes et sont des troubles inflammatoires à médiation Th1 associés à une synthèse accrue de cytokines (en particulier, IL-17 et IL-21), de TNF- α et d'interféron-gamma (IFN- γ), qui jouent un rôle important dans la pathogenèse des deux affections.

h) Les dermatoses granulomateuses dites métastatiques :

i. Maladie de Crohn cutanée (MCC) :

Les manifestations métastatiques cutanées spécifiques de la maladie de Crohn sont des lésions granulomateuses séparées des régions affectées du tube digestif par un territoire de peau saine [47]. Elle se distingue de la MC périanale (ou « périnéale ») — beaucoup plus fréquente — par l'existence d'un intervalle de peau saine entre le tube digestif et l'atteinte granulomateuse cutanée.

Dès 1965, Parks et al. ont proposé le terme « métastatique » pour définir les lésions granulomateuses situées à distance du tractus intestinal au cours de la maladie de Crohn. En 1976, McCallum et Gray ont introduit la notion de Cutaneous Metastatic Crohn's Disease avec la définition suivante : réaction granulomateuse séparée des régions affectées du tube digestif par un territoire de peau saine. Entre 1965 et 2000, plus de 40 observations ont été publiées [48].

Les manifestations cutanées métastatiques de la maladie de Crohn peuvent mimer des dermatoses diverses : intertrigo, acné vulgaire sévère, hidradénite suppurative, cellulite, érythème noueux, érysipèle, dermite séborrhéique, éruption lichénoïde, ainsi que certaines maladies sexuellement transmissibles (Figure 9) [49].



Figure 9 : Maladie de Crohn cutanée : plaque érythémateuse infiltrée, recouverte d'une pustule rompue, siégeant sur la jambe d'une patiente atteinte de maladie de Crohn (MC) en poussée digestive. [19]

Elles peuvent être uniques ou multiples. Les lésions le plus souvent rencontrées siègent au niveau du tronc, du visage, plus rarement au niveau des membres inférieurs. Elles comprennent des ulcérations (situées généralement dans les plis), des nodules (douloureux), un érythème en plaques, des papules lichénoïdes [47]. Elles peuvent également se présenter sous forme d'abcès ou d'un œdème inflammatoire. Le polymorphisme sémiologique de la MCC rend le diagnostic souvent difficile cliniquement [50,51]. Celui-ci repose sur la présence de granulomes en histologie associés ou non à un infiltrat neutrophilique plus ou moins dense.

Elles sont exceptionnellement révélatrices de la maladie de Crohn, apparaissent le plus souvent après les premiers symptômes digestifs et évoluent en règle indépendamment des poussées de la maladie [52].

ii. Maladie de Crohn périanale (ou « périnéale »)

Elle se distingue de la MCC par le caractère contigu au tube digestif de l'atteinte cutanée granulomateuse. Les fistules entériques représentent une complication extrêmement invalidante et parfois révélatrice de la MC. Elles surviennent chez environ un tiers des patients atteints de la MC [16]. Ces fistules peuvent être internes (entéro-entériques, entéro-vésicales, rectovaginales) ou entérocutanées. Les fistules entérocutanées s'extériorisent le plus souvent au niveau anopérinéal et sont particulièrement associées aux MC avec atteinte colorectale. Les autres lésions anogénitales de la MC sont extrêmement polymorphes : abcès, ulcères, lésions polyplœides, lésions végétantes, fissures et sinus [19]. Quant à la localisation génitale : La majorité des lésions vulvo-vaginales dans la maladie de Crohn sont liées à des fistules provenant de l'anus ou du rectum. Cependant, des lésions dermatologiques inflammatoires primaires peuvent survenir dans la région génitale chez les patients atteints de MC et doivent être individualisées, car elles nécessitent parfois un traitement spécifique [20].

Quatre principaux types de lésions vulvaires peuvent être observés :

- ❖ **Œdème vulvaire (figure 10)** : peut affecter à la fois les petites et les grandes lèvres ou la paroi vaginale. Il est typiquement inflammatoire et asymétrique. L'œdème est rapporté dans 67% des cas de MC vulvaire.



Figure 10 : Œdème asymétrique des grandes lèvres : Associé à une maladie péri-anale active, drainée par un séton [20].

- ❖ **Ulcération** : peut être totalement asymptomatique ou douloureuse, unique ou multiple, superficielle ou profonde avec une base indurée. Des ulcérations linéaires en forme de "couteau" peuvent être présentes (Figure 11)



Figure 11 : Ulcérations périnéales et vulvaires : Ulcérations rondes et linéaires en forme de "coup de couteau"[20].

- ❖ **Lésions hypertrophiques** : soit étendues avec infiltration de toute une lèvre, soit localisées et exophytiques, se présentant alors comme des pseudo-marisques ou des pseudo-condylomes acuminés (Figure 12)



Figure 12 : Hypertrophie majeure de la grande lèvre gauche [20].

- ❖ **Abcès vulvaires** : Des abcès ont été signalés dans 17% des cas de MC vulvaire.

La prise en charge de la MC périanale, très souvent médico-chirurgicale, est complexe. L'efficacité des antibiotiques et des immunosuppresseurs est modeste et le recours à la chirurgie d'exérèse (proctectomie) peut être nécessaire.

iii. Lésions aphtoïdes orales de la maladie de Crohn :

Bien que possibles lors de la rectocolite hémorragique (RCH), les lésions aphtoïdes sont nettement plus fréquentes dans la maladie de Crohn. Environ 10 % des patients suivis pour MC présentent des lésions aphtoïdes orales.

Les lésions aphtoïdes orales associées à la RCH ou à la MC ne sont souvent pas différenciables cliniquement de l'aphtose primitive ou de l'aphtose secondaire à la

maladie de Behçet. Dans le cadre de la RCH, ces lésions présentent l'image histologique des aphtes idiopathiques. En revanche, dans la MC, les lésions aphtoïdes orales peuvent présenter l'image histologique typique d'un granulome épithélioïde et giganto-cellulaire non caséeux, identique à celle observée dans la muqueuse intestinale. Le traitement de fond des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) peut suffire à induire la rémission de l'aphtose.

MATERIELS ET METHODES

a) Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective transversale, descriptive et analytique

b) Lieu et durée de l'étude :

Ce travail s'est étendu sur une période de 1 an allant du mois de Mars 2023 au mois de Mars 2024.

Le recrutement des patients a été réalisé à partir de Département de gastro-entérologie en collaboration avec celui de dermatologie au CHU Hassan II de Fès.

c) Échantillon des patients

✦ **Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans cette étude les adultes à partir de 18 ans ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin confirmée

✦ **Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu de notre étude :

- Les manifestations cutanées secondaires aux thérapies.
- Les patients âgés de moins de 18 ans

d) Recueil des données :

Chaque malade suivi pour une MICI (Crohn ou RCH) qui s'est présenté en consultation spécialisée au service d'hépatogastroentérologie, a bénéficié d'un examen dermatologique par deux examinateurs afin de rechercher toute manifestation cutanée associée, ainsi tout patient ayant une MICI adressé pour un avis dermatologique nécessitant une hospitalisation ou un suivi dermatologique était inclus.

Les données ont été recueillies à partir des registres de suivi des patients en consultation spécialisée de MICI.

Nous avons pu colligés 200 malades ayant un diagnostic confirmé de MICI.

Les éléments étudiés étaient :

- ✦ **Caractéristiques de l'échantillon** : sexe, âge au moment du diagnostic, tabagisme, antécédents familiaux
- ✦ **Caractéristique de la maladie sous-jacente** : Type de MICI ; durée d'évolution de la maladie, sévérité initiale de la maladie digestive évaluée selon la classification topographique de Montréal (Tableau 2) au cours de la RCH ; l'activité actuelle de la maladie (poussée /rémission)

Tableau 2 : la classification de Montréal pour la RCH

Terminologie	Topographie	Description
E1	Rectite	Atteinte limitée au rectum (en aval de la charnière rectosigmoïdienne)
E2	Colite gauche	Atteinte étendue au-delà de la charnière rectosigmoïdienne mais ne s'étendant pas au-delà de l'angle colique gauche
E3	Pancolite	Atteinte étendue au-delà de l'angle colique gauche

- ✦ **Caractéristique de la dermatose** : classification et type d'atteinte dermatologique, délai d'apparition de la dermatose par rapport à la maladie inflammatoire chronique de l'intestin sous-jacente

e) Saisie des données :

Pour la réalisation de notre étude, on a établi une fiche d'exploitation pour le recueil des données épidémiologiques et cliniques, puis on les a transcrites sur logiciel Excel 2010.

f) Analyse statistique :

L'analyse statistique a été effectuée au service d'épidémiologie, de recherche clinique et santé communautaire, à l'aide du logiciel SPSS version 20.

Nous avons réalisé des statistiques descriptives. Les variables qualitatives étaient décrites en termes de proportions et les variables quantitatives étaient décrites en termes de moyennes et écart-types.

Dans une seconde étape, nous avons cherché l'existence ou non d'une association statistiquement significative entre les différentes dermatoses et l'activité de la maladie digestive sous-jacente, en utilisant le test de Khi 2. Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

g) Considérations éthiques :

Tous les patients étaient informés au début de l'étude de l'objectif et du déroulement de l'étude, et aussi de leur droit de refuser la participation ou de se retirer après s'ils le souhaitent. Le recueil des données était anonyme et confidentiel. La saisie et la gestion des données étaient également anonymes et confidentielles, seuls les investigateurs de l'étude avaient accès aux questionnaires et aux données informatisées.

I. Résultats descriptifs :

Nous avons pu colligés 200 malades ayant un diagnostic confirmé de MICI

A. Caractéristiques de l'échantillon :

a) Age :

L'âge moyen des malades atteints était 44 ans avec des extrêmes qui se situaient entre 18 et 84 ans et un écart-type de 13 ,147

b) Sexe :

Le sexe ratio H/F dans notre échantillon était de 0,47, avec une nette prédominance féminine, soit 68% de cas.

Les manifestations cutanées étaient également prédominantes chez les patients de sexe féminin



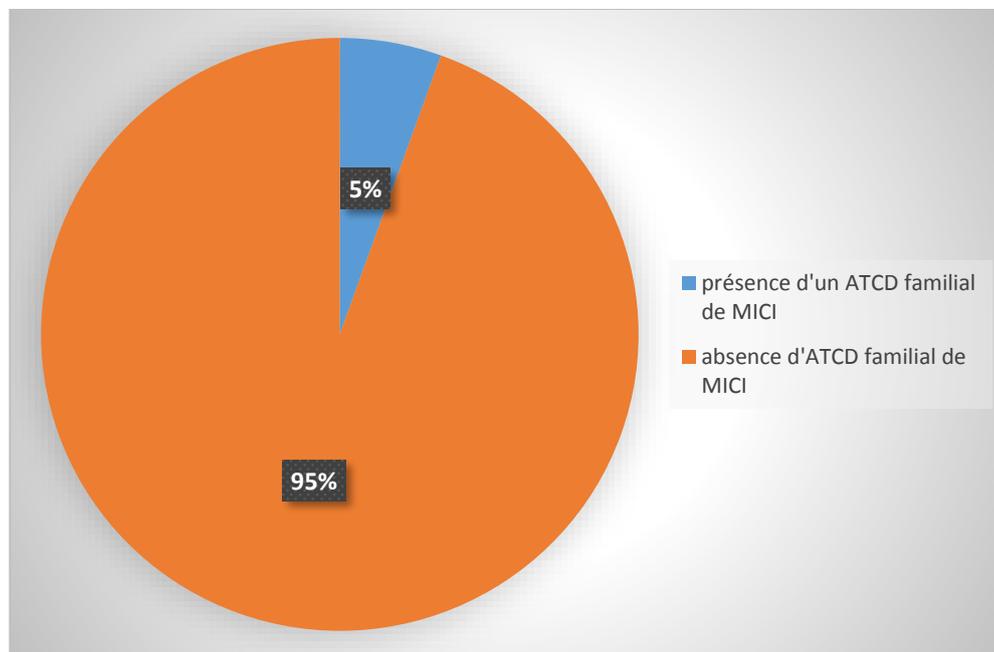
Graphique 1 : Répartition des patients selon le sexe

c) Tabagisme :

Parmi nos patients qui avaient une MICI associée à une manifestation dermatologique, 6.6% des cas avaient un antécédent de tabagisme (n=14).

d) Antécédent familial de MICI :

La présence d'un Antécédent familial de MICI était retrouvée chez 5% des cas (n=11)

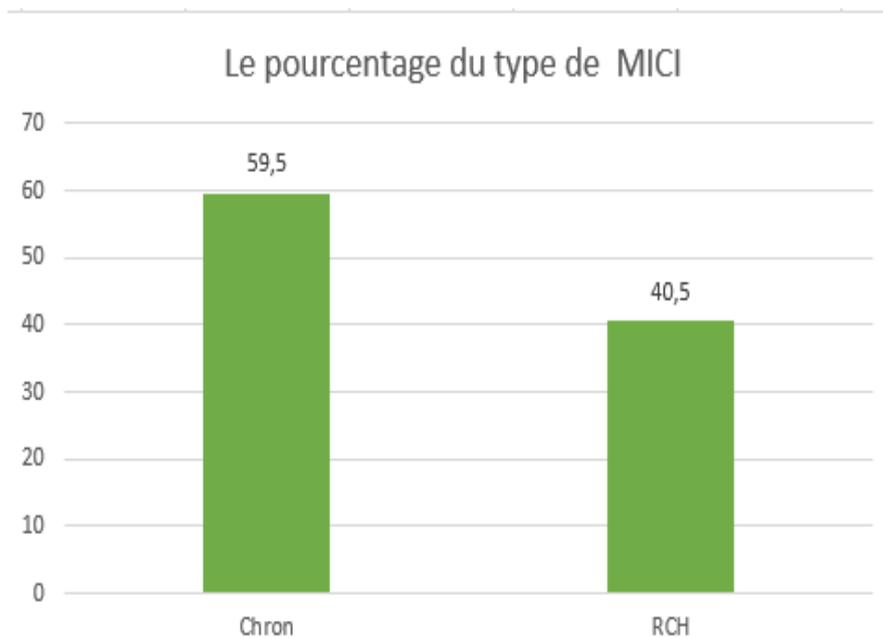


Graphique 2 : répartition des patients en fonction de la présence d'un ATCD familial de MICI

B. Caractéristiques de la maladie digestive sous-jacente :

a) Type de MICI :

Parmi les patients examinés ; 59.5% étaient suivis pour maladie de Crohn (n=119) et 40.5% (n=81) étaient suivis pour rectocolite hémorragique



Graphique 3. Répartition des patients en fonction du type de MICI

b) Durée d'évolution de la maladie :

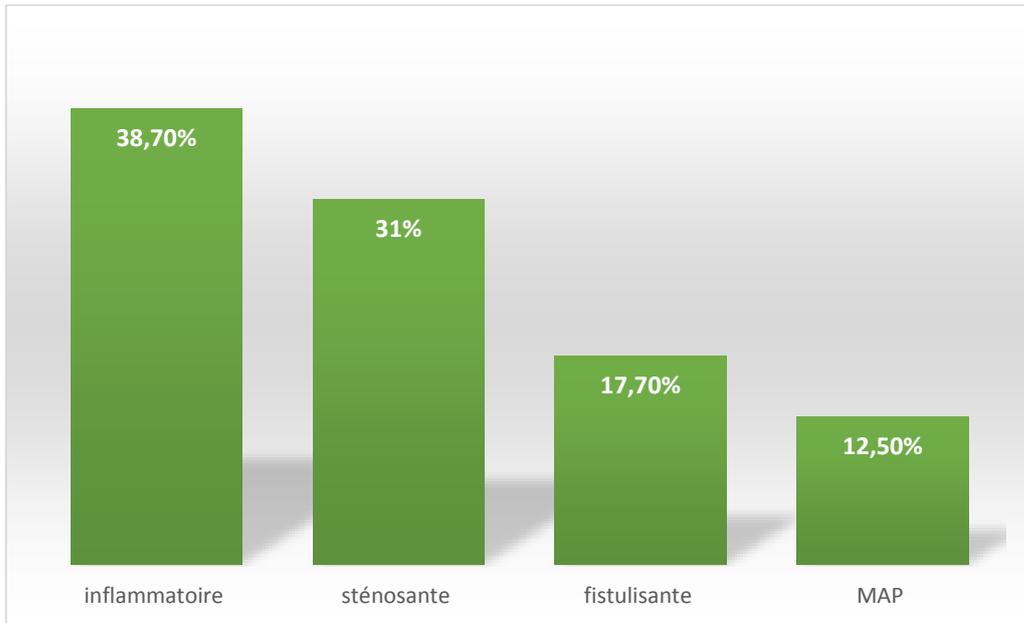
La durée moyenne d'évolution de la maladie était 8.87 ans, avec des extrêmes variaient entre 1 an et 37 ans.

c) Sévérité initiale de la maladie digestive :

❖ **Maladie de Crohn :**

Le phénotype initial de la maladie de Crohn digestive était comme suit :

- ▲ Fistulisante dans 30.3% (n=46),
- ▲ Sténosante dans 36.9% (n=37)
- ▲ Inflammatoire dans 24.6% (n=21)
- ▲ Associée avec des manifestations ano-périnéales (MAP) dans 8.2% (n=15)

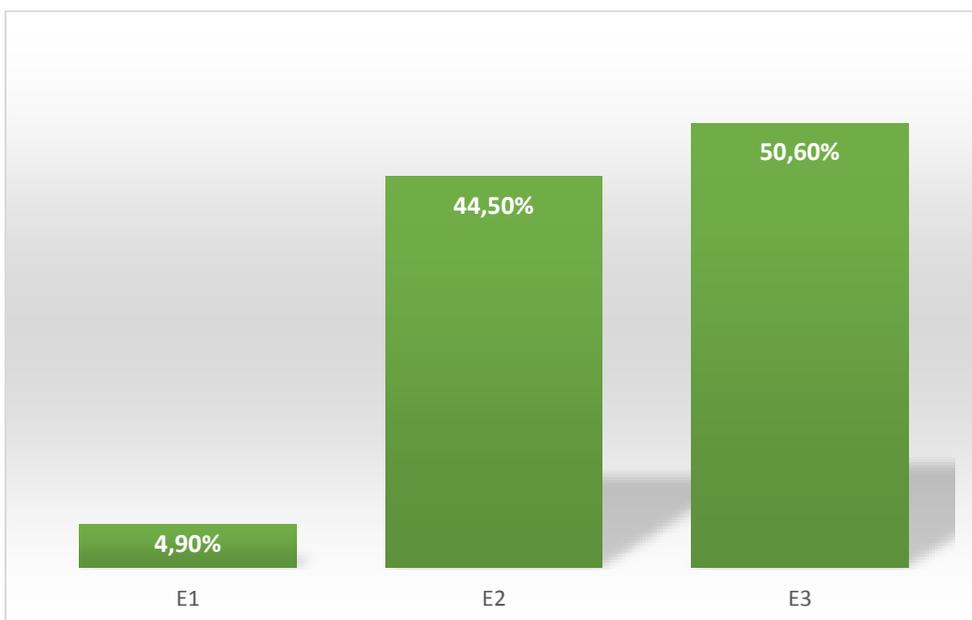


Graphique 4 : le phénotype de la maladie de Crohn

❖ **La rectocolite hémorragique :**

La localisation de la maladie de RCH était établie selon la Classification de Montréal en :

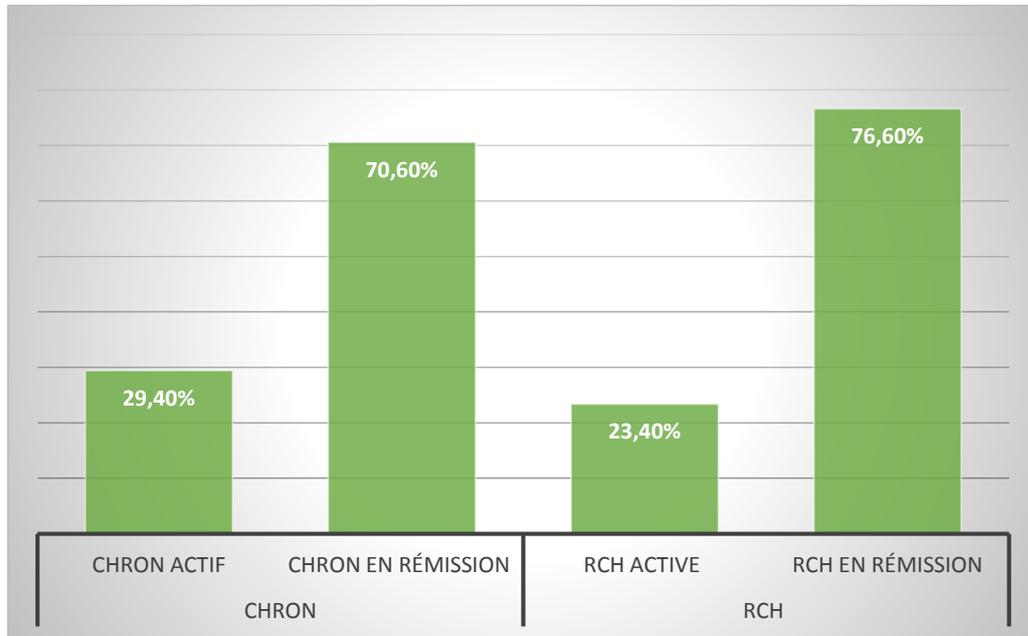
- ▲ Rectite (E1) : retrouvé dans 4.9% (n=4)
- ▲ Colite gauche (E2) : retrouvée dans 44.5% (n=36)
- ▲ Pancolite (E3) : retrouvée dans 50.6% (n=41)



Graphique 5 : localisation de RCH selon la classification de Montréal

d) Activité de la maladie digestive :

La maladie inflammatoire chronique de l'intestin était active cliniquement et/ou endoscopiquement dans 27.1% (n=54) et en rémission clinico-endoscopique dans 72.9%



Graphique 6 : Répartition de l'activité de la maladie digestive

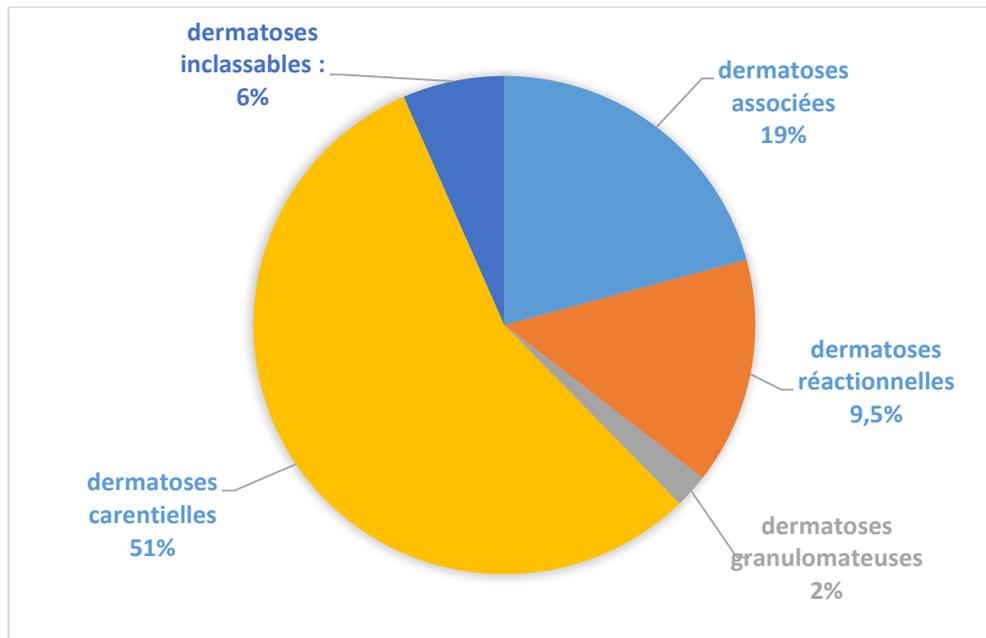
C. Caractéristiques de l'atteinte cutanée :

a) Fréquence de l'atteinte dermatologique :

Sur un total de 200 patients ayant une MICI examinés : L'atteinte dermatologique (réactionnelle ; spécifique ; carencielle et associée) était présente chez 123 malades soit une fréquence de 60.5%.

b) Classification et type d'atteinte dermatologique :

Concernant les atteintes dermatologiques, il s'agissait d'une dermatose réactionnelle dans 9.5% cas (n=19), d'une dermatose inflammatoire associée dans 19% des cas (n=38), d'une dermatose granulomateuse confirmée histologiquement dans 2% (n=4) d'une dermatose inclassable dans 6% des cas (n=12) et d'une dermatose carencielle dans 51% des cas (n=102).



Graphique 7 : Classification des atteintes dermatologiques associées aux MICI en fonction de la prévalence

i. Les dermatoses réactionnelles :

Concernant les dermatoses réactionnelles, voici un tableau qui les regroupe par ordre de fréquence (Tableau 3). Il s'agissait d'un érythème noueux (figure 13) dans 4% des cas (n=8), d'un Pyoderma Gangrenosum (figure 14 et 15) dans 1.5% des cas (n=3), d'une aphtose (figure 16 et 17) dans 1% des cas (n=2), d'un syndrome de Sweet (figure 18) dans 1.5 % des cas (n=3) , et d'une pyostomatite végétante (figure 19 et 20) dans 1.5% (n=3)

Tableau 3 : les dermatoses réactionnelles par ordre de fréquence

	Valeur absolue	Pourcentage
Érythème noueux	N=8	4% des cas
Pyoderma gangrenosum	N=3	1.5 % des cas
Syndrome de Sweet	N=3	1.5% des cas
Pyostomatite végétante	N=3	1.5% des cas
Aphtose buccale	N=2	1% des cas



Figure 13 : nouures et plaques érythémateuses de taille variable au niveau du membre inférieur en faveur d'un érythème noueux



Figure 14 : ulcération arrondie à surface végétante au niveau de la face dorsale du 5^{ème} doigt au cours d'un PG



Figure 15 : cicatrices rétractiles post pyoderma gangrenosum au niveau du membre inférieur droit

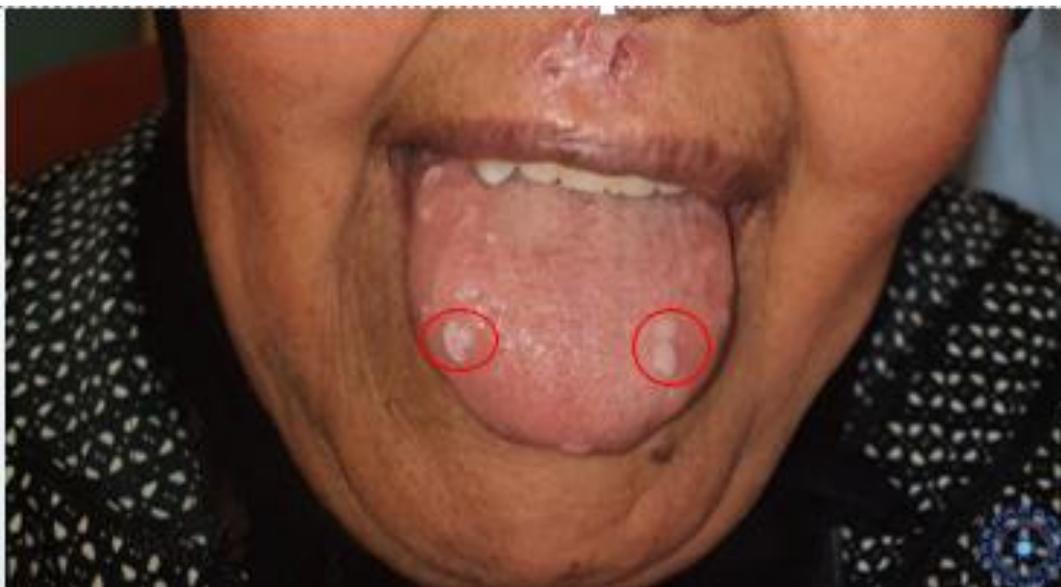


Figure 16 : multiples érosions à bords nets et à fond en « beurre frais » en faveur d'une aphtose buccale chez une patiente suivie pour MC



Figure 17 : Aphte génitale au cours d'une MC



Figure 18 : Syndrome de Sweet pustuleux chez un patient suivi pour RCH



Figure 19 : Multiples pustules alignés en « traces d'escargot » (pointillé noir) au niveau du plais mou chez une patiente suivie pour RCH en faveur d'une pyostomatite végétante



Figure 20 : Alignement des pustules en « traces d'escargot » au niveau de la gencive supérieure et le versant muqueux de la lèvre inférieure chez un patient ayant une RCH

ii. **Les dermatoses associées :**

Concernant les dermatoses inflammatoires associées (Tableau 4) :

Il s'agissait de la même incidence de la rosacée et de l'acné qui était de l'ordre de 5.5% (n=11) (Figure 21-figure 22) , suivi du psoriasis (Figure 23) dans 4.5 % des cas (n=9), un lupus cutané , une vascularite (Figure 24) , une pelade (Figure 25) , un vitiligo dans 0.5% des cas chacun (n=1).

Tableau 4 : les dermatoses inflammatoires associées par ordre de fréquence

	Valeur absolue	Pourcentage
Rosacée	N=11	5.5 % des cas
Acné	N= 11	5.5 % des cas
Psoriasis	N=9	4.5 % des cas
Vitiligo	N=1	0.5% des cas
Purpura vasculaire	N=1	0.5 % des cas
Lupus	N=1	0.5% des cas
Vascularite	N=1	0.5% des cas
Pelade	N=1	0.5% des cas



Figure 21 : Une rosacée érythémato-télangiectasique associée à une maladie de RCH



Figure 22 : une acné rétentionnelle au niveau du front chez un patient suivi pour MC



Figure 23 : plaques érythémateuses squameuses en regard des genoux dans le cadre d'un psoriasis associé à une MC



Figure 24 : Purpura infiltré au cours d'une vascularite confirmée histologiquement chez une patiente suivie pour MC



Figure 25 : Des plaques alopéciques (Flèche rouge) dans le cadre d'une pelade ophiasique associée à une MC

iii. Les dermatoses granulomateuses :

Concernant les dermatoses granulomateuses ; il s'agissait exclusivement d'une atteinte ano-génitale confirmée histologiquement dans 2% (n=4), faite d'une asymétrie vulvaire (Figure 26) dans 02 cas et une ulcération en coup de couteau (n=2) (Figure 27)



Figure 26 : une hypertrophie vulvaire plus marquée à gauche de consistance ferme au cours d'une MC

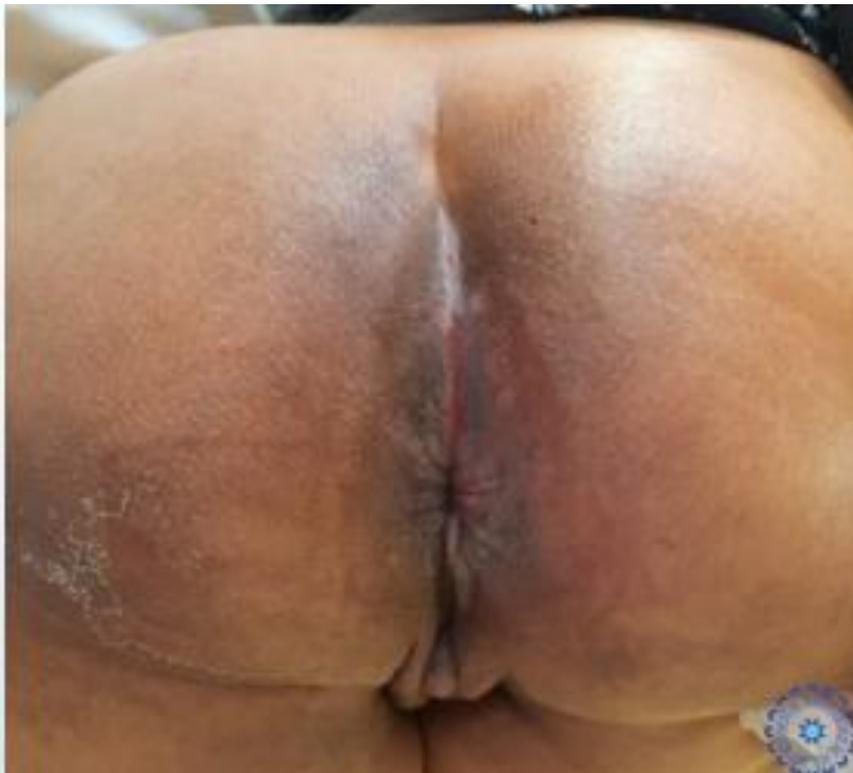
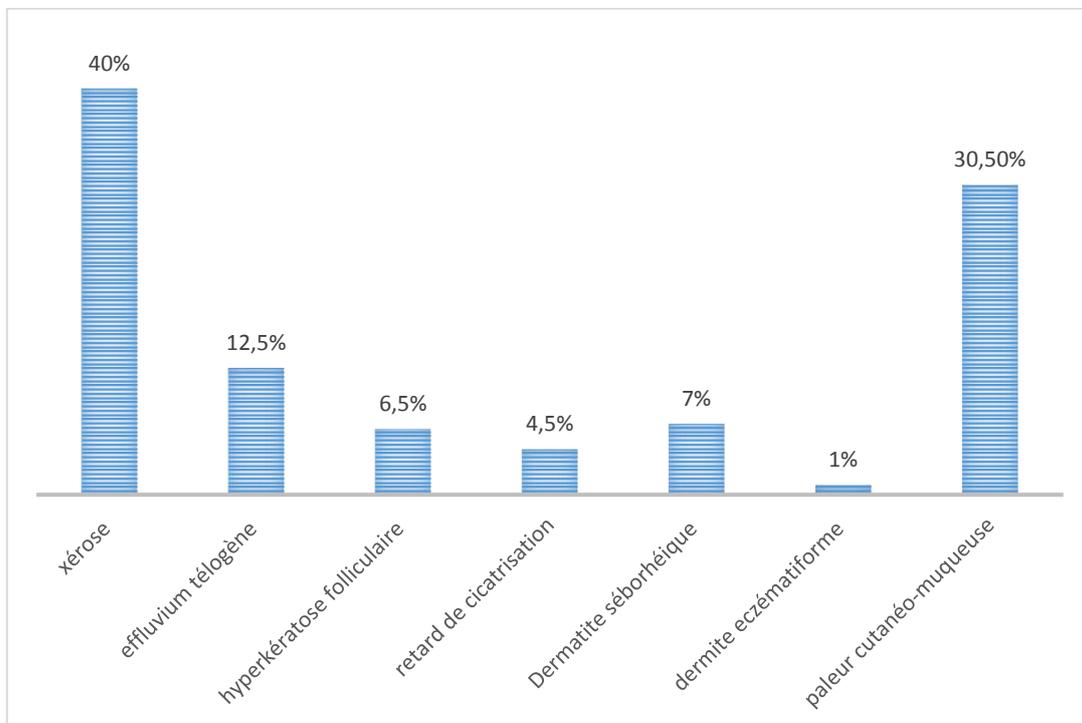


Figure 27 : ulcération en coup de couteau au niveau interfessier chez une patiente ayant une MC

iv. Les dermatoses carentielles :

Concernant les dermatoses carentielles, leur présence était estimée à 51% (n=102) dominées respectivement par :

- L'atteinte cutanée (graphique 8) : où la xérose représentait 40% de l'ensemble des dermatoses carentielles (n=41) , la pâleur cutanéomuqueuse représentait 30.5% (n=31) ,suivi de l'effluvium télogène à 12.5% (n=13) (figure 28) , dermatite séborrhéique à 7% (n=6) (Figure 29) , hyperkératose folliculaire à 6.5% (n=6) (Figure 30)



Graphique 8 : la répartition de l'atteinte cutanée au cours des dermatoses carentielles



Figure 28 : signes cliniques (a : élargissement de la raie) et dermoscopiques (b : anisotrichie) d'un effluvium télogène au cours d'une MC

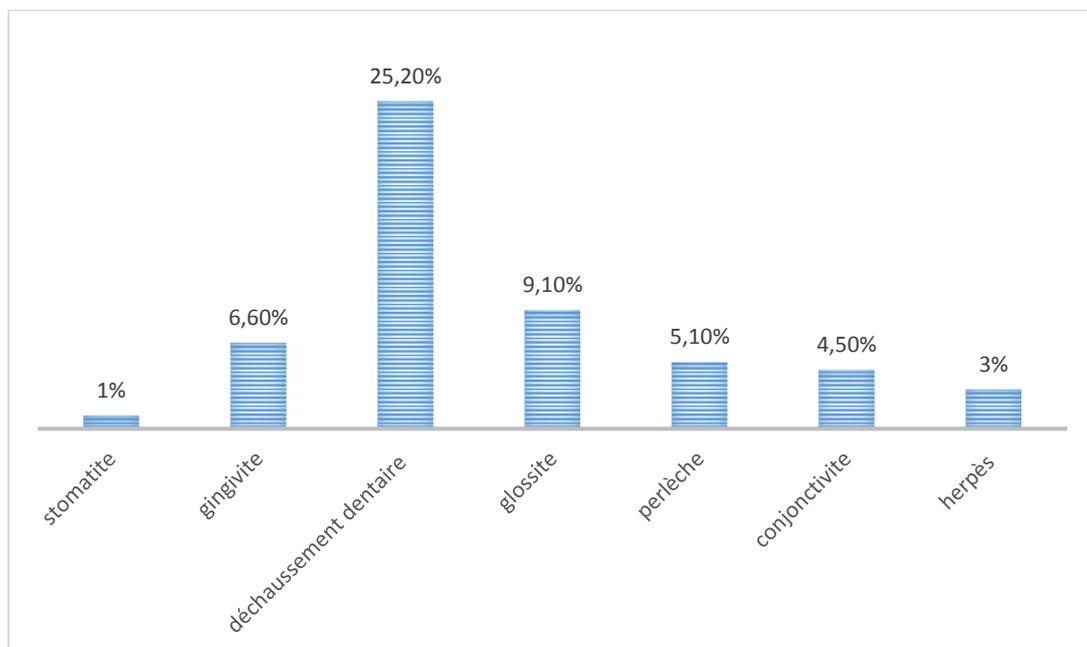


Figure 29 : Signes cliniques (a : squames grasses) et dermoscopiques (fond érythémateux et squames jaunes péripilaires) d'une dermatite séborrhéique au cours d'une MC



Figure 30 : une hyperkératose folliculaire au niveau des membres inférieurs au cours de la MC

- L'atteinte muqueuse (graphique 9) : le déchaussement dentaire était prédominant dans 25% (n=24) suivi d'une glossite dans 9.10%, une gingivite dans 6.6%



Graphique 9 : répartition de l'atteinte muqueuse au cours des dermatoses carentielles

v. **Les dermatoses inclassables :**

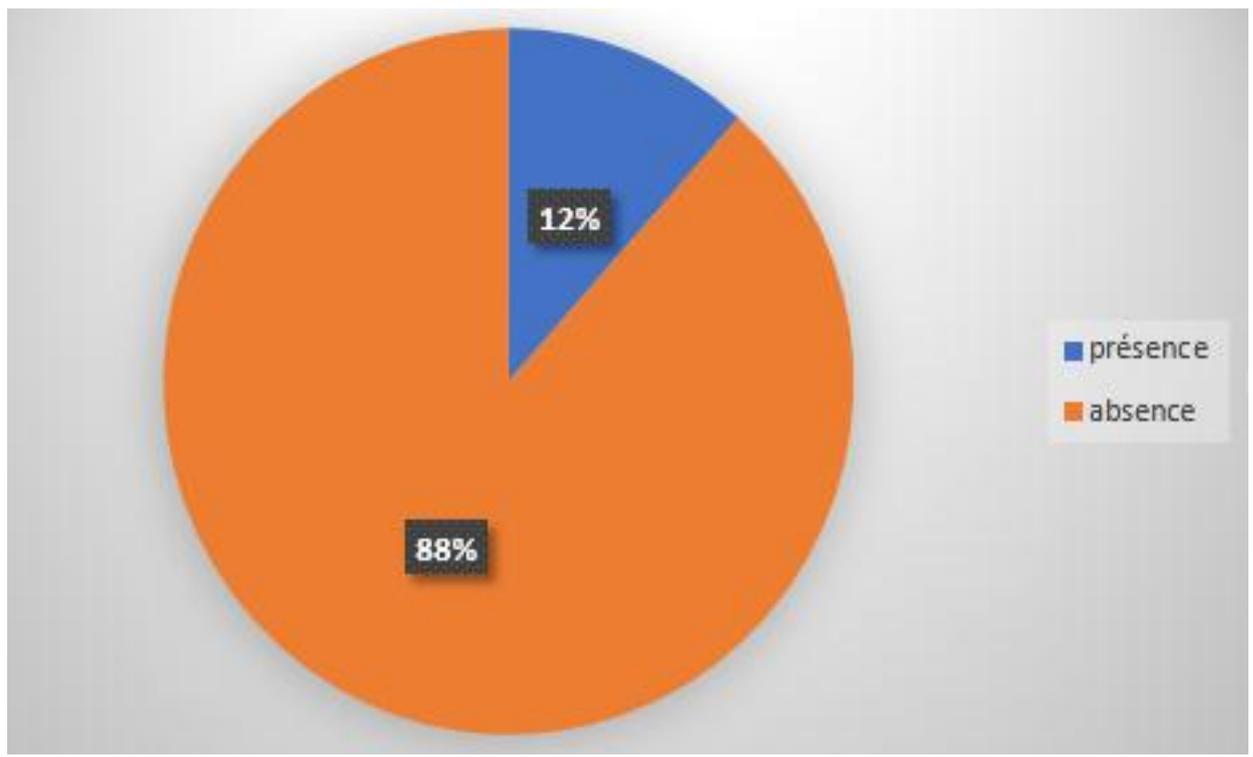
Concernant les dermatoses inclassables, il s'agissait d'un eczéma chronique, histiocytofibromes multiples, angiomes rubis, mélasma , et nævus dermiques

A noter que 2% des patients (n=4) avaient deux classes de dermatoses associées.

D. **Caractéristiques des autres manifestations extra-cutanées :**

a) **L'atteinte rhumatologique :**

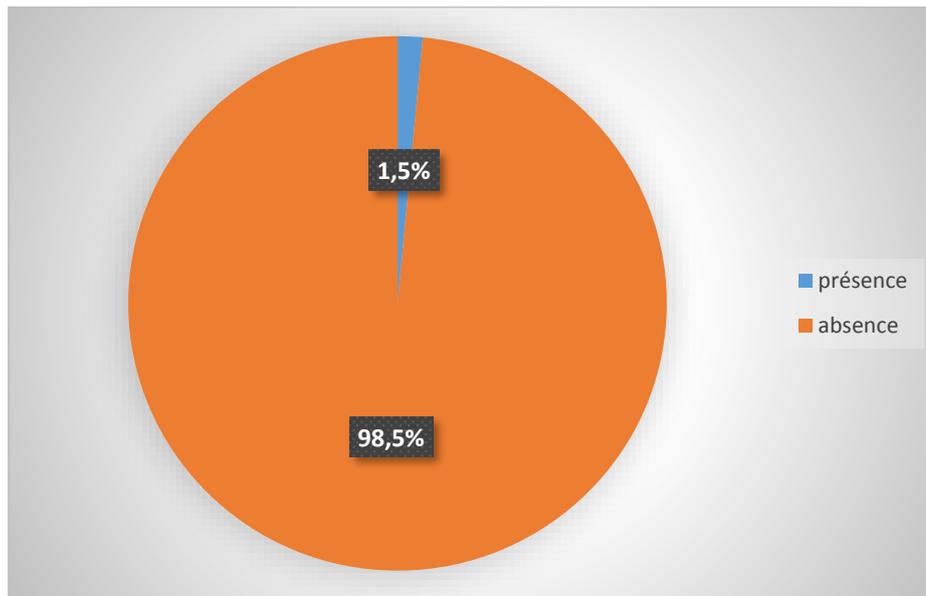
L'atteinte rhumatologique associée était diagnostiquée présente (par un avis rhumatologique) dans 12% (n=23), tous avaient une spondylarthrite ankylosante excepté un seul qui avait une polyarthrite rhumatoïde



Graphique 10 : l'atteinte rhumatologique au cours des MICI

b) **Atteinte ophtalmologique :**

L'atteinte ophtalmologique était diagnostiquée présente (par un avis ophtalmologique) dans 1.5% (n=3) et absente dans 98.5%



Graphique 11 : L'atteinte ophtalmologique au cours des MICI

Résultats analytiques :

La survenue de la dermatose diagnostiquée par rapport à la maladie digestive sous -jacente (poussée -rémission) était étudiée de façon aussi bien descriptive (tableau 5) qu'analytique (tableau 6)

Ainsi certaines dermatoses : réactionnelles (en nombre de 7) et granulomateuses (en nombre de 4) étaient non seulement associées à une poussée digestive mais aussi inaugurales de la MICI

Tableau 5 : Délai d'apparition des différentes dermatoses par rapport à l'activité de la MICI

Type de dermatose		Réactionnelle (N=19)	Granulomateuse (N=4)	Carentielle (N=102)	Associées (n=38)	
Survenue de la maladie /activité digestive	Poussée	Inaugurale	N=7	N=4	N=0	N=0
		A distance	N=3	N=0	N=40	N=10
	Rémission	N=9	N=0	N=82	N=28	

Tableau 6 : La corrélation entre l'activité de la maladie digestive et la dermatose diagnostiquée

Type de dermatose	Réactionnelle	Granulomateuse	Carentielle	Associées
MICI active	18.5%	11.1%	74%	18.5%
MICI en rémission	6.2%	1.4%	64.8%	18.6%
P value	0,0009	0,006	0.216	0.987

La corrélation entre l'activité de la maladie digestive et la dermatose diagnostiquée était comme suit :

❖ Associée significativement aux :

- ▲ Dermatoses réactionnelles (p=0,009),
- ▲ Dermatoses granulomateuses (p=0,006)

❖ Il n'y avait pas une association significative avec :

- ▲ Dermatoses carencielles (p=0.216)
- ▲ Dermatoses associées (p=0.987)

DISCUSSION

La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont des troubles inflammatoires systémiques affectant principalement le tractus gastro-intestinal (GI) à travers une interaction complexe d'antécédents génétiques, d'expositions environnementales (y compris le microbiome intestinal) et de dysrégulation de la réponse immunitaire innée et adaptative [53–55].

Bien que le tractus gastro-intestinal soit généralement la source des premiers symptômes qui conduisent à l'évaluation et au diagnostic de la maladie inflammatoire de l'intestin, plusieurs autres atteintes ; entre autres l'atteinte cutanée peut survenir en juxtaposition avec l'inflammation intestinale.

Ces manifestations extra-intestinales (MEI) sont des conditions inflammatoires qui suivent soit un cours indépendant, soit une trajectoire similaire à l'état pathologique du tractus digestif chez les patients atteints de MICI.

Environ 40 % des patients atteints de MICI souffrent de manifestations extra-intestinales (MEI), et des études récentes ont démontré que ces manifestations sont plus courantes chez les patients atteints de MC par rapport aux patients atteints de RCH [56–58]. Dans une grande étude de cohorte portant sur 950 patients, des MEI ont été identifiées chez 43 % des 580 patients atteints de MC et chez 31 % des 370 patients atteints de RCH [57].

Les maladies cutanées les plus courantes associées aux MICI sont l'érythème noueux (5–8 %), le PG (1–3 %), et moins fréquemment le syndrome de Sweet.

A. Caractéristiques de l'échantillon :

Dans notre étude, qui portait sur 200 patients ; on notait une nette prédominance féminine, soit dans 68% de cas. La prévalence des manifestations cutanées était prédominante dans 60% chez les femmes ce qui était très similaire à une étude Suisse de Stephan R. et al [60].

Le pic des MICI survient généralement entre 20 et 40 ans, mais un deuxième pic modéré se produit après l'âge de 60 ans. Ainsi selon une étude [59] ; les patients atteints de MICI sont principalement des femmes.

Notre étude affirme que parmi les 19 patients tabagiques actifs, ou ex-fumeurs 6 avaient des MEI soit une fréquence de 31% ; un résultat en accord avec les données de la littérature ; en effet selon Severs M et al [61]. Il existe une solide association dose-dépendante entre le tabagisme actif et les MEI chez les patients atteints de MC et de RCH. Il a été constaté que l'arrêt du tabac entraînait une réduction rapide de la prévalence de la MEI jusqu'aux niveaux rencontrés chez les fumeurs n'ayant jamais fumé.

B. Caractéristiques de l'atteinte cutanée :

1. Fréquence de l'atteinte dermatologique :

Dans notre série, la fréquence des manifestations dermatologiques (spécifiques et réactionnelles) est de 9.5%, elle est plus élevée dans la MC : 6.5 % (n=13) que dans la RCH : 2.5 % (n=8), ce qui est concordant avec la littérature.

Dans la littérature, les manifestations dermatologiques spécifiques et réactionnelles viennent en troisième position, après les manifestations hépatiques et rhumatologiques et peuvent être présentes chez 10% à 15% de ces patients : [62-64], bien que des taux plus élevés aient été documentés [65-67].

D'autres suggèrent que les manifestations cutanées peuvent être présentes chez plus de 10 % des patients [68]. Une étude prospective menée par Yüksel et al. sur 352 patients atteints de MICI sur une période de 4,5 ans a conclu que les manifestations cutanées avaient une prévalence de 9,3 % [69].

2. Type d'atteinte dermatologique

2.1. Dermatoses réactionnelles :

a) L'érythème noueux :

Dans notre série, l'EN était la dermatose réactionnelle la plus fréquente. En effet 8 de nos patients avaient un EN, ce qui représente une prévalence de 4% sur l'ensemble des patients qui présentent une MICI ; 3% des patients avaient un EN associé à une MC (n=6) et 1% avaient un EN associé à une RCH (n=2) : résultats concordant avec ceux de la littérature ; où l'EN représente une des manifestations cutanées la plus fréquente au cours des MICI et touche 4,2 % à 7,5 % des patients [70], sa prévalence est plus élevée au cours de la MC qu'au cours de la RCH [63].

Dans notre série, l'EN apparaît plus fréquemment chez la femme que chez l'homme, il touche en effet 6 femmes pour 2 hommes et chez la femme la moyenne d'âge des patientes ayant eu un EN était de 30.1 ans. Dans la littérature, l'EN apparaît plus fréquemment chez la femme jeune [70].

L'EN apparaît généralement en concomitance avec de l'arthrite et une maladie active. En effet les lésions de l'EN sont en corrélation non pas avec la gravité/étendue de la maladie mais avec l'activité de la maladie sous-jacente, de plus les lésions d'EN s'aggravent avec les poussées de colite chez les patients atteints de MICI [71]. Dans notre série, 90 % des patients qui avaient un EN étaient en poussée clinique au moment du diagnostic de l'EN (n=7).

L'atteinte colique dans la MC est associée à un risque plus élevé d'association à l'EN [72]. Dans notre série, la moitié des patients qui avaient un EN associé à la maladie de Crohn avaient une atteinte colique associée.

b) Le Pyoderma Gangrenosum :

Dans notre série la prévalence calculée était de l'ordre de 1,5% sur l'ensemble des patients qui présentent une MICI, une prévalence qui rejoint celle de la littérature où le PG survient chez 1 à 3 % des patients atteints de MICI [17].

0.5% de nos patients avaient un PG associé à une MC et 1% avait un PG associé à une RCH. Tous nos patients étaient en poussée de leur maladie digestive au moment du diagnostic de cette dermatose réactionnelle, qui était plus fréquente chez les femmes (n=2) que chez les hommes (n=1).

Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature, en effet, certaines études montrent que le PG est plus fréquent en cas de RCH que de MC, et lorsqu'il s'agit de MC il s'agit le plus souvent d'une atteinte pancolique [17]. Par ailleurs, une étude a montré que le PG est indépendant des poussées de la MICI [29]. Il est aussi plus fréquent chez les femmes, chez ceux qui ont des antécédents familiaux de RCH et les patients d'origine d'Afrique noire [16].

c) Le Syndrome de Sweet (SS) :

Dans notre série, il y avait que 3 cas de SS, avec un sex ratio F/H de 2. La RCH était la maladie digestive sous-jacente chez tous les patients qui étaient en poussée de leur MICI au moment du diagnostic.

Ces résultats concordent avec ceux de la littérature où le SS survient plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes, principalement entre la 3e et la 5e décennie de la vie [30]. Cette association avec les MICI n'est pas fréquente, son incidence au cours des MICI est moins fréquente que le PG [30]. De plus, elle semble plus fréquente dans la MC que dans la RCH, et chez les patients avec atteinte colique [30].

Le SS est fréquemment associé avec une MICI active dans environ 67 %-80 % des cas [29].

d) La pyostomatite pyodermite végétante :

Dans notre série ; seule la variante pyostomatite de la PPV qui a été retrouvée avec une prévalence de 1.5%, dont 1% était associée à la RCH ; le sexe ratio H/F était de 2 ce qui correspondait aux données de la littérature, En effet , la PPV est une manifestation mucocutanée, plus fréquemment observée au cours de la RCH, les hommes sont plus touchés que les femmes, avec un ratio H/F de 3 [73,74].

e) L'aphtose buccale :

La prévalence de l'aphtose buccale était de 1% sur l'ensemble de nos patients ayant une MICI, qui était active dans 90% des cas. Tous ces patients avaient la MC qui était active dans 90% au moment du diagnostic de l'aphtose.

Ces résultats descriptifs sont en accord avec ceux de la littérature, où les aphtes buccaux sont plus fréquents dans la MC (10 %) que dans la RCH (4 %) [61][75]. La stomatite aphteuse est plus fréquente dans les MICI actives que dans les MICI inactives [55] et d'autres études suggèrent que la stomatite aphteuse récurrente et l'apparition des symptômes sont souvent parallèles à l'activité de la RCH [71].

2.2. Dermatoses spécifiques :

Les manifestations cutanées métastatiques de la maladie de Crohn, ont une prévalence probablement sous-estimée en raison de leur polymorphisme clinique : moins de 200 cas rapportés [76].

Dans notre série, la prévalence de la MCC était de 2% (n=4) ; avec un âge moyen de 41 ans et un délai d'apparition de 1 an, l'atteinte colique était présente dans 75% équivalente à une prévalence de 1.5% de l'ensemble des malades atteints de MICI. Ces données descriptives sont concordantes avec celles de la littérature : La Maladie de

Crohn cutanée est rare, survenant le plus souvent au cours de la quatrième décennie et peut dans environ 20 % des cas précéder l'atteinte intestinale de la MC, avec un délai pouvant aller de trois mois à huit ans [77]. Elle serait plus fréquente chez les patients présentant une atteinte colique ou rectale de la MC que chez ceux ayant une atteinte iléale pure [78].

2.3. Dermatoses carencielles :

Concernant les dermatoses carencielles :

L'anémie ferriprive est plus fréquente au cours de la MC que dans la RCH (81% vs 39%) [27]. Dans notre série les manifestations cutanées relatives à l'anémie ferriprive étaient la pâleur cutanéomuqueuse, observée dans 30% de l'ensemble des dermatoses carencielles soit une prévalence de 12%

L'acrodermatite entéropathique qui est la manifestation cutanée de la carence nutritionnelle la plus fréquente (Carence en Zinc) [27], est plus observée au cours de la MC (40%) par rapport à la RCH [27]. Dans notre série, la prévalence de la dermatite séborrhéique était de 7% (n=6) , elle peut être constaté lors d'une carence en zinc mais aucun dosage de la zincémie n'a été demandé.

La carence en acides gras essentiels est plus fréquente au cours de la MC que dans la RCH [27]. Dans notre série, il n'a pas été retrouvé de carence en acide gras.

2.4. Dermatoses associées :

Récemment, une étude menée afin de clarifier l'association entre les MICI et les maladies inflammatoires de la peau a montré que la rosacée, le psoriasis et la dermatite atopique étaient significativement associés aux MICI [79].

Parmi les nombreuses pathologies dermatologiques inflammatoires qui s'associent aux MICI, la plus fréquemment associée au MICI dans la littérature [27] et dans notre étude était le psoriasis. Dans notre série, la prévalence du psoriasis était

de 4.5% sur l'ensemble des patients qui présentent une MICI, soit la deuxième prévalence la plus élevée de toutes les dermatoses associées de notre série. 3% des patients avaient un psoriasis associé à une MC (n=7) et 1.5 % avait un psoriasis associé à une RCH (n=2).

Egalement dans la littérature, le psoriasis se manifeste chez 7 à 11 % de la population atteints de MICI contre 1 à 2 % de la population générale [80].

Il survient plus fréquemment dans la MC (11,2 %) que dans la RCH (5,7 %) [30].

L'association des MICI avec le psoriasis serait liée à la fois à des facteurs génétiques et immunologiques comme expliqué précédemment dans le chapitre physiopathologie. En effet une étude canadienne a montré que les patients suivis pour une MC avaient un risque multiplié par 1,6 de développer un psoriasis par rapport à la population générale et inversement les patients qui présentent un psoriasis ont un risque multiplié par 1,52 de développer une MC [81]. Il n'existe pas de relation entre la gravité du psoriasis et l'activité des MICI [30] ;

Il a été rapporté des cas de maladie de Verneuil associés aux MICI. En effet, une étude a montré que les MICI ont un risque multiplié par 9 de développer une maladie de Verneuil par rapport à la population générale, et elle est plus sévère chez ces patients [82]. Dans notre série, aucun des patients n'avait une maladie de Verneuil

Dans notre série, la prévalence de la rosacée était de 6.5% sur l'ensemble des patients qui présentent une MICI, soit la prévalence la plus élevée de toutes les dermatoses associées de notre série. Néanmoins, il n'y avait pas de relation claire établie entre la rosacée et la durée ou la gravité de la MICI associée [85].

L'association épidémiologique entre la rosacée et les MICI peut s'expliquer par une pathogenèse commune des deux maladies. Premièrement, des études d'association récentes à l'échelle du génome ont fourni la preuve d'une base génétique

commune pour la rosacée et les MICI. Han et coll. ont suggéré une association bidirectionnelle entre les MICI et la rosacée (risque relatif [RR] de MICI chez les patients atteints de rosacée, 1,32 [IC à 95 % 1,18–1,49]) [83].

Spoendlin et al. ont mené une étude cas-témoins basée sur la population en Suisse, au cours de laquelle il a été noté que la probabilité de rosacée serait augmentée de 49 % chez les patients atteints de MC [83].

C. Manifestations cutanées et activité de la maladie digestive :

L'activité de la maladie digestive qui reflète la sévérité et l'évolution de la pathologie est un paramètre crucial pour la gestion des patients et l'évaluation de la réponse aux traitements.

Cependant, malgré ces perspectives prometteuses, la recherche sur la corrélation entre l'atteinte cutanée et l'activité d'une MICI reste relativement limitée. Peu d'études ont examiné de manière approfondie cette relation complexe. L'objectif de notre étude était de déterminer la relation entre les différentes dermatoses observées et l'activité de la MICI.

Notre étude a révélé que les manifestations extra intestinales dermatologiques significativement associées à une MICI active étaient les dermatoses réactionnelles et spécifiques granulomateuses.

Selon Greuter et al. [84] : L'association du pyoderma gangrenosum (PG) avec l'activité de la maladie est assez controversée, car il peut soit refléter l'activité de la maladie inflammatoire de l'intestin (MICI), soit évoluer indépendamment de celle-ci.

Ces observations cliniques ont des implications thérapeutiques directes, car les manifestations associées à la maladie intestinale peuvent être simplement traitées en ciblant l'inflammation intestinale en cours plutôt que les manifestations cutanées elles-mêmes. De plus, la présence de manifestations extra-intestinales (EIM)

cutanées associées au MICI en rémission clinique apparente devrait inciter les médecins à enquêter davantage sur l'activité de la maladie gastro-intestinale, même chez les patients asymptomatiques

Nous n'avons pas pu démontrer une association significativement importante entre les autres types de dermatoses (associées ou carencielles) et l'activité de la MICI. Ce résultat pourrait être expliqué par une possible évolution indépendante dans le cas des dermatoses associées ; et la possibilité de l'origine multifactorielle des dermatoses carencielles (l'origine iatrogène).

Les perspectives de notre étude sont vastes et peuvent contribuer à divers domaines :

- ▲ Applications cliniques : Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des manifestations cutanées identifiées pourraient être intégrées dans la pratique clinique pour chaque dermatologue et gastro-entérologue afin d'améliorer le diagnostic précoce de ces dermatoses et le suivi des patients atteints de MICI.
- ▲ Études pronostiques : Une recherche future pourrait évaluer si les MEI cutanées identifiées sont associées à des pronostics spécifiques, tels que la sévérité de la maladie, et la réponse au traitement.

LIMITES ET PERSPECTIVES

La présente étude comportait certaines limites :

- ⤴ Echantillon polymorphe : Bien que l'échantillon soit représentatif et l'étude est de nature prospective, la plupart des patients n'étaient pas naïfs de traitements ; ce qui peut introduire des biais dans la collecte et l'interprétation des données, et potentiellement limiter le nombre de manifestations présentes lors de l'examen clinique
- ⤴ Manque de ressources financières : La majorité des patients ne disposaient pas des ressources financières nécessaires pour réaliser des dosages et des bilans complets. Par conséquent, le diagnostic des dermatoses carencielles a été principalement établi sur la base d'un examen clinique détaillé.

CONCLUSION

Les manifestations cutanées dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont relativement fréquentes et polymorphes, englobant un large spectre de pathologies.

Notre étude descriptive et analytique menée sur des patients atteints de MICI a mis en lumière les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des différentes manifestations cutanées aussi bien réactionnelles ; spécifiques ; associées et secondaires et aussi la présence d'une corrélation significative entre certains types de dermatoses et l'activité de la maladie.

La connaissance de ces manifestations cutanées est cruciale, car elles peuvent être révélatrices de la maladie digestive sous-jacente ou servir de marqueurs de sa gravité. Par conséquent, la peau peut être considérée comme un véritable miroir du tube digestif, fournissant des indices précieux sur l'état inflammatoire et nutritionnel du patient. Une reconnaissance et une compréhension approfondies de ces manifestations cutanées permettent une prise en charge plus holistique et ciblée des patients atteints de MICI.

RESUME

RESUME

Introduction :

Le terme de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) regroupe la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Leur évolution est caractérisée par l'alternance de poussées et rémissions, et peut être ponctuée par la survenue de diverses manifestations extra-intestinales. L'objectif de notre travail est de décrire les manifestations cutanées chez les patients atteints de MICI suivis au service d'hépatogastro-entérologie et de dermatologie au CHU HASSAN II de Fès.

Patients et Méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective étalée sur une période de 1 an (Mars 2023–Mars 2024) menée au service de gastro-entérologie en collaboration avec le service de dermatologie au CHU HASSAN II de Fès. Chaque malade suivi pour MICI au service de gastrologie, retenue sur un ensemble d'arguments cliniques, morphologiques, endoscopiques, histologiques et évolutifs, a bénéficié d'un examen dermatologique par deux examinateurs. Toutes les manifestations cutanées secondaires aux traitements ont été exclues.

Nous avons réalisé d'abord des statistiques descriptives, les paramètres étudiés étaient : Caractéristiques de l'échantillon, de la maladie digestive sous-jacente et de la dermatose retrouvée.

Dans une seconde étape, nous avons cherché l'existence ou non d'une association statistiquement significative entre les différentes dermatoses et l'activité de la maladie digestive sous-jacente.

Résultats :

Sur les 200 malades colligés : 119 cas étaient suivis pour maladie de Crohn et 81 cas pour RCH, le sex ratio H/F était de 0.47, avec un âge moyen de 44 ans, avec

des extrêmes qui se situaient entre 18 et 84 ans. La maladie était active cliniquement et/ou endoscopiquement dans 27.1% (n=54) et en rémission clinico-endoscopique dans 72.9% (n=146).

Sur un total de 200 patients ayant une MICI examinés : L'atteinte dermatologique (réactionnelle ; spécifique et carencielle) était présente chez 123 malades soit une fréquence de 60.5%.

Concernant les atteintes dermatologiques, il s'agissait d'une dermatose réactionnelle dans 8.5% cas (n=17), d'une dermatose inflammatoire associée dans 19% des cas (n=38), d'une dermatose granulomateuse confirmée histologiquement dans 2% (n=4) d'une dermatose inclassable dans 6% des cas (n=12) et d'une dermatose carencielle dans 51% des cas (n=102).

Nous avons pu révéler à travers l'étude analytique que les manifestations extra intestinales dermatologiques significativement associées à une MICI active étaient les dermatoses réactionnelles et spécifiques granulomateuses.

Discussion :

Bien que le tractus gastro-intestinal soit généralement la source des premiers symptômes conduisant à l'évaluation et au diagnostic de la maladie inflammatoire de l'intestin, diverses atteintes extra-intestinales, notamment cutanées, peuvent survenir concomitamment avec l'inflammation intestinale. Ces manifestations extra-intestinales (MEI) sont des conditions inflammatoires qui peuvent évoluer indépendamment ou suivre une trajectoire similaire à celle de la pathologie du tractus digestif chez les patients atteints de MICI.

Dans la littérature, les maladies cutanées les plus courantes associées aux MICI sont d'ordre réactionnelles : l'érythème noueux (5-8 %), le PG (1-3 %), et moins fréquemment le syndrome de Sweet , des résultats qui concordent avec celles de notre

série, où l'EN était la dermatose réactionnelle la plus fréquente , suivie du PG, de l'aphtose et du SS en dernier .Quant à la PPV , une manifestation mucocutanée, plus fréquemment observée au cours de la RCH ; elle était également présente exclusivement chez des sujets ayant une RCH

Quant aux dermatoses spécifiques granulomateuses, elles sont relativement rares ; elles représentaient moins de 4% sur l'ensemble des manifestations ; une prévalence probablement sous-estimée en raison de leur polymorphisme clinique.

Dans notre série ; ces deux types de manifestations dermatologiques étaient significativement associées à une MICI active, un résultat complexe qui nécessite d'autres études plus approfondies.

Conclusion :

Les manifestations dermatologiques sont fréquentes et polymorphes au cours des MICI, leur connaissance s'avère importante vu leur spécificité qui peut être révélatrice de la maladie digestive ou en être un marqueur de sa gravité ; de ce fait, la peau est un véritable miroir du tube digestif.

Fiche d'exploitation

Nom et prénom : IP : N° tel : Age : Sexe :

Profession :

Antécédents :

• **Tabagisme :** Non-fumeur Ex-fumeur fume toujours

• **ATCD personnel ou familiaux :**

–**MICI dans la famille :** Non oui

Si oui : (précision)

–**Atopie :** Non oui

Si oui : (précision)

–**Psoriasis :** Non oui

Si oui : (précision)

–**Vitiligo** Non oui

Si oui : (précision)

–**Néoplasie notamment cutanée** Non oui

Si oui : (précision)

–**Autres ATCD (comorbidités, chirurgicaux) :**

• **Prise médicamenteuse :** Non oui

Si oui : (précision)

Année – âge de diagnostic de la maladie :

Type de MICI :

La classification de Montréal :

Sévérité initiale :

Sévérité actuelle :

L'activité de la maladie :

1. Manifestations extra-digestives des MICI :

1. Cutanées :

✓ *Dermatoses réactionnelles* :

- Aphtose buccale :
 - Avant/ simultanément / après le dg :
 - Au moment des poussées :
 - Précèdent les poussées :
- Pyoderma gangrenosum :
 - Avant/ simultanément / après le dg :
 - Précèdent les poussées :
 - Au moment des poussées :
 - Siège :
 - Variante : ulcérée/ pustuleuse/ bulleuse/ végétante
- Sd de Sweet :
 - Avant/ simultanément / après le dg :
 - Précèdent les poussées :
- Au moment des poussées :
- Variante : bulleux/pustuleux :
- Récidive :
- Erythème noueux :
 - Avant/ simultanément / après le dg :
 - Précèdent les poussées :
 - Au moment des poussées :
 - Siège :
 - Caractère unilatéral/ bilatéral :
- Sd arthro-cutané :
- Pyostomatite pyodermite végétante :
 - Début par rapport à la maladie :
 - Au moment des poussées :
 - Précèdent les poussées :
 - Localisation

✓ *Dermatoses granulomateuses* :

Lésions ano génitales :

- Fissures péri anales :

- Pseudocondylomes :
- Marisques oedémateuses :
- Ulcérations
 - en coup de couteau : péri-anale vulvaire :
 - chancriformes :

□ Œdème vulvaire : symétrique asymétrique :

□ Œdème scrotal :

□ Phimosis serré acquis

⇒ Evolution :

- indépendante de la maladie :
- Poussée-rémission

Lésions oro-faciales :

- Lésions polypoïdes : vestibulaire jugale.
- Aspect « en pavé » de la face interne de la joue :
- Macrochéilite granulomateuse : unilatérale bilatérale permanente épisodique
- Ulcérations linéaires des sillons gingivo-jugaux :

Lésions cutanées :

- Erythème facial,
- Lésions acnéiformes :
- Intertrigo .

✓ ***Dermatoses carentielles :***

• Les manifestations cutanées :

- Xérose :
- Hyperkératose folliculaire : face d'extension des membres tronc :

- Purpura pétéchial péri folliculaire :
- Retard de cicatrisation :
- Lésions érythémato-squameuses :
 - péribuccal • palpébral • périnarinaire • génital • péri-anal
- Placards eczématiformes / psoriasiformes :
- lésions bulleuses :
- lésions nécrotiques : évolution centrifuge.
- Ecchymose des zones de pression,
- Dermite séborrhéique/ dermite eczématiforme :
- Les manifestations muqueuses :
 - Stomatite
 - Gingivite hypertrophique hémorragique :
 - Déchaussement dentaire :
 - Glossite
 - Perlèche
 - Conjonctivite
- ✓ *Dermatoses associées :*
 - Dermatoses bulleuses :
 - Psoriasis :
 - Acné :
 - Rosacée :
 - Vitiligo :
 - Pelade :
 - Hidradénite suppurative :

- Urticaire chronique :
- Lupus érythémateux
- Sclérodermie
- Lichen
- Syndrome de Gougerot-Sjögren...

2. Oculaires :

- Conjonctivite
- Gène oculaire
- Larmolement
- Photophobie
- Sensation de corps étranger
- BAV

3. Rhumatologiques

4. Autres manifestations extra digestifs

REFERENCES

1. Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002;359:62—9.
2. Farrell RJ, Peppercorn MA. Ulcerative colitis. *Lancet* 2002;359:331—40.
3. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005;81:580—5
4. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1794–1800.
5. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis* 2019;13:541–554.
6. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut*. 1996;38:738–41.
7. Van Sommeren S, Janse M, Karjalainen J, et al. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease: from shared genetics to shared biological pathways. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:987–94.
8. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology*. 2002;123:714–
9. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1997;112:1845–1853
10. Weizman A, Huang B, Berel D et al. "Facteurs cliniques, sérologiques et génétiques associés au pyoderma gangrenosum et à l'érythème noueux chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin". *Inflammation intestinale*, 2014 ; 20 :525–

11. Savin Z, Kivity S, Yonath H, et al. Smoking and the intestinal microbiome. *Arch Microbiol* 2018;200:677–684
12. Severs M, van Erp SJ, van der Valk ME, et al. Smoking is Associated With Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:455
13. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis* 2019;13:541–554.
14. Scofield RH, Kurien B, Gross T, et al. HLA-B27 binding of peptide from its own sequence and similar peptides from bacteria: implications for spondyloarthropathies. *Lancet* 1995;345:1542–4.
15. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002;347(6):417–429.
16. Mahmud, Md. R., Akter, S., Tamanna, S. K., Mazumder, L., Esti, I. Z., Banerjee, S., ... Pirttilä, A. M. (2022). Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes*, 14(1). doi.org/10.1080/19490976.2022.2096995
17. Seneschal, « Manifestations dermatologiques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ».
18. T. Greuter, A. Navarini, et S. R. Vavricka, « Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease », *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 53, n° 3, p. 413-427, déc. 2017, doi: 10.1007/s12016-017-8617-4.
19. D. Farhi, J. Cosnes, S. Aractingi, et K. Khosrotehrani, « Manifestations cutanées associées aux maladies inflammatoires chroniques intestinales », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 136, n° 11, p. 828-833, nov. 2009,

20. Barret, M., de Parades, V., Battistella, M., Sokol, H., Lemarchand, N., & Marteau, P. (2014). *Crohn's disease of the vulva. Journal of Crohn's and Colitis*, 8(7), 563-570. doi:10.1016/j.crohns.2013.10.009
21. H. J. Freeman, « Erythema Nodosum and Pyoderma Gangrenosum in 50 Patients with Crohn's Disease », *Can. J. Gastroenterol.*, vol. 19, n° 10, p. 603-606, 2005,
22. Tavela Veloso F, Carvalho S, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 29-34
23. 29 Alvarez-Payares JC, Ramírez-Urrea S, Correa-Parra L, Salazar-Urbe D, Velásquez-López M. Mucocutaneous Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. 2021 Aug 15;13(8):e17191.
24. M. K. Basu et P. Asquith, « Oral manifestations of inflammatory bowel disease », *Clin. Gastroenterol.*, vol. 9, n° 2, p. 307-321, mai 1980.
25. J. Seneschal, « Manifestations dermatologiques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin »
26. B. L. Huang, S. Chandra, et D. Q. Shih, « Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease », *Front. Physiol.*, vol. 3, p. 13, févr. 2012,
27. S. L. Zunt, « Recurrent aphthous stomatitis », *Dermatol. Clin.*, vol. 21, n° 1, p. 33-39, janv. 2003, doi: 10.1016/S0733-8635(02)00075-X.
28. E. Antonelli *et al.*, « Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases », *J. Clin. Med.*, vol. 10, n° 2, p. 364, janv. 2021,
29. A. V. Marzano, A. Borghi, A. Stadnicki, C. Crosti, et M. Cugno, « Cutaneous Manifestations in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Clinical Features, and Therapy », *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 20, n° 1, p. 213-227,

30. A. V. Marzano, D. Lipsker, et M. Cugno, « Editorial: Neutrophil-Mediated Skin Diseases: Immunology and Genetics », *Front. Immunol.*, vol. 10, p. 2377, oct. 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.02377.
31. E. Maverakis *et al.*, « Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts », *JAMA Dermatol.*, vol. 154, n° 4, p. 461, avr. 2018
32. Marzano, A. V., Ishak, R. S., Saibeni, S., Crosti, C., Meroni, P. L., & Cugno, M. (2013). Autoinflammatory Skin Disorders in Inflammatory Bowel Diseases, Pyoderma Gangrenosum and Sweet's Syndrome: a Comprehensive Review and Disease Classification Criteria. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 45(2), 202-210.
33. C. Becuwe, E. Delaporte, J. F. Colombel, F. Piette, A. Cortot, et H. Bergoend, « Sweet's syndrome associated with Crohn's disease », *Acta Derm. Venereol.*, vol. 69, n° 5, Art. n° 5, sept. 1989, doi: 10.2340/0001555569444445.
34. M. Ali et D. R. Duerksen, « Ulcerative Colitis and Sweet's Syndrome: A Case Report and Review of the Literature », *Can. J. Gastroenterol.*, vol. 22, n° 3, p. 296-298, 2008
35. P. R. Cohen et R. Kurzrock, « Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts », *Int. J. Dermatol.*, vol. 42, n° 10, p. 761-778, oct. 2003
36. J. A. Díaz-Peromingo, F. García-Suárez, J. Sánchez-Leira, et J. Saborido-Froján, « Sweet's syndrome in a patient with acute ulcerative colitis: presentation of a case and review of the literature. », *Yale J. Biol. Med.*, vol. 74, n° 3, p. 165-168, 2001.
37. I. Chaudhry SI, Philpot NS, Odell EW, Challacombe SJ, Shirlaw PJ. Pyostomatitis vegetans associated with asymptomatic ulcerative colitis: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87(3):327-330.

38. 2. Hegarty AM, Barrett AW, Scully C. Pyostomatitis vegetans. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(1):1–7.
39. Konstantopoulou M, O’Dwyer EM, Steele JC, Field EA, Lewis MA, Macfarlane AW. Pyodermatitis–pyostomatitis vegetans complicated by methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Exp Dermatol* 2005;30(6):666–668.
40. 9. Ficarra G, Cicchi P, Amorosi A, Piluso S. Oral Crohn’s disease and pyostomatitis vegetans. An unusual association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75(2):220–224.
41. N. H. Cox et J. G. Palmer, « Bowel–associated dermatitis–arthritis syndrome associated with ileo–anal pouch anastomosis, and treatment with mycophenolate mofetil », *Br. J. Dermatol.*, vol. 149, n° 6, p. 1296-1297, déc. 2003, doi: 10.1111/j.1365–2133.2003.05664.x.
42. M. F. J. André *et al.*, « Longest Form of CCTG Microsatellite Repeat in the Promoter of the CD2BP1 /PSTPIP1 Gene Is Associated with Aseptic Abscesses and with Crohn Disease in French Patients », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 55, n° 6, p. 1681-1688, juin 2010,
43. R. Medina–Murillo, « Manifestaciones cutáneas de las enfermedades inflamatorias intestinales ».
44. L. Ungureanu, R. Cosgarea, M. Alexandru Badea, A. Florentina Vasilovici, I. Cosgarea, et S. Corina Şenilă, « Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease (Review) », *Exp. Ther. Med.*, vol. 20, n° 1, p. 31-37, juill. 2020, doi: 10.3892/etm.2019.8321.
45. N. Wolf *et al.*, « Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease », *J. Med. Genet.*, vol. 45, n° 2, p. 114-116, févr. 2008,

46. Ciubotaru, V., Tattevin, P., Cartron-Savin, L., Le Gall, F., Arvieux, C., Gosselin, M., & Michelet, C. (2003). *Manifestations métastatiques cutanées de la maladie de Crohn*. *La Revue de Médecine Interne*, 24(3), 198-201. doi:10.1016/s0248-8663(02)00814-7
47. Gilson MR, Elston LC, Pruitt CA. Metastatic Crohn's disease: remission induced by mesalamine and prednisone. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:476-9
48. Gisserot O, Carsuzaa F, Terrier JP, Lombard M, Marrot F. Maladie cutanée métastatique de la maladie de Crohn, À propos d'un cas. *Rev Med Interne* 1997;18:477-80.
49. Lebwohl M, Lebwohl O. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:142-8.
50. Farhi D, Duriez P, Aractingi S, Cosnes J, Khosrotehrani K. Misleading pustular plaques of the lower limbs during Crohn's disease: two case reports. *J Med Case Reports* 2007;1:109.
51. Shum DT, Guenther L. Metastatic Crohn's disease, Case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 1990;126:645-8.
52. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: where are we? *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:12-8. <https://doi.org/10.1111/jgh.12751>.
- 16 Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
53. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380: 1590-605. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60026-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60026-9).
54. Ordás I, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1113995#SA1>.

55. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, Bak Andersen I, Wewer V, Nørregaard P, Moesgaard F, Bendtsen F, Munkholm P, DCCD study group (2006) Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003–2005: a population–based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 101:1274–1282
56. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM (2011) Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 106:110–119
57. Williams H, Walker D, Orchard TR (2008) Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 10:597–605
58. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2015) 12:205–17.
59. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):110–119.
60. Severs M, van Erp SJ, van der Valk ME, Mangen MJ, Fidder HH, van der Have M, van Bodegraven AA, de Jong DJ, van der Woude CJ, Romberg–Camps MJ, Clemens CH, Jansen JM, van de Meeberg PC, Mahmmud N, Ponsioen CY, Bolwerk C, Vermeijden JR, Pierik MJ, Siersema PD, Leenders M, van der Meulen–de Jong AE, Dijkstra G, Oldenburg B; Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Smoking is Associated With Extra–intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Apr;10(4):455–61.
61. D. Farhi, J. Cosnes, S. Aractingi, et K. Khosrotehrani, « Manifestations cutanées associées aux maladies inflammatoires chroniques intestinales », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 136, n° 11, p. 828-833, nov. 2009,

62. S. R. Vavricka *et al.*, « Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 106, n° 1, p. 110-119, janv. 2011, doi: 10.1038/ajg.2010.343.
63. A. J. Greenstein, H. D. Janowitz, et D. B. Sachar, « The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients », *Medicine (Baltimore)*, vol. 55, n° 5, p. 401-412, sept. 1976, doi: 10.1097/00005792197609000-00004.
64. T. F. Malik et D. M. Aurelio, « Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. W. Burgdorf, « Cutaneous manifestations of Crohn's disease », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 5, n° 6, p. 689-695, déc. 1981, I. Palamaras *et al.*, « Metastatic Crohn's disease: a review », *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, vol. 22, n° 9, p. 1033-1043, sept. 2008
65. Antonelli, E., Bassotti, G., Tramontana, M., Hansel, K., Stingeni, L., Ardizzone, S., ... Maconi, G. (2021). *Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. Journal of Clinical Medicine, 10(2), 364.*
66. Yüksel, I.; Başar, O.; Ataseven, H.; Ertuğrul, I.; Arhan, M.; İbiş, M.; Dağlı, U.; Demirel, B.T.; Ulker, A.; Seçilmiş, S.; et al. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009, 15, 546–550. [
67. H. J. Freeman, « Erythema Nodosum and Pyoderma Gangrenosum in 50 Patients with Crohn's Disease », *Can. J. Gastroenterol.*, vol. 19, n° 10, p. 603-606, 2005,
68. S. Timani et D. F. Mutasim, « Skin manifestations of inflammatory bowel disease », *Clin. Dermatol.*, vol. 26, n° 3, p. 265-273, mai 2008,

69. J. T. Apgar, « Newer aspects of inflammatory bowel disease and its cutaneous manifestations: a selective review », *Semin. Dermatol.*, vol. 10, n° 3, p. 138-147, sept. 1991.
70. Keyal, U.; Liu, Y.; Bhatta, A.K. Dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease: A review. *Discov. Med.* 2018, 25, 22233.
71. Turkcapar, N.; Toruner, M.; Soykan, I.; Aydintug, O.T.; Cetinkaya, H.; Duzgun, N.; Ozden, A.; Duman, M. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol. Int.* 2006, 26, 663–668. [CrossRef]
72. W. Sbeit *et al.*, « Oral manifestations of inflammatory bowel disease: the neglected piece of the puzzle », *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 32, n° 11, p. 1422-1431, nov. 2020,
73. Bhojra B, Lyon C. Crohn's disease of the vulva: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Dec;33(12):1969–74.
74. : Ploysangam T, Heubi JE, Eisen D, Balistreri WF, Lucky AW. Cutaneous Crohn's disease in children. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:697—704.
75. Lebowitz M, Lebowitz O. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:142—8.
76. M. Kim, K. H. Choi, S. W. Hwang, Y. B. Lee, H. J. Park, et J. M. Bae, « Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of inflammatory skin diseases: A population-based cross-sectional study », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 76, n° 1, p. 40-48, janv. 2017
77. S. Danese, « Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease », *World J. Gastroenterol.*, vol. 11, n° 46, p. 7227, 2005, doi: 10.3748/wjg.v11.i46.7227.

78. C. N. Bernstein, A. Wajda, et J. F. Blanchard, « The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study », *Gastroenterology*,
79. Yadav *et al.*, « Hidradenitis Suppurativa in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study in Olmsted County, Minnesota », *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 14, n° 1,
80. Han J, Liu T, Zhang M, Wang A. The relationship between inflammatory bowel disease and rosacea over the lifespan: a meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019;43:497-502.
81. J. Spoenclin, G. Karatas, R. I. Furlano, S. S. Jick, and C. R. Meier, "Rosacea in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a population-based case-control study," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 22, no. 3, pp. 680-687, 2016.
82. Julia Spoenclin, PhD, Gülistan Karatas, BSc, Raoul I. Furlano, MD, Susan S. Jick, DSc, Christoph R. Meier, PhD, MSc *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 22, Issue 3, 1 March 2016, Pages 680-687,
83. Greuter, T., Navarini, A., & Vavricka, S. R. (2017). *Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 53(3), 413-427. doi:10.1007/s12016-017-8617-4