



HAL
open science

Extra-intestinal manifestations: is bowel severity also outside the gut in inflammatory bowel diseases?

Mathilde Nicol

► **To cite this version:**

Mathilde Nicol. Extra-intestinal manifestations: is bowel severity also outside the gut in inflammatory bowel diseases?. Human health and pathology. 2023. dumas-04238372

HAL Id: dumas-04238372

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04238372>

Submitted on 12 Oct 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année: 2023

**EXTRA-INTESTINAL MANIFESTATIONS: IS BOWEL SEVERITY
ALSO OUTSIDE THE GUT IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES?**

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ : HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE

Par Mme Mathilde NICOL

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE
Le 27/09/2023

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Nicolas MATHIEU

Membres :

M. le Dr Thomas CHATEAU (directeur de thèse)

M. le Pr Gilles BOSCHETTI

M. le Dr Xavier ROMAND

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	Urologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LÉTOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LÉVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAÎTRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIÈRES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Amaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAQUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire

Plan

Remerciements :	8
RÉSUMÉ	14
ABSTRACT	15
Abbreviations:	16
INTRODUCTION	17
MATERIALS AND METHODS	18
Study design and patients	18
Definitions	19
Extraintestinal Manifestations	19
Extraintestinal complications	20
Medical therapies	20
Primary Outcome: Severity of IBD	20
Secondary Outcomes: Severity of bowel damages	21
Statistical analysis	21
RESULTS	21
Population	21
EIMs distribution	23
Primary outcome: EIMs and Severity of IBD	24
Secondary outcomes: EIMs and Severity of bowel damage	26
Disease extension / behaviour evolution	26
DISCUSSION	28
REFERENCES	34
SUPPLEMENTARY MATERIAL	37
Definitions of Extra Intestinal Manifestations	37
Post hoc analysis	41

Remerciements :

Aux membres du jury :

Au Pr Nicolas Mathieu,

Je suis touchée que tu présides ce jury. Merci pour ton enseignement avec passion depuis ma première année de médecine, qui a fait naître ma vocation pour la gastro-entérologie. Merci pour ton enthousiasme débordant et communicatif, et le partage de ton incroyable culture musicale qui rendent chacune de tes visites mémorables.

Au Dr Thomas Chateau,

Merci pour ton accompagnement parfait durant tout mon travail de thèse, pour ta confiance et la correction de mon anglais un peu trop friendly parfois. Ta convivialité au travail comme en dehors, ton humour subtil (qu'on adore tous) et ta grande intelligence font de toi un chef très apprécié. J'espère que l'on continuera à se retrouver autour d'une belle tablée grenobloise à déguster de bons vins que tu nous auras choisis.

Au Pr Gilles Boschetti,

Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury et d'apporter votre expertise précieuse en MICI sur mon travail de thèse.

Au Dr Xavier Romand,

Merci d'être présent et d'apporter votre regard de rhumatologue, qui illustre l'importance d'une collaboration entre nos deux spécialités pour une meilleure prise en charge des patients.

À ma famille, sans qui je ne serais la personne que je suis aujourd'hui :

À mes parents, je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir élevée dans ce cadre de vie très aimant, sans problème, sans tension, avec toujours des solutions. Merci à ma **Maman**, ma confidente, tu m'as toujours comprise (parfois mieux que moi-même) et toujours soutenue dans les pires comme dans les meilleurs moments de ma vie. Tu as toujours pris soin de moi, et je ne pouvais pas être mieux chouchoutée. Sans toi je ne serai pas arrivée jusqu'ici ! Merci à mon **Papa**, le grand sportif de la famille, pour tous ces aller-retours en voiture à la fac pour me faire gagner 20 minutes précieuses de sommeil. Merci pour ton optimisme contagieux et ta joie de vivre qui remonte toujours le moral.

À mon Rob, mon pilier, mon Amour. Je te dois tout. Déjà 9 ans que tu partages ma vie et rien ne s'essouffle, nous sommes toujours plus forts ensemble. Merci pour ton soutien sans faille et sans relâche, pour avoir tenu la baraque quand j'en n'avais plus la force, pour m'avoir cuisiné tous ces bons petits plats le soir quand je rentrais tard, pour ta douceur face à mes sautes d'humeur, pour me faire rire comme personne d'autre, pour avoir trouvé les bons mots et toujours su me rassurer, pour me trouver belle même quand je me vois fatiguée dans le miroir. Tu es juste exceptionnel, c'est grâce à toi que je peux avancer tous les jours. J'espère t'apporter autant que tu le fais pour moi.

A mes frères, **Matth** que j'ai toujours admiré et qui m'a protégée avec bienveillance en tant que grand-frère ; et petit **Clem** pour ton esprit sensible et compétitif, pour m'avoir fait parfois (un peu) rager, mais tellement rire. On est soudés tous les trois, et c'est inestimable pour moi !

A mes grands-parents : **À ma Mamie Chantal**, la plus douce, la plus belle, et la plus stylée des mamies. Tu es l'exemple de la famille, toujours dynamique, à la page des dernières technologies du haut de tes (bientôt) 88 ans. J'aime me confier à toi, et tu comptes plus que tout dans ma vie. **À ma mamie Lise**, qui coule sa petite vie paisible plongée dans ses souvenirs du Maroc. **À mes deux Grand-père** qui me regardent de là-haut, qui ont tellement compté pour moi. J'aurais aimé vous rendre fier aujourd'hui et participer à vos discussions savantes.

A mes oncles et tantes : **À Marie-Colombe**, ma deuxième maman, la chef de la famille Nicol, je ne te dirai jamais assez merci pour tout ce que tu m'as apporté humainement, pour m'avoir gâtée comme personne, pour notre passion commune en équitation (une des meilleures périodes de ma vie), pour tous ces beaux voyages que l'on partage ensemble, et pour avoir tenu la famille soudée comme jamais. **À Manu**, mon super parrain génial, notre bâtisseur, avec qui j'adore partager des apéros conviviaux, merci pour tout ce que tu as fait pour la famille. **À Valérie**, ma marraine adorée, une grande voyageuse accompagnée de **Laurent**, merci à tous les deux pour m'avoir accompagnée et soutenue lors de toutes les étapes de ma vie. **À Fred**, la plus cool des taties, merci pour toutes nos profondes discussions, de me faire rire et de m'accueillir chez toi comme une princesse, comme si j'étais ta fille. **À Nathalie**, tatie Zo, tu fais partie de ma famille, merci pour ta gaité et ta franchise ; ton bracelet porte bonheur m'accompagne encore pour tous mes examens. **À Marc, Catherine et Gilles**, mes savoyards et haut-savoyards préférés, j'aimerais être aussi sportive que vous. J'admire votre culture et votre solidarité de famille ; merci de vous occuper si bien de Mamie !

A tous mes cousins et mes cousines : **À Clémence** : mon binôme, ma petite douceur, on a toujours pu compter l'une sur l'autre. J'admire ta capacité à tracer ta route avec facilité et décontraction, avec ton **Guigui** que j'adore. Je suis très fière de toi, et d'être la marraine de ton fils ! Nous serons toujours unies. **À Louise** notre petite rebelle qui s'est si assagie, et **Paulinette** la reine des paupiettes. **À Léo et Lucas**, mes cousins de cœur que j'aime tellement, avec qui j'aurai partagé mes vacances à la Rouveure et de nombreux souvenirs en concours dans le camping-car d'Agnès. **À Julie et Camille**, mes alliées au milieu de tous ces garçons, à tous ces moments où nous avons refait le monde, pour toutes ces discussions partagées ensemble au bord de la piscine de Toulon. **À Guigui, Bébert, Nico, Romain et Thib** : pour tous les jeux de mecs partagés à Cusy pendant notre enfance, nos discussions à Noël, les tournois de pétanque, les coinches et les tarots arrosés à la Chartreuse qui me font tant décompresser. **À Nico F**, cousin de mes cousins, tu es tout aussi important pour moi et tu sais que je t'adore profondément.

À Laure, ma cousine adoptive, je suis très heureuse de t'avoir à mes côtés et de pouvoir me confier à toi. Nos passions communes et nos discussions nous auront beaucoup rapprochées. J'admire ton dynamisme à toute épreuve, et attends avec impatience le jour où nous randonnerons à cheval ensemble !

À Martine et Dominique, merci pour m'avoir si bien accueillie dans votre famille, pour votre douceur et bienveillance, et tous ces moments de partage autour de délicieux repas. Vous m'avez toujours soutenue et j'en suis très touchée. Votre amour pour la montagne et les Vosges, vos voyages et votre énergie m'impressionneront toujours. J'espère un jour pouvoir raconter autant d'histoires que vous !

À mes collègues de travail, qui m'ont enrichie d'expériences et tant apporté :

A l'équipe médicale du CHU :

À **Thomas D**, pour ton esprit fédérateur en tant que chef de service, pour ton soutien dans nos projets et pour ta convivialité incroyable qui permet à notre équipe entière de se réunir et se souder.

À **Sandie**, pour ta douceur, ta bienveillance et ta patience qui m'ont donné confiance en moi et permis de tracer ma route pour le reste de mon internat. À **Aurélie**, notre pilier, merci pour ton soutien à toute épreuve et pour m'avoir sauvée de nombreuses noyades au 7eC ou aux avis. Ton esprit juste et sage résonne souvent dans ma tête et m'accompagne au quotidien pour prendre les meilleures décisions. À **Gaël**, pour ton implication dans nos projets et la qualité de notre internat, pour ton écoute active et ton esprit protecteur qui m'ont souvent rassurée, sans parler de ces nombreuses soirées partagées à rire ensemble.

À **Agnès**, pour ces 6 mois de régalade avec les petites sœurs K, pour les restaurants d'équipe, pour ton énergie inépuisable et ces célèbres coups de classeur qui m'ont remis certaines idées en place. À **Bleuenn**, pour ton engagement pétillant et ta détermination, que ce soit au travail ou pendant nos danses endiablées ; quand je « prends mes gouttes », je pense toujours à toi.

À **Théo**, pour ta coolitude et ta confiance qui m'ont beaucoup inspirée et permis d'être de bonne humeur dès le matin (un miracle !). À **Laia**, pour avoir pu compter sur toi à tout instant, et avoir apporté tes petites touches espagnoles aux avis.

À **Thomas L**, pour ta sérénité en toute circonstances, ta bonne humeur constante et ta sincère bienveillance qui sont des exemples à suivre pour moi. À **Pierre-Yves**, pour votre savoir et votre pédagogie, ainsi que vos talents d'endoscopiste que j'admire. À **Ilan**, pour tes nombreux conseils et tes quizz challengeant entre deux endoscopies.

Au Pr Bonaz, pour votre passion communicative des MICI et le partage de votre grand savoir.

À **Marianne**, que je remercie d'avoir relu mon manuscrit. J'ai hâte de poursuivre nos aventures ensemble qui avaient commencé en congrès MICI à Malaga.

À **Charlotte**, pour ton rayonnement au travail et tes déhanchés avec nous jusqu'au bout de la nuit. À **Christelle**, pour ta classe, ton organisation et tes qualités d'oratrice qui m'inspirent. À **Victoire**, pour ton côté maternel qui nous rassure tous. À **Marie Noelle**, pour ton dynamisme et tes avis éclairés.

A mes co-internes : notre team building, une seconde famille, sans vous la vie n'aurait pas été aussi belle pendant ces 4 ans !

Popo, Alia et Fabien, toute l'histoire de mon internat a commencé grâce à vous trois, lorsque j'étais encore externe et que vous m'aviez convaincue que Grenoble était The place to be. Aujourd'hui notre amitié continue ! Merci Fab d'avoir séché mes larmes de nombreuses fois au 7eC. Merci Popo de m'avoir ouvert les portes de la Réunion et de nous faire partager ton zouk. Merci Alia pour ta douceur et ta sérénité qui m'ont toujours apaisée. **Vic**, toujours au taquet, grâce à toi tout file droit et on peut compter sur ton soutien ; je suis si heureuse que tu rejoignes notre team des super nana DJ de Gre !

Sysy, merci pour ton rire qui a traversé tous les étages du CHU et pour ces moments de détente peclo à nous deux. **Soso**, mon rayon de soleil, notre passion commune pour les poneys nous aura bien rapprochées et notre amitié compte beaucoup pour moi.

Mathou Kheng, parce que tu fais partie de notre famille, tu étais mon double en hépato et on s'est tout de suite comprises. Je t'admire énormément. Sans toi les courriers dictés à 20h après notre pause secrète étaient bien moins fun.

Marie, continue de poser tes questions et de nous faire partager tes bons plans, reste comme tu es ! **Claire**, douce et pétillante, j'adore ta double casquette montagnarde et surfeuse du sud-ouest. **Tessa**, tu prends la relève des MICI et tu vas assurer.

Rocca et Pil, hâte de rire à vos blagues au prochain stage et d'embaumer ensemble la salle du 7eN. Avec **Zak et Nico**, vous formez une sacrée team, un peu de testostérone au milieu de toutes ces femmes ! L'aventure se poursuit avec les petits nouveaux qui ont déjà bien grandi, **Maxime, Zahra, Jessica, Blandine et Margot** que je vais continuer de découvrir à mon retour au CHU.

À la meilleure des promotions, mes deux amies, deux super nana et futures co-DJ :

Clacloou, notre amitié s'est incroyablement enrichie depuis que nous sommes co-internes. On aura marqué les services avec nos « Mathooooou et Clacloooooou », notre équipe mobile de réanimation (pimpon pimpon) et notre passion commune pour le chant de bon matin dans le bureau médical. Ta présence et ta maturité me rassure, je te confie tout, et écoute attentivement tes conseils avisés. Merci aussi de me permettre de vider mon sac et de râler de temps en temps ! Hâte de continuer ensemble nos sorties ski, nos footings de mamies et nos apéros à la bonne franquette.

Lélé, comme beaucoup le disent on forme à nous deux le Ying et le Yang, mais qu'est-ce que ça match à fond ! J'ai toujours pu compter sur toi, de nuit comme de jour, du fin fond des bars en Irlande jusqu'au sommet de la Bastille en passant par le lac du Bourget. Heureusement que tu m'as trainée partout et m'a motivée dans mon quotidien, au travail, au sport, ou pour mes projets ! Avec toi je me sens invincible et j'ai vécu plein d'aventures. J'aime quand tu es fière de moi, alors un grand merci pour tout.

*A toute l'équipe du 7ème : **Secrétaires, infirmier(es), aides-soignants(es)**, vous m'avez accompagnée pendant mes 4 ans d'internat et j'aurais énormément grandi à vos côtés. De jour comme de nuit vous m'avez toujours soutenue. Mention spéciale à **Laura et Chantal** pour avoir tapé mes (trop) longs courriers sans jamais ronchonner. Spéciale dédicace aussi à la **team des inf^o du 7e** (Fiona, Alex, Marine, Cindy, Pauline, Louise, Gaëlle, Océane, Maëva, Amélie, Sana, Estelle, Justine, Chiraze, Sandy, Yves, Rabah...) avec qui j'ai partagé tant de rires, de pleurs et parfois de doute. J'ai toujours pu compter sur vous, et vous étiez mes piliers lors de mes longues gardes de chat noir ! Même si beaucoup d'entre vous sont parti(e)s du service, l'affection que j'ai pour vous dépasse les frontières du 7^e et j'espère continuer à partager de belles aventures avec vous. Merci à l'équipe des **infirmiers d'endoscopie** et **l'équipe de programmation**, pour nous souffler dans l'oreille quoi faire quand on est perdu en endoscopie, pour votre sérénité et votre soutien sans faille dans ce stage où l'on devient grand.*

*A l'équipe de gastro-entérologie de Chambéry : À **Laetitia**, pour ton savoir impressionnant en oncologie, ton rire et ta pêche communicatifs, et tes pas de danse bien à toi qui ne finissent pas de nous épater. À **Christophe L**, pour tout ce que tu m'as appris, pour ton empathie que j'admire profondément et nos grandes discussions sur la vie en contre visite. Tu es un médecin exceptionnel. À **Anaïs**, notre warrior hyperactive, pour tes apparitions pétillantes dans le bureau avec un « ça vaaaa les filles ? » qui nous reboostaient pour la journée. À **Chloé**, l'organisatrice hors-pair, qui nous rappelait qu'il n'y avait pas que l'hépto-gastro dans la vie. À **Olivier H**, d'abord co-interne puis assistant, qui ne manquait pas une occasion de mettre à jour tous les potins. À **Justine**, la star hépatologue de chambé que j'ai attendu avec impatience pendant son congé mat, j'ai adoré apprendre avec toi pendant les deux derniers mois de stage. À **Christophe A**, mon premier mentor en endoscopies, j'utilise tes précieux conseils au quotidien et ils n'ont pas de prix. À **Corinne**, pour nos discussions pleines de vie dans le bureau médical et nos rigolades, à **Pascal et Caroline** pour m'avoir beaucoup appris sur l'addictologie. À **Olivier B, François, Mickael, Simona, Gaëlle** pour votre accueil et votre bienveillance avec moi.*

A l'équipe de radiologie de Chambéry : merci pour votre accueil et votre équipe sympathique, ce stage aura été un grand bol d'air frais, j'aurais beaucoup appris en échographie et aux scanner. Dédicace spéciale à **Magali** ma co-interne, que j'ai adoré découvrir pendant ces 6 mois. Nous nous sommes très vite comprises toutes les deux, et avons partagé ensemble des moments précieux que je n'oublierai pas.

A l'équipe de gastro-entérologie de la Réunion, à Saint Denis : merci pour cette aventure incroyable à vos côtés pendant 6 mois. À **Pierre Philippe** et **Sylvain** pour leur patience et leur enseignement en CPRE, sans qui je n'aurais pas ce niveau aujourd'hui. Aux médecins du service, **Laura, Adèle, Clémence** pour leur confiance, et plus particulièrement à **Maria** avec qui j'ai tissé des beaux liens d'amitiés. Aux infirmiers d'endoscopie et à **Renée**, une femme exceptionnelle qui m'a beaucoup appris. A nos soirées endiablées à zouker dans l'espace VIP du Mahé. Merci à mes deux co-internes coup de coeur **Nina et Alicia**, sur qui j'ai pu toujours compter, et avec qui j'ai exploré tous les sommets réunionnais et les beaux fonds marins.

A l'équipe de Nutrition d'Annecy : À **Johann**, pour ta pédagogie, ton sens du management, tes blagues drôles tout comme tes références aux grands auteurs qui font de toi un chef de service cool, qui en impose. À **Angéline**, je t'admire pour ton dynamisme et ton humanité, ton pragmatisme et ton implication dans les projets qui sont source de motivation. J'ai adoré partager ton bureau et t'entendre me raconter tes nombreux trails. À **Christelle et Magalie**, mes deux mamans du service, avec qui je peux me confier au quotidien et bien rigoler aux pauses café. Merci encore à vous tous et à la **team des diets** de m'avoir si bien intégrée dans votre équipe, d'avoir pris soins de moi et m'avoir motivée à me lancer dans des projets.

A tous mes amis, de la maternelle jusqu'à la fac de médecine :

À **Lucile et Pauline**, mes plus fidèles amies, notre trio indestructible qui brave toutes les tempêtes. Votre soutien a été l'un des plus importants, vous savez me comprendre et m'apaiser. On a tout vécu ensemble depuis plus de 20 ans maintenant (ça fait vieux de dire ça), nos soirées pyjamas, tous ces fous rires en cours, ces trajets en bus, nos premières soirées, nos premiers copains, nos premières vacances en road trip jusqu'en Espagne, nos premiers déménagements, nos premiers diplômes, et la liste est encore longue. Merci pour tout !!

À la *team des anciens*, **François** mon acolyte et confident, **Yannou** mon rêveur écolo, **Amélie E** ma beauté naturelle, **Xav** mon costaud protecteur, **Juju** mon blagueur, **Jimmy** mon sportif et combattant, **Toinou** mon déterminé, **Léa P** mon essentielle, **Cécile** ma douceur, **Amélie R** ma créative, **Mouts** mon pilote, **Mathou** ma pétillante.

Je vous aime profondément et vous m'avez tous portée. Comment ne pas vous remercier pour cette solidarité entre potes qui dure depuis l'éternité. Vous êtes mes piliers ! Je n'oublie pas vos amoureux et amoureuses que j'adore et qui font aussi bien partie de notre famille.

À la *team Bressonnais*, **Rémi et Margaux** que je suis ravie de retrouver à la Passoire ou en haut des Sept Laux. **Vass**, pour ton soutien, ton courage et ta poésie qui m'a toujours beaucoup touchée. **Vince**, pour ta détermination. **Eliott**, pour ta malice. **Gaetgaet**, pour ta force. **Loic**, pour ta maturité. **Nico et Marine**, pour vos aventures aux 4 coins de la France.

Je suis si heureuse que vous fassiez partie de ma vie, je vous porte tellement dans mon coeur !

À la *team Vaucansex*, **Le I** pour ton rire communicatif et tes invitations aux diners de famille, **le Max** notre ambianceur préféré, **Steph** mon kiteur Annécien favori, et **Marc** pour ta gentillesse incarnée.

À **Marianne**, ma révélation, pour ces moments intenses partagés cette année, nos confidences, notre empathie l'une pour l'autre et pour ce don de se comprendre sans se parler. Et **Martin**, ma belle découverte de bonheur, de joie de vivre et de fraîcheur que tu dégages à chaque instant.

À **Max et Naé**, pour votre famille soudée, votre capacité incroyable à tout mener de front, pour ces rigolades à Europa Parc et pour vos deux boutchou qui me font craquer.

A la team cavalière : À **Laurette**, ma sœur jumelle cavalière. Notre amitié a dépassé depuis bien longtemps les frontières des club hippiques, et nous sommes toujours proches dans notre petit cocon Grenoblois. À **Cécé**, la force tranquille, mon binôme de choc pendant des années au club, merci pour toutes ces confidences et pour notre amitié qui m'est si chère.

À la team Pitchoune qui m'aura fait rêver pendant les 6 ans d'externat et encore aujourd'hui. À **Marie**, pour nos vacances en Bretagne et nos Samuel Umtiti mémorables. À **Laura V** pour suivre tous tes rêves avec une détermination inspirante. À **Anaïs**, ma backpackeuse préférée au sommet des montagnes Kirghiz. À **Rorette**, pour tes mots justes et douceur inégalée. À **Zim**, pour ta position Barberousse qui est restée gravée. À **Popo**, pour nos séances de Sisi en repos de garde et ton amour partagé de Championnet. À **Rob V**, pour nos révisions mythiques de D4 et nos parties de coinche à n'en plus finir. À **Danger**, pour tes « ouais-gros » et tes dreads-lock qui nous ont fait mourir de rire. À **Nils**, mon coloc surfeur préféré, pour ta sensibilité et ton soutien. À **Rémy**, pour tes talents cachés de catcheur en plein milieu de soirée, À **Roger**, pour m'avoir entraînée à la natation contre vent et marées. À **Simon**, pour le poulet marocain que tu n'as pas réussi à terminer. À **Sylvain**, pour ces pinas colada et la Bella Vita réunionnaise qu'on a partagées. À **Alex et Diane**, pour votre sincérité et les valeurs partagées. À **Lukas et Soso**, the couple qui vogue à chaque spot de kite. À **Luchino**, pour ton dark-side en soirée qui font toujours parler de toi. À **Cédric**, pour ta bonne humeur qui me manque souvent. À **Bast**, pour mener paisiblement ta barque. À **Saut**, pour ta modestie admirable quand on sait que tu es si cultivé.

À **Laura N**, ma Lolo, on s'est suivies partout. Tu as été ma binôme de l'externat, du dance floor des soirées médecines, jusqu'en Irlande et à la Réunion. Merci pour toutes ces chouettes aventures !

A mes amis rencontrés lors de mes aventures internationales : À **Clara B**, mon évidence lors de notre Erasmus Irlandais, tu es toujours dans mon cœur et je n'oublierai jamais cette expérience humaine qu'on a vécue ensemble. À **Caro et Tom**, mes amours de coloc et désormais amis pour la vie, avec qui j'ai tant partagé à la Réunion. Sans votre joie de vivre et votre soutien, la vie des îles n'aurait pas été si belle.

RÉSUMÉ

Introduction et objectif de l'étude – Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comme la maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Hémorragique (RCH) sont parfois associées à des manifestations extra-digestive (MED). Les MED peuvent atteindre les articulations, la peau, les yeux et la sphère hépato-pancréato-biliaire et sont source d'invalidité pour les patients en altérant leur qualité de vie. L'évolution de la MICI et de l'atteinte digestive lorsqu'elle est associée aux MED est peu connue. Le but de notre étude était d'évaluer les effets positifs ou négatifs des MED sur la sévérité de la MICI sur 5 ans de suivi.

Méthodes – Cette étude monocentrique et rétrospective menée dans un centre hospitalier universitaire français incluait les patients atteints de MICI avec cinq ans d'évolution. Les patients avec données manquantes ou perdus de vue ont été exclus. Les données démographiques, caractéristiques des MICI, MED, traitements médicamenteux et les complications ont été analysés. La sévérité de la MICI était définie par un critère composite comprenant la survenue d'une hospitalisation, d'une chirurgie ou d'un décès en lien avec la MICI à cinq ans.

Résultats – Trois cent patients atteints de MICI était inclus, dont un quart avaient des MED. Vingt-deux pourcents des MED précédaient la MICI, d'une durée médiane de 25 semaines. Au total, 39.6% des MED étaient dermatologiques, 33.3% rhumatologiques, 18.8% hépatobiliaires ou pancréatiques, et 8.3% ophtalmologiques. Elles étaient plus fréquentes dans la MC que dans la RCH (66.7% vs 33.3%, $p=0.12$). Les patients avec MED avaient plus de localisation colique dans la MC (30% vs 18.4%, $p=0.045$), d'anémie (28% vs 16%, $p=0.034$) et d'infections sévères ou opportunistes (29.3% vs 14.2%, $p=0.005$). La présence de MED était associée à la sévérité de la MICI à cinq ans d'évolution (76% dans le groupe MED vs 57.3%, $p=0.006$). Le risque hospitalisation était plus élevé (74.4% vs 54.2%, $p=0.003$), particulièrement pour les poussées inflammatoires ($p=0.008$), les complications ($p=0.017$) et colites aiguës graves (60% des RCH avec MED vs 20%, $p=0.017$). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour les chirurgies ou décès.

Conclusion – Les MED sont une préoccupation croissante dans le domaine des MICI. Notre étude est une des premières à avoir montré un risque de sévérité augmenté à cinq ans lorsqu'elles sont associées aux MED. Notre étude rétrospective et monocentrique doit être renforcée et confirmée par d'autres études prospectives et basées sur la population.

ABSTRACT

Background and aims - Inflammatory bowel diseases (IBD) are associated with extraintestinal manifestations (EIM). They can affect joints, skin, eyes and hepato-pancreato-biliary tract with a substantial burden on quality of life. Data are lacking regarding modified IBD course and bowel damage when associated with EIM. We investigate the positive or negative effect of EIM on the severity of IBD at five years.

Methods - This retrospective and monocentric study included all patients diagnosed with IBD and with five years of follow-up in a tertiary French hospital. Patients with missing data were excluded. Demographic data, characteristics of IBD, EIMs, medical treatments and complications such as hospitalisation, surgery and death were recorded and analysed. Severe IBD was defined by a composite criterion including IBD-related hospitalization, surgery, or death.

Results - Three hundred IBD patients were included, and 25% had EIM. Among EIMs, 39.6% were dermatologic, 33.3% rheumatologic, 18.8% hepato-biliary or pancreatic and 8.3% ophthalmologic. EIMs were more frequent in CD than UC (66.7% vs 33.3%, $p=0.12$). Patients with EIM had more colonic location in CD (30% vs 18.4%, $p=0.045$), anaemia (28% vs 16%, $p=0.034$) and severe or opportunistic infection (29.3% vs 14.2%, $p=0.005$). Presence of EIM was associated with severe disease at five years (76% in EIM group vs 57.3%, $p=0.006$). Risk of IBD-related hospitalizations were higher in EIM group (74.4% vs 54.2%, $p=0.003$), especially for flares ($p=0.008$), complications ($p=0.017$) and acute severe ulcerative colitis (60% of UC with EIM vs 20% without, $p=0.017$). We founded no difference for surgery or death between the two groups.

Conclusion - Our study is one of the first showing an incremental risk of severe IBD at five years when the disease is associated with EIMs. Robustness of this retrospective and monocentric study need to be enhanced by larger and prospective studies.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, extra-intestinal manifestations, disease course

Abbreviations:

5-ASA: 5-aminosalicylic acid

AIH: autoimmune hepatitis

AIP: autoimmune pancreatitis

ASAS: Assessment of Spondylarthritis

ASUC: acute severe ulcerative colitis

CD: Crohn disease

CHUGA: Grenoble-Alpes University Hospital

CMV: cytomegalovirus

EIM: extra intestinal manifestations

HLA: human leukocyte antigen

IBD: inflammatory bowel disease

IL: interleukine

JAK: anti-Janus kinase

MD: missing data

PSC: primary sclerosing cholangitis

SpA: Spondylarthritis

TNF: anti-tumour necrosis factor

UC: ulcerative colitis

VTE: venous thromboembolism

INTRODUCTION

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory condition including two clinical entities, Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Their global incidence and prevalence are rising over the decades^{(1),(2)}. In France it reaches up to zero point three percent of the population and can occur at any age from childhood to old age⁽³⁾. Chronic inflammation mostly involves the rectocolon or terminal ileum, but can affect the whole digestive tract for Crohn's disease⁽⁴⁾.

IBD generally evolves by a sequence of flare-up and remission periods of varying duration. Over time, chronic inflammation may lead to bowel damages such as strictures, abscesses or fistulas, especially in CD. The function of the digestive tract may be impaired by intestinal resections, sometimes leading to stomas or short bowel syndrome^{(5),(6)}. Factors such as smoking in CD are associated with increased risk of worsened disease course^{(7),(8),(9)}.

After five years of evolution, up to 44% of CD patients need surgery and 45% require hospitalization due to an IBD complication⁽¹⁰⁾, and 15% and 22% respectively for UC^{(11),(12),(13)}. Literature is conflicting about the rate of all-cause mortality in IBD but the global standardized mortality ratio is estimated to be around 1.3, including a quarter to a third of death directly linked to the IBD^{(14),(15)}.

Patients require a personalized care from a multidisciplinary medico-surgical team to control disease progression and try to avoid bowel damage and disability^{(16),(17)}. The therapeutic armamentarium mostly relies on immunosuppressors and biologicals agents, such as anti-tumor necrosis factor (TNF). The choice of treatment is guided by the type of IBD, treatment history, presence of complications and risk factors of each patient⁽¹⁸⁾. Additional care such as dietary advice, psychotherapy, physical activity or hypnosis should also be considered^{(19),(20),(21)}. Deescalating treatment strategies may be discussed in selected patients in deep remission, but with significant risk of relapse during the year after drug withdrawal^{(22),(23)}. Care of IBD patients is still challenging for gastroenterologists and further medical research is needed to better understand severe disease predictors.

IBD should be regarded as a systemic disorder not limited to the gastrointestinal tract, as five to 50% of patients will develop extraintestinal manifestations (EIMs)^{(24),(25),(26)}. Approximately a quarter of patients suffer from EIM before IBD is diagnosed^{(27),(28)}. EIMs may involve any organ but most frequently affect joints (axial and peripheral arthropathies), skin (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, aphthous stomatitis), eyes (episcleritis, uveitis) and hepato-

pancreato-biliary tract (primary sclerosing cholangitis [PSC], autoimmune hepatitis [AIH] and pancreatitis [AIP])^{(29),(25),(30)}.

The potentially immune mechanisms underlying EIM are poorly known. EIM pathogenesis involve two major hypothesis: it could be either dependent on extension and translocation of immune responses from the bowel (by antigenic specific immune response, T cell regulators), or an independent inflammation that shares a common environmental or genetic predisposition with IBD^{(24),(31),(32),(33)}. For example, human leukocyte antigen (HLA) B27 is present in 25 to 75% of IBD patients with axial spondylarthritis, and HLA B8-DHR3 increases the risk by 10 folds for PSC in UC^{(34),(35)}. Possible factors increase the risk of EIM including female gender, colonic involvement and anoperineal lesions in CD patients, pancolitis in UC, and active smoking^{(36),(37),(24)}.

EIMs may considerably affect quality of life, sometimes more than bowel symptoms^{(38),(39)}. EIM course may follow the clinical course of IBD, such as peripheral arthropathies, episcleritis and erythema nodosum. Others like CSP, axial spondylarthritis or uveitis have independent flares^{(29),(27)}. The management of complex EIM should be discussed with the specialized medical team of each organ involved^{(40),(41)}.

The relationship between IBD activity and the development of EIM is well known, but data regarding the impact of EIM on the natural course of IBD are lacking. The aim of our study was to investigate the positive or negative effect of EIMs on the severity of IBD after five years of evolution.

MATERIALS AND METHODS

Study design and patients

This was a retrospective observational study conducted in the Grenoble-Alpes University Hospital (CHUGA), a tertiary IBD centre in France. The main outcome of our study was to investigate the relationship between EIMs and the severity of IBD at five years of evolution, using a composite criterion. Secondary outcomes were to evaluate the association of EIMs with severe bowel damages, use of biotherapies and small molecules (anti TNF, anti-integrins, anti-interleukin [IL]12-23, anti-Janus kinase [JAK]), primary resistance to anti TNF drugs, and extra intestinal complications. We also investigated the relationship of each individual EIM (rheumatologic, dermatologic, ophthalmologic and pancreato-hepatologic) with the severity of IBD.

This study was approved by the institutional ethics committee on human studies.

We established a retrospective IBD population cohort named EXTRAGUT by setting up a network of reporting medical gastroenterologists' clinics and patient's medical records at CHUGA.

Patients were included in this study if they presented with diagnosis of IBD (CD or UC) and with at least five years of evolution from diagnosis. Patients were excluded if data were missing during these first five years of evolution, or if they were lost to follow-up in this specific period. Data after five years of evolution were censored, or if data were missing between the day of IBD diagnosis and five years of evolution.

Diagnosis of IBD was made by specialized gastro-enterologist based on clinical, biological, radiological, endoscopic and histological features.

For each patient included, a standardized data form was completed including demographic data (date of birth, sex, date of death if occurred), medical conditions (smoking status, size and weight, history of appendectomy), date of IBD diagnosis, disease location and behaviour for CD and disease extent for UC according to Montreal Classification (at diagnosis and at five years of evolution), presence and type of anoperineal lesion in CD. The prevalence of EIMs and extraintestinal complications was assessed at diagnosis as well as during follow-up (until five years of IBD evolution from the diagnosis). We recorded all medical therapies, IBD-related hospitalizations and surgeries occurring within the five years of follow-up.

Patients were collectively informed with an explicative poster published in the gastroenterology department waiting room. If needed, an opposition form was available at the secretary office and included in patient's medical record.

Definitions

Extraintestinal Manifestations

We evaluate the most common EIMs including axial and peripheral arthropathies, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, aphthous stomatitis, episcleritis, uveitis, autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis (PSC), autoimmune hepatitis (AIH) and autoimmune pancreatitis (AIP).

Spondylarthritis (SpA) associated to IBD are classified to axial or peripheral based on primary symptoms. They were diagnosed by specialized rheumatologists using the Assessment of Spondylarthritis (ASAS) guideline including clinical, radiological and biological criteria.

Ophthalmological EIMs were diagnosed by specialized physicians using slit lamp. Dermatological EIMs could be diagnosed either by a dermatologist or a gastro-enterologist. Hepato-biliary and pancreatic diseases were confirmed by hepatologists with an association of specialized imaging and histologic evidence.

Specific definition of each EIM is described in *Supplementary material*.

Extraintestinal complications

Extraintestinal complications due to metabolic or anatomical abnormalities caused directly by IBD or their treatments have been distinct from EIM according to ECCO guidelines⁽⁵⁰⁾. We collected occurrence of anaemia, iron deficiency, malnutrition and need for artificial nutrition, severe or opportunistic infections (including infections requiring hospitalization, repeated infections requiring long term prophylactic treatments, cytomegalovirus [CMV] reactivation, clostridioides difficile infection, fungemia and pneumocystis pneumonia), venous thromboembolism (VTE), cancers, lithiasis diseases (biliary or renal), osteoporosis, psoriasis and hepatic steatosis.

Medical therapies

Treatments were categorized in four groups. Conventional therapies included corticosteroids and 5-aminosalicylic acid (5-ASA). Immunosuppressors included methotrexate, azathioprine and 6-mercaptopurine. Treatments using synthetic monoclonal antibodies were categorized as biotherapies (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab or ustekinumab). Small molecule treatments included orally administered immunomodulators (tofacitinib).

Primary Outcome: Severity of IBD

Severe IBD was defined by a composite criterion including occurrence of IBD-related hospitalization, surgery, or death during the five years follow-up period.

IBD-related hospitalization could be due to a flare or a complication such as malnutrition, severe infection or side effects of treatments.

Surgeries were reported if directly linked with IBD such as intestinal resection or intestinal continuity restoration. Minor surgeries like anal fistulas drainage were not recorded.

Secondary Outcomes: Severity of bowel damages

Severe bowel damage for CD was defined by either the presence of stricturing (B2) or penetrating behaviour (B3) at diagnosis, change from inflammatory (B1) to either complicated phenotype (B2 or B3) at five years, upper digestive involvement (L4), presence of anoperineal lesions (p), or if patients required more than one surgery at five years of evolution.

For UC, severe bowel damage was defined by either pancolitis (E3) involvement at diagnosis, change from distal colitis (E1 or E2) to pancolitis (E3) or occurrence of acute severe ulcerative colitis (ASUC) over the five years follow-up.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the R software. Continuous data are presented as median (min-max range). Boolean data are presented as raw counts (percentages within the group of interest). Comparisons between groups of continuous data rely on a Wilcoxon test, while comparisons between groups of boolean data rely on a chi-square test. For time-dependent outcomes (hospitalization, surgery or death) Kaplan–Meier survival curves were plotted and a log-rank test was performed.

All tests performed are two-sided comparison tests with a p-value <0.05 considered significant. Data were censored after 5 years of evolution to avoid long term complications bias.

RESULTS

Population

Five hundred and forty-eight patients with confirmed IBD were screened and 300 patients were finally included in the study. A total of 156 patients were excluded due to missing data or loss of follow-up, and 92 patients due to a disease evolution shorter than five years (*figure 1*). In the final cohort, 75 patients had one or more EIMs (25%).

The clinical and demographic data between patients with and without EIM are presented in *table 1*. Median age at diagnosis was 28 (range 5-82) years. Half of patients (49.3%) were men, and 131 patients were active smokers (43.7%) during the follow-up period. One hundred and seventy-five patients had a diagnosis of CD (58.3%) and 125 UC (41.7%). Median date of diagnosis for IBD was November 2010.

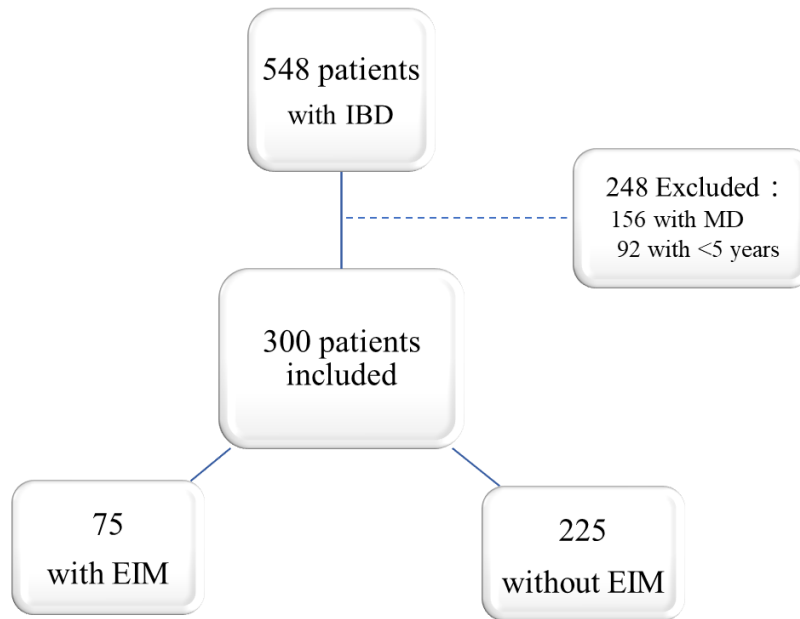


Figure 1 : Flow chart – EXTRAGUT cohort

EIM : extra intestinal manifestation; IBD : Inflammatory Bowel Disease; MD : missing data

Regarding CD location, 58 patients (33.1% of CD patients) had ileal (L1), 38 (21.7%) colonic (L2), 79 (45.2%) ileocolonic (L3), and 44 (25.1%) had upper digestive (L4) location. Regarding behaviour at diagnosis, 120 patients (68.5% of CD patients) had an inflammatory (B1), 32 (18.2%) stricturing (B2) and 30 (17.1%) penetrating (B3) behaviour. Seven patients had both stricturing and penetrating behaviour. Seventy-five patients (43.3% of CD) had anoperineal lesions, among which 11.4% with ulcerations, 29.1% with fistulas, and 2.3% with stenosis. CD patients with EIM had significantly more colonic location (30% vs 18.4%, $p=0.045$). There was no difference of behaviour at diagnosis between the two groups.

As for patients with UC, 33 (26.4% of UC patients) had proctitis (E1), 53 (42.4%) distal colitis (E2) and 39 (31.2%) pancolitis (E3) at diagnosis.

Table 1: Demographic and clinical data of patients

	Total n = 300	IBD without EIM n = 225	IBD with EIM n = 75	p-value^b
Age median (range)	28 (5 - 83)	28 (6 - 83)	28 (5 - 82)	0.836
Sex - n (%)				
Male	148 (49,3)	111 (49,3)	37 (49,3)	1
Female	152 (50.7)	114 (50.7)	38 (50.7)	1
BMI median (range)	23.1 (14,4 - 46.5)	23.0 (14,4 - 37.4)	23.7 (16.2 - 46.5)	0.256
Smoking - n (%)				
Active	131 (43.7)	96 (42.7)	35 (46.7)	0.638
Cessation	65 (21.7)	47 (20.9)	18 (24)	0.686
Appendectomy - n (%)	56 (18.7)	42 (18.7)	14 (18.7)	1
IBD type - n (%)				
CD	175 (58.3)	125 (55.6)	50 (66.7)	0.12
UC	125 (41.7)	100 (44.4)	25 (33.3)	0.12
Disease location for CD^a - n (% of CD)				
L1	58 (33.1)	49 (39,2)	9 (18)	0.091
L2	38 (21.7)	23 (18,4)	15 (30)	0.045
L3	79 (45.2)	53 (42,4)	26 (52)	0.082
L4 or +L4	44 (25.1)	31 (24,8)	13 (26)	0.572
Disease location for UC^a - n (% of UC)				
E1	33 (26.4)	29 (29)	4 (16)	0.11
E2	53 (42.4)	41 (41)	12 (48)	0.793
E3	39 (31.2)	30 (30)	9 (36)	0.921
Disease behavior for CD n (% of CD)				
Inflammatory	120 (68.5)	83 (66,4)	37 (74)	0.077
Stricturing	32 (18.2)	27 (21,6)	5 (10)	0.28
Penetrating	30 (17.1)	19 (15,2)	11 (22)	0.182
Penetrating + Stricturing	7 (4)	4 (3,2%)	3 (6%)	0.508
Anoperineal lesions - n (% of CD)	75 (42.9)	52 (41,6)	23 (46)	0.248
Ulceration	20 (11.4)	16 (12,8)	4 (8)	0.789
Fistula	51 (29.1)	34 (27,2)	17 (34)	0.183
Stenosis	4 (2.3)	2 (1,6)	2 (4)	0.561

UC: ulcerative colitis; CD: Crohn's disease; IBD: inflammatory bowel disease; EIM: extraintestinal manifestation

^a According to Montreal Classification

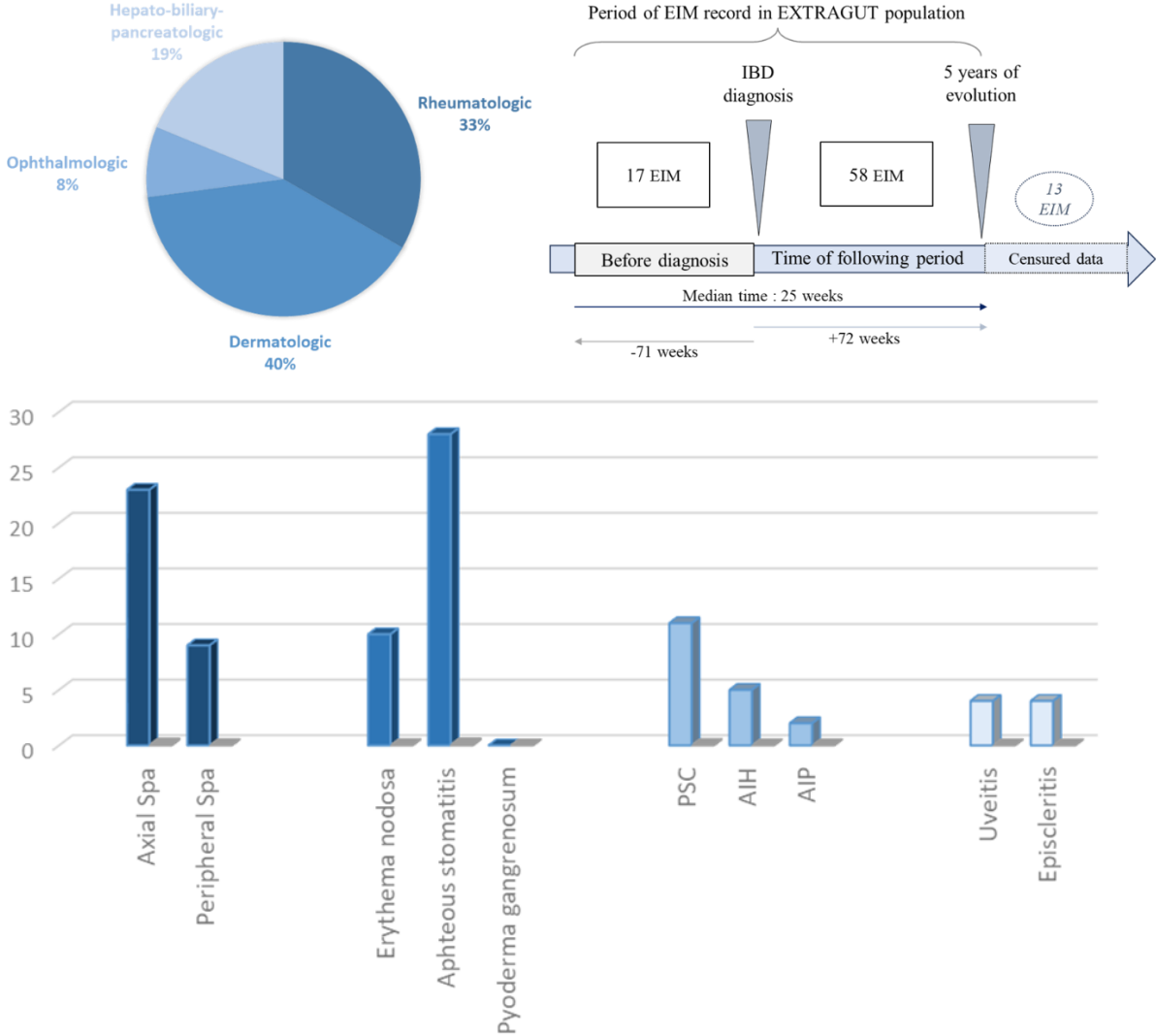
^b p value refers to the comparison between the IBD with EIM and IBD without EIM groups

EIMs distribution

Characteristics of EIMs are presented in *figure 2*. Of the 75 patients (25% of the total population) with EIM, 18 patients (24%) had two or more EIMs. The median time since diagnosis of IBD was 25 (-5924 to 796) weeks. The diagnosis of EIM preceded the diagnosis of IBD for 17 (22%) of patients.

About 33.3% of EIMs were rheumatologic (23 patients with axial spondylarthritis, nine with peripheral spondylarthritis), 39.6% were dermatologic (ten patients with erythema nodosum, 28 with aphthous stomatitis, none with pyoderma gangrenosum), 8.3% were ophthalmologic (four patients with uveitis, four with episcleritis) and 18.8% were hepato-biliary or pancreatic (11 patients with PCS, five with AIH, two with AIP).

Figure 2 : Extra intestinal manifestations distribution in the inflammatory bowel disease population



EIM: extra intestinal manifestation; Spa: spondylarthritis; PSC: primary sclerosing cholangitis; AIP: autoimmune pancreatitis; AIH: autoimmune hepatitis

Primary outcome: EIMs and Severity of IBD

Among the 300 patients included, a majority had severe IBD (62%). Comparing the two groups, 76% of patients with EIM presented a severe disease compared to 57.3% of patients without

EIM ($p=0.006$). Cumulative probability of severe IBD in Kaplan Meyer analysis (*figure 3*) showed a significant median time of 353 days in patients with EIM and 1207 days in patients without EIM ($P_{\text{logrank}} 0,0034$).

Details about hospitalizations and types of surgeries are summarized in *table 2*. IBD-related hospitalizations for flare-up or for complications were more frequent among patients with EIM ($p=0.008$ and 0.017 respectively). Regarding surgeries, there was no difference in the two groups, but subtotal colectomy was numerically more frequent in patients with EIM (8% vs 2.2%, $p=0.051$). Occurrence of death was less than 1% during follow-up (two deaths). Both patients did not have EIM. One patient died from a severe infection complicated with disseminated intravascular coagulation, and the other from a B-cell lymphoma while being treated by combination therapy.

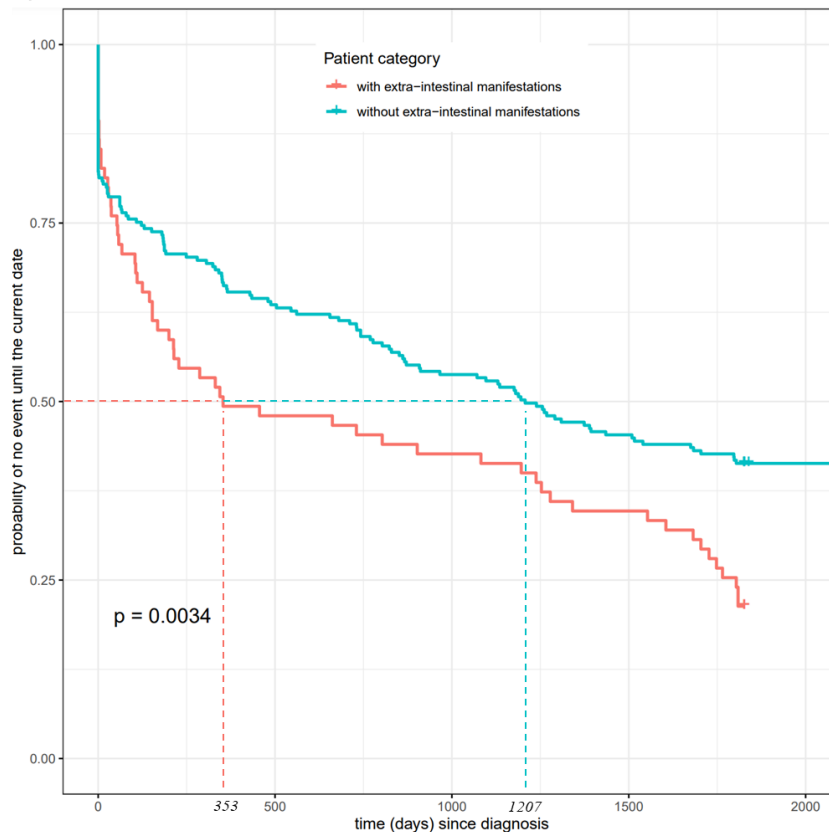
Table 2: Primary outcomes in IBD patients with or without EIM^b

	Total (n = 300)	IBD without EIM (n = 225)	IBD with EIM (n = 75)	p-value^a
Complication (primary outcome) - n (%)	186 (62)	129 (57.3)	57 (76)	0.006
Hospitalization - n (%)	178 (59.3)	122 (54.2)	56 (74.7)	0.003
At diagnosis	50 (16.7)	36 (16)	14 (18.7)	0.721
Flare up	108 (36)	71 (31.6)	37 (49.3)	0.008
Complication	51 (17)	31 (13.8)	20 (26.7)	0.017
Scheduled surgery	10 (3.3)	7 (3.1)	3 (4)	1
Surgery - n (%)	56 (18.7)	43 (19.1)	13 (17.3)	0.864
Segmental colectomy	7 (2.3)	5 (2.2)	2 (2.7)	1
(Sub)Total colectomy	11 (3.7)	5 (2.2)	6 (8)	0.051
(Colo)Proctectomy	6 (2)	5 (2.2)	1 (1.3)	1
Ileocaecal resection-Right hemicolectomy	23 (7.7)	18 (8)	5 (6.7)	0.9
Small bowel resection	6 (2)	6 (2.7)	0	0.341
Intra-abdominal abscess drainage	3 (1)	3 (1.3)	0	0.738
Restoration of bowel continuity	12 (4)	6 (2.7)	6 (8)	0.089
Diverting stoma	5 (1.7)	4 (1.8)	1 (1.3)	1
Death related to IBD - n (%)	2 (0.7)	2 (0.9)	0	1

^a p value refers to the comparison between patient without EIM and with EIM groups.

^b The following table is centered on patients. In particular, it presents the numbers and % of patients for which : at least one hospitalization for a given reason has been recorded (out of the 5 hospitalizations potentially recorded) at least one surgery of a given type has been recorded (out of the 3 surgeries potentially recorded).

Figure 3 (Kaplan Meyer analysis): The cumulative probability of severe IBD in patient with/without EIM
 IBD: Inflammatory Bowel Disease; EIM: extra-intestinal manifestation



Secondary outcomes: EIMs and Severity of bowel damage

Severity of bowel damage and comparison between the two groups are summarized in *table 3*.

Disease extension / behaviour evolution

We founded no association between presence of EIM and severity of bowel damage for CD patients. Regarding behaviour after five years of evolution, 79 patients (45.1% of CD) were B1, 56 (32%) were B2 and 65 (37.1%) were B3. From diagnosis to five years of evolution, 50 patients (28.5%) evolved from B1 to B2 or B3. This evolution was observed in a higher proportion of patients with EIM (34% vs 26.4%, $p=0.152$). For anoperineal lesions we found no difference between the two groups (46% vs 41.6%, $p=0.248$) as well as for upper digestive extent (26% vs 24.8%).

Regarding patients with UC, at five years 15 (12% of total UC) had proctitis (E1), 49 (39.2%) distal colitis (E2) and 61 (48.8%) pancolitis (E3). From diagnosis to five years of evolution, 25 patients with UC (20%) presented disease extent from distal colitis to pancolitis. This proportion was numerically higher in patients with EIM (32% vs 17% in patients without EIM,

p=0.546). ASUC was more frequent in patients with EIM (60% vs 20% in patients without EIM, p=0.017).

Hospitalization, surgery and medical therapies

Five-point seven percent of patients with EIM required more than five hospitalizations, compared to 0.9% in patients without EIM (p=0.057).

For surgery, 8% of patients with EIM required at least two surgeries compared to 3.6% in patients without EIM (p=0.206).

Primary resistance to anti TNF was higher in the EIM group but this difference did not reach statistical significance (12% vs 8.9%, p=0.573). More than one biotherapy or small molecules was needed for 22.7% of patients: this proportion was similar between the two groups.

Table 3: Secondary outcomes in IBD patients with or without EIM

	Total (n = 300)	IBD without EIM (n = 225)	IBD with EIM (n = 75)	p-value ^a
For CD : n (% of CD)	175	125	50	
Stricture / penetrating behavior at diagnosis	55 (31,4)	42 (33,6)	13 (26)	0.931
Stricture / penetrating behavior evolution at 5 yrs^b	50 (28,5)	33 (26,4)	17 (34)	0.152
Upper digestive extent	44 (25,1)	31 (24,8)	13 (26)	0.572
Anoperineal lesions	75 (42,9)	52 (41,6)	23 (46)	0.248
For UC : n (% of UC)	125	100	25	
Hospitalization for acute severe ulcerative colitis	35 (28)	20 (20)	15 (60)	0.017
Pancolitis localisation at diagnosis	38 (30,4)	30 (30)	8 (32)	0.689
Pancolitis extent at 5 years of evolution^c	25 (20)	17 (17)	8 (32)	0.546
For both IBD : n (% of total sample)				
More than 5 hospitalizations	6 (2)	2 (0,9)	4 (5,3)	0.057
More than one surgery	14 (4,7)	8 (3,6)	6 (8)	0.206
Primary resistance to anti TNF	29 (9,7)	20 (8,9)	9 (12)	0.573
More than one biotherapy	68 (22,7)	51 (22,7)	17 (22,7)	1

UC: ulcerative colitis; CD: Crohn's disease; IBD: inflammatory bowel disease; EIM: extraintestinal manifestations; TNF: tumor necrosis factor; yrs= years

^a p value refers to the comparison between patient without EIM and with EIM groups.

^b: evolution from inflammatory at diagnosis to stricturing and/or penetrating behaviour at 5 years

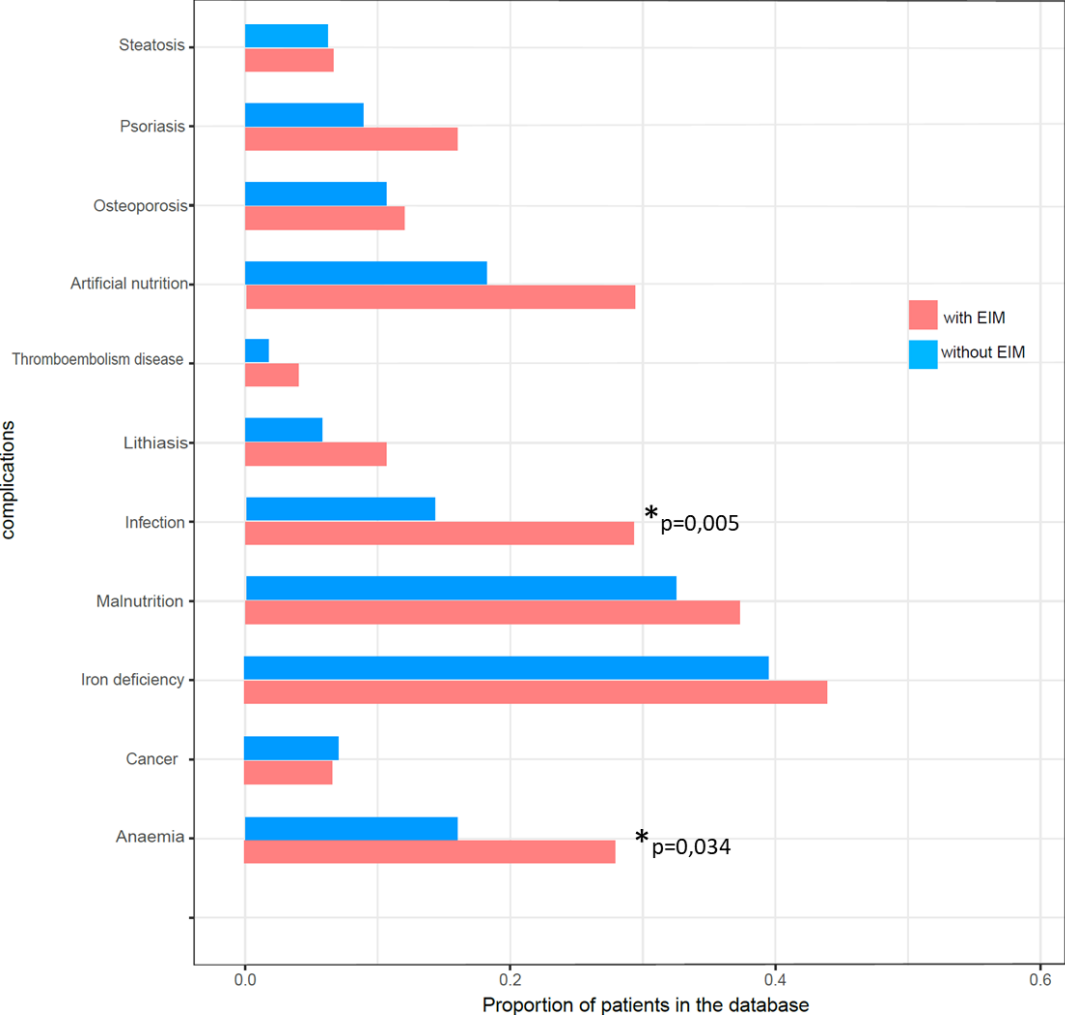
^c: evolution from distal colitis at diagnosis to pancolitis at 5 years

Extraintestinal complications

Extraintestinal complications were similar between the two groups with 77% of patients presenting with at least one extraintestinal complication (Figure 4). The most frequent were iron deficiency (40.7% of patients) complicated with anaemia for 19% of patients, malnutrition (33.7%) requiring artificial nutrition support for 21% of patients, and severe or opportunistic infection for 18% of all patients. Patients with EIM suffered significantly more from anaemia

(28% vs 16%, p=0.034) and severe or opportunistic infections (29.3% vs 14.2%, p=0.005) than patients without EIM. Without difference between the two groups, 11% of all patients had osteoporosis, 10.7% psoriasis, 7% cancers or lithiasis disease, 6.3% steatosis and 2.3% VTE.

Figure 4: Distribution of extra-intestinal complications in patient with/without EIM



DISCUSSION

In our cohort, demographic data and IBD characteristics such as location and behaviour were in line with most of IBD populations^{(42),(43)}. Our two groups were comparable for demographic data at diagnosis, limiting confusion bias. All EIMs were assessed according to EXTRA consensus with dedicated specialists allowing a consistent definition, thus increasing the potential generalisation of our results⁽⁴⁴⁾.

We found a prevalence of 25% of EIM which were significantly more frequent in CD (64%) than UC (33%) and especially in case of colonic involvement in CD, which is consistent with the population-based studies previously published^{(40),(41)}. Risks to develop EIM tended to be

higher in patients with anoperineal lesions, and seemed less frequent in Crohn's ileal and UC proctitis locations as observed in other publications, though these trends were not statistically significant^{(45),(46)}. Results regarding the association between sex, smoking status or pancolitis location in UC at diagnosis and EIMs are conflicting⁽⁴⁷⁾. There was no difference between the two groups regarding these factors in our study.

Similarly to a Swiss cohort in 2015⁽²⁷⁾, 22% of our patients presented with EIM before IBD, and a quarter had two or more EIMs (three patients had three EIMs and 15 patients had two EIMs).

This IBD cohort focused on EIMs is, to our knowledge, the first published in France, which may explain why we found a different distribution of EIM than described in other European cohorts. In our cohort, aphthous stomatitis was the most frequent (31.8% of all EIMs) followed by axial spondylarthritis (26.1%). There was no pyoderma gangrenosum and a particularly high proportion of PSC (12.1% vs 0.6 to 6.4% in other studies^{(48),(49)}). This discrepancy might be partially explained by the fact that our hospital is a referral centre for cholestatic liver diseases. In comparison, in the Swiss population cohort of 2015, aphthous stomatitis was also frequent (21.6%) but peripheral arthritis was much more frequent than axial (70% vs 16%). Differences between cohorts in each country may have various causes such as a wide range of methodological structures in studies, which include different geographic areas, definitions of EIMs and selection of patients. This highlights the importance of the EXTRA consensus and updated recommendations to standardize practices⁽⁵⁰⁾. We also know that EIMs may occur up to 20 years of evolution, though we chose to censor our data after five years to avoid long-term complications bias. For all patient in our study, we looked at evolution on their last medical report after censored period, sometimes 10 to 15 years after IBD diagnosis. Thirteen patients in the cohort (5.8% of patients without EIM) developed EIM after five years of evolution, including one patient with pyoderma gangrenosum, one with erythema nodosum, four with peripheral arthritis, two with SPA, four with PSC and three with uveitis. Eighteen patients presented joint pain but missed consultation with a rheumatologist illustrating the difficulties physicians may face to properly diagnose and manage EIM.

Extraintestinal manifestations are a growing concern in the field of IBD, as our understanding of the underlying mechanisms increases and in an age of holistic approach of IBD patients. Our study is one of the first reporting an incremental risk of severe IBD course when associated with EIM⁽⁵¹⁾. In this retrospective population cohort, we found a significant association between the presence of EIM and our primary outcome of severe IBD course within five years of follow-

up (OR 2.21, $p=0.006$). Similar results were mentioned in a prospective study in 1996 with a significant “higher risk of a severe clinical course for patients with EIM”⁽⁵²⁾.

Worsened disease course is often associated with change from inflammatory to complicated behaviour in CD, and with extension from proctitis or left-sided colitis to pancolitis in UC, thus justifying our choice of secondary outcomes⁽⁵³⁾. In our cohort, CD patients tended to evolve from inflammatory to stricturing or penetrating disease (34% in patients with EIM vs 26.4% in patients without, $p=0.152$) and UC tended to extend to pancolitis (32% vs 17%, $p=0.546$). Others teams studied the association between location or behaviour of IBD with the development of specific EIM, but none of them explored its association with progression of bowel damage over time⁽²⁵⁾. However, these secondary outcomes were not statistically significant, maybe due to a lack of strength, and need to be confirmed by further studies.

To focus on severity of IBD, the risk of related-IBD hospitalizations is particularly relevant in our patients with EIM (OR 2.49, $p=0.003$), especially for flares or IBD related complications. A Hungarian study showed a similar association between the presence of EIM and the higher cumulative probability of hospitalization, but this result was statistically significant in UC patients only⁽⁵⁴⁾. Hospitalization at diagnosis was similar in our two groups, in agreement with our hypothesis that IBD becomes more severe over time in patients with EIM.

In our study, aphthous stomatitis was the EIM with the higher association with severe disease (post hoc analysis, see Supplementary material), which should be explored in further studies. Even if literature is heterogeneous as to the prognostic value of upper gastro-intestinal tract involvement^{(55),(56)}, a majority of studies showed its negative effect in IBD outcomes, with a higher risk of surgery, complicated behaviour and flares⁽⁵⁷⁾. Oral lesions are often associated with oesophageal involvement, malnutrition or immunologic treatments and may partly explain its association with severe IBD⁽⁵⁸⁾.

Another interesting finding in our cohort is the higher proportion of anaemia in patients with EIM, knowing that previous studies found an increased risk of hospitalization and long term complications in case of anaemia^{(54),(59),(60)}.

The incremental rate of hospitalization may also be explained by the predominance of severe infections in patient with EIM, possibly due to their propensity to be treated with immunosuppressive drugs⁽⁶¹⁾. This was the case in our study, where patients with EIM had a mean of 1.23 biotherapies during the five years of follow-up vs 1.05 biotherapies in patients without EIM.

Post hoc analysis with logistic regression confirmed the independent impact of anaemia and severe infection on hospitalization rate (see Supplementary material). On the other-hand, we

found no association between presence of EIM and other extra-intestinal complications (such as malnutrition, cancers and VTE) which often lead to hospitalization.

Presence of EIM was not associated with primary resistance to anti-TNF drugs in our study. This could be related to the known beneficial effect of anti-TNF treatment on most EIMs such as SpA, aphthous stomatitis, erythema nodosum or uveitis, due to a shared underlying inflammatory pathway involving T1 regulators cells and TNF alpha^{(62),(63)}.

This study is also one of the first describing the specific risk of surgery in patients with EIM. We observed a similar surgery rate between the two groups, though maybe due to a lack of power, as we report a lower rate than usual in a tertiary centre (18.7% in our study), even though recent epidemiological European data suggested a declining surgery rate in both IBDs (10-30% of CD and 5-10% of UC)⁽⁶⁴⁾. A population-based study in Minnesota between 1970-2004 showed that presence of EIM was negatively associated with surgery (HR 0.5; 95% CI 0.3-0.9), in line with our findings⁽⁶⁵⁾. In our cohort, patients with EIM seemed more at risk for subtotal colectomy (8% vs 2.2%, p=0.051), which could be explained by the higher risk to be hospitalized for ASUC.

Mortality in our cohort is low (less than 1%), comparable to French crude mortality rate (0.66% in CD and 0.8% in UC)⁽⁶⁶⁾. Mortality in IBD is often due to long term complications such as cancers, and occur most of the time beyond five years of evolution which could partly explain our results^{(67),(68)}. Other causes of mortality are infections, VTE and cardiovascular events⁽⁶⁹⁾, and may concern older patients with comorbidities, while our patients were relatively young due to the frequently early onset of IBD and the follow up limited to five years. In our cohort, one patient died from severe infection and one from lymphoma. Two other patients died from cancer, long after data censorship.

Finally, our study presented some limitations. We have a substantial sample of 300 patients but the monocentric recruitment limits the generalizability of the results, and the exploratory nature of the tests should be taken cautiously due to the retrospective design. Patients were recruited in a tertiary IBD referral centre leading to an over-representation of severe IBD cases. We tried to minimize this selection bias by randomly selecting patients in planned clinics only (instead of the day hospital unit or the hospitalization ward). As previously noted, we censored data at five years to have a homogenous follow-up, and also to limit long-term bias, which may increase significantly the rate of recorded complications. This choice leads to underestimate the prevalence of EIM in our cohort (EIM occur with a median time from IBD diagnosis of more than 7 years⁽⁷⁰⁾) but also some important events such as surgery and death.

In conclusion, our study showed that presence of EIM increased the risk of severe IBD at five years of evolution, in particular the risk of hospitalization. It could be partly explained by the higher rate of anaemia and severe or opportunistic infections in patients with EIM. These findings confirm the importance of holistic approach of IBD, and patients with EIM may require a closer follow-up in order to prevent the occurrence of severe outcomes. Our population was representative of other population-based studies reporting IBD with EIM, but due to the retrospective and monocentric design it needs to be confirmed by further studies.

THÈSE SOUTENUE PAR : Mathilde NICOL

TITRE :

EXTRA-INTESTINAL MANIFESTATIONS: IS BOWEL SEVERITY ALSO OUTSIDE THE GUT IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES?

CONCLUSION :

In conclusion, our study showed that presence of EIM increased the risk of severe IBD at five years of evolution, in particular the risk of hospitalization. It could be partly explained by the higher rate of anaemia and severe or opportunistic infections in patients with EIM. Aphthous stomatitis seemed to be the EIM with the strongest correlation to disease severity. These findings confirm the importance of holistic approach of IBD, and patients with EIM may require a closer follow-up in order to prevent the occurrence of severe outcomes. Our population was representative of other population-based studies reporting IBD with EIM, but due to the retrospective and monocentric design it needs to be confirmed by further studies.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 22/08/23.

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Pour le Président
et par délégation
Pour le doyen empêché
La Directrice Administrative
Caroline VAN DER HEUDE

Pr Olivier PALOMBI

Pr Olivier PALOMBI
Doyen de l'UFR de Médecine
Par délégation
du Président de l'UGA

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY

Pr Nicolas Mathieu

REFERENCES

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi NI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10114):2769-78.
2. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1785-1794.
3. Fakhri O, Prati C, Wendling D, et al. Differences in distribution by department of prevalence and incidence of spondyloarthritis and inflammatory bowel diseases declared to the French National Health Insurance and their evolution between 2008 and 2018. *Joint Bone Spine.* 2022;89(2):105289.
4. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut.* 2019;68(3):423-33.
5. Gilletta C, Lewin M, Bourrier A, et al. Changes in the Lémann Index Values During the First Years of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(9):1633-1640.
6. Pariente B, Torres J, Burisch J, et al. Validation and Update of the Lémann Index to Measure Cumulative Structural Bowel Damage in Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2021;161(3):853-864.
7. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J, Cosnes J. Predictors of Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2006;130(3):650-6.
8. To N, Gracie DJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(5):549-61.
9. Yarur AJ, Strobel SG, Deshpande AR, Abreu MT. Predictors of Aggressive Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;7(10):652-9.
10. Golovics PA, Lakatos L, Mandel MD, et al. Prevalence and predictors of hospitalization in Crohn's disease in a prospective population-based inception cohort from 2000-2012. *World J Gastroenterol WJG.* 2015;21(23):7272-80.
11. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, on behalf of ECCO -EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis.* 2013;7(4):322-37.
12. Tsai L, Nguyen NH, Ma C, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Risk of Hospitalization in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in Population-Based Cohort Studies. *Dig Dis Sci.* 2022; 67:2451-2461.
13. Sange AH, Srinivas N, Sarnaik MK, et al. Extra-Intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus.* 2021;13(8):e17187.
14. Palli D, Trallori G, Saieva C, et al. General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: the Florence study. *Gut.* 1998;42(2):175-9.
15. Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Are Associated With Elevated Standardized Mortality Ratios: A Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(3):599-613.
16. Danese S, Vermeire S, D'Haens G, et al. Treat to target versus standard of care for patients with Crohn's disease treated with ustekinumab (STARDUST): an open-label, multicentre, randomised phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(4):294-306.
17. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1570-83.
18. D'Haens G, Baert F, Assche G van, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *The Lancet.* 2008;371(9613):660-7.
19. Lewis JD, Sandler RS, Brotherton C, et al. A Randomized Trial Comparing the Specific Carbohydrate Diet to a Mediterranean Diet in Adults With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2021;161(3):837-852.
20. Rozich JJ, Holmer A, Singh S. Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(6):832-40.
21. Paulides E, Boukema I, van der Woude CJ, de Boer NKH. The Effect of Psychotherapy on Quality of Life in IBD Patients: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(5):711-24.
22. Pariente B, Laharie D. Review article: why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(4):338-53.
23. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017;152(2):351-361.
24. 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(5):541-54.
25. Lakatos L, Pandur T, David G, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol.* 2003;9(10):2300-7.

26. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol WJG*. 2011;17(22):2702-7.
27. 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):1794-800.
28. Gueudry J, Muraine M. Anterior uveitis. *J Fr Ophtalmol*. 2018;41(1):e11-21.
29. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-92.
30. Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(46):7227-36.
31. Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci*. 1999;44(1):1-13.
32. Bhagat S, Das KM. A shared and unique peptide in the human colon, eye, and joint detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology*. 1994;107(1):103-8.
33. Malik, TF, Danilo MA. "Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease." StatPearls, StatPearls Publishing, 6 March 2023.
34. Chapman RW, Varghese Z, Gaul R, et al. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-B8. *Gut*. 1983;24(1):38-41.
35. Orchard TR, Holt H, Bradbury L, et al. The prevalence, clinical features and association of HLA-B27 in sacroiliitis associated with established Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(2):193-7.
36. Ott C, Takses A, Obermeier F, Schnoy E, Müller M. Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(34):12269-76.
37. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40 Suppl 2:S253-259.
38. Marinelli C, Savarino E, Inferrera M, et al. Factors Influencing Disability and Quality of Life during Treatment: A Cross-Sectional Study on IBD Patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:e5354320.
39. Barreiro-de Acosta M, Iglesias-Rey M, Lorenzo A, Dominguez-Munoz JE. P639 Influence of extraintestinal manifestations in health-related quality of life in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis*. 2013;7(Supplement_1):S266-7.
40. Chams S, Badran R, Sayegh SE, et al. Inflammatory bowel disease: Looking beyond the tract. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019;33:2058738419866567.
41. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54.
42. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(3):380-9.
43. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis*. 2013;45(2):89-94.
44. Guillo L, Abreu M, Panaccione R, et al. Endpoints for extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease trials: the EXTRA consensus from the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(3):254-61.
45. Marotto D, Atzeni F, Ardizzone S, et al. Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Pharmacol Res*. 2020;161:105206.
46. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(10):585-95.
47. Isene R, Bernklev T, Høie O, et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(3):300-5.
48. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375(12):1161-70.
49. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, et al. Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2016;151(4):660-669.e4.
50. Gordon H, Burisch J, Ellul P, et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2023.
51. Lichtenstein GR, Shahabi A, Seabury SA, et al. Increased Lifetime Risk of Intestinal Complications and Extraintestinal Manifestations in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;18(1):32-43.
52. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-Related Systemic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Study of 792 Patients. *J Clin Gastroenterol*. 1996;23(1):29-34.
53. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(3):348-354.e17.

54. Vegh Z, Kurti Z, Gonczi L, et al. Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(7):848-54.
55. Greuter T, Piller A, Fournier N, et al. Upper Gastrointestinal Tract Involvement in Crohn's Disease: Frequency, Risk Factors, and Disease Course. *J Crohns Colitis.* 2018;12(12):1399-409.
56. Kóvári B, Pai RK. Upper Gastrointestinal Tract Involvement in Inflammatory Bowel Diseases: Histologic Clues and Pitfalls. *Adv Anat Pathol.* 2022;29(1):2-14.
57. Schwartzberg DM, Brandstetter S, Grucela AL. Crohn's Disease of the Esophagus, Duodenum, and Stomach. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019;32(4):231-42.
58. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(25):5655-67.
59. Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Regueiro M, et al. Persistent or Recurrent Anemia Is Associated With Severe and Disabling Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(10):1760-6.
60. Foteinogiannopoulou K, Karmiris K, Axiaris G, et al. The burden and management of anemia in Greek patients with inflammatory bowel disease: a retrospective, multicenter, observational study. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):269.
61. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, et al. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2018;155(2):337-346.
62. Andrisani G, Guidi L, Papa A, Armuzzi A. Anti-TNF alpha therapy in the management of extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(7):890-901.
63. Barrie A, Plevy S. Treatment of Immune-Mediated Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease with Infliximab. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006;35(4):883-93.
64. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis.* 2021;15(9):1573-87.
65. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, et al. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *Am J Gastroenterol.* 2012;107(11):1693-701.
66. Racine A, Boutrelle A, Weill A, et al. P101- Mortalité des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en France en 2008 : analyse des données recueillies par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie. *JFHOD.* 2008; SNFGE.org.
67. Jess T, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940-2004. *Gut.* 2006;55(9):1248-54.
68. Caini S, Bagnoli S, Palli D, et al. Total and cancer mortality in a cohort of ulcerative colitis and Crohn's disease patients: The Florence inflammatory bowel disease study, 1978–2010. *Dig Liver Dis.* 2016;48(10):1162-7.
69. Kassam Z, Belga S, Roifman I, Hirota S, Jijon H, Kaplan GG, et al. Inflammatory Bowel Disease Cause-specific Mortality: A Primer for Clinicians. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(12):2483-92.
70. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(4):307-17.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Definitions of Extra Intestinal Manifestations

Rheumatologist diseases:

Spondylarthritis (SpA) associated to IBD are classified to axial or peripheral based on primary symptoms. Diagnosis is based on ASAS guideline (including clinical, radiological and biological criteria's). They can both be associated with enthesitis, dactylitis and other extra-articular manifestations such as psoriasis, urogenital and cardiac affections.

Axial arthropathies consider isolated sacroiliitis and progressive ankylosing spondylitis (AS). They evolve independently from IBD activity. AS is often associated with HLA B27 positivity whereas isolated sacroiliitis is frequently negative for. AS cause severe inflammatory low back pain with morning stiffness, examination shows limited spinal flexion (Schober's test) and reduced chest expansion.



Figure 1: Axial Spondyloarthritis

Source : Bénédicte Caron, Alain Meyer, Jean Meyer, et al. *Manifestations rhumatologiques au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales. Hépatogastro & Oncologie Digestive. 2018;25(4):353-363.*

Peripheral arthropathies include two entities based on articular distribution and natural history. They both cause swelling arthralgias and arthritis without joint destruction, so the diagnosis is mostly based on clinical features. Type I is pauciarticular and usually affect less than five large joints (ankles, knees, hips, wrists, elbows, and shoulders). Crises are asymmetrical, migratory, last less than 10 weeks and have parallel course with IBD. Type II is polyarticular and involve symmetric arthritis of more than five small joints, particularly the metacarpophalangeal one. Crises ended after months and are independent from intestinal activity. This discrimination between type I and type II is not recorded in this study by lack of evidence in medical reports.



Figure 2: Dactylitis

Source: *Spondylarthritis ankylosante*, Kinanah Yaseen, MD, Cleveland Clinic. <https://www.merckmanuals.com>.

Dermatological diseases:

Erythema nodosum is a raised, tender, red or violet inflammatory subcutaneous nodules with a maximum diameter of five centimetres. It appears mostly on the anterior extensor surface of the lower extremities, rarely on the face and trunk. It is often associated with other systemic symptoms including arthralgia and fatigue. Diagnosis is clinical and evolution is parallel to bowel flare-up.

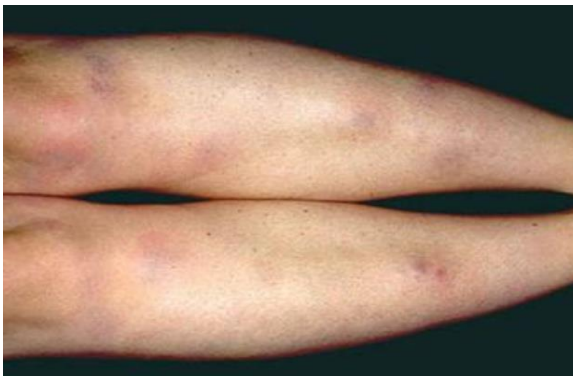


Figure 3: Erythema nodosum

Source: *Julia Benedetti, MD, Harvard Medical School*. <https://www.merckmanuals.com>

Pyoderma gangrenosum is a neutrophilic dermatosis which most frequently affect extensor surface of lower extremities, particularly the shins. It can be adjacent to stomas. It begins with a very painful nodule or pustule surrounded by unlimited erythema that quickly spreads and develops into a deep ulcer, sometimes with a purulent but sterile necrosis. The disease course is unpredictable, and evolve independently to IBD. The diagnosis is made clinically but with exclusion of other causes (with biopsies and swab).



Figure 4: Pyoderma gangrenosum

Source : Veloso FT. "Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome?." *World journal of gastroenterology* vol. 17,22 (2011): 2702-7

Aphthous stomatitis follow the course of the underlying IBD. Lesions are usually multiple, painful and located on the labial and buccal mucosa.



Figure 5: Aphthous stomatitis

Source: Grimaux X, *Annales de dermatologie*, Vol 145 nov 2018

Ophthalmological diseases:

Episcleritis is a sectorial hyperaemia of the conjunctiva and sclera, evolving with IBD activity. It's painless and without change of visual acuity.

Uveitis is an insidious inflammation of anterior chamber. Patients present ocular pain, blurred vision, photophobia, and headaches. It occurs independently of IBD but often precede diagnosis.

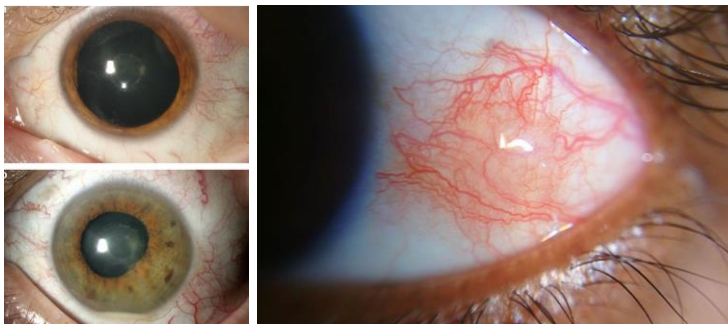


Figure 5: Uveitis (left picture) and episcleritis (right picture)

Source: Gueudry J, Muraine M. "Anterior uveitis." *Journal français d'ophtalmologie* vol. 41,1 (2018): e11-e21.

Hepato-biliary and pancreatic diseases:

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a cholestatic liver disease with progressive biliary inflammation and fibrosis. It leads to segmental biliary dilatations and stenosis. Patient present biologic cholestasis, and/or suffered from abdominal pain, jaundice and pruritus. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) is the reference to confirm diagnosis. Another rare entity affects intra-hepatic small ducts, and is revealed with biopsies.

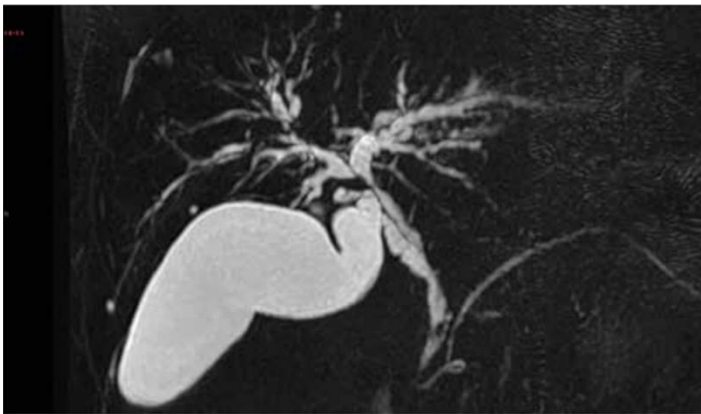


Figure 6: cholangiopancreatography MRI of PSC

Source: FMC gastro, post U 2020, Olivier Chalazières. <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/cholangite-sclerosante-primitive-diagnostic-et-suivi/>

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic immune mediated liver disease defined by interface hepatitis (on biopsies) associated with hypergammaglobulinemia and/or circulating autoantibody (antinuclear antibody [ANA] and/or anti-smooth muscle [ASMA], liver/kidney microsomes [LKM1], liver cytosol antigen [LC1]).

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a chronic immune mediated pancreas disease characterized by destruction of pancreatic parenchyma with neutrophilic infiltration (on biopsies). Two types are described: the first one cause by specific immunoglobulin (sub type 4) which can attack other organs; the second one is associated with IBD and affect only pancreas by multiple inflammatory mechanisms. Patient can suffer from acute pancreatitis and lead to pancreatic insufficiency. Diagnosis is difficult and based on clinical, laboratory and radiologic evidences.

Post hoc analysis

Table 4 : logistic regression test for complications (hospitalisation or surgery or death)

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
Anaemia	1,3113	0,4117	3,186	0,001445 **
Infection	1,6436	0,4748	3,461	0,000538 ***
EIM	0,4846	0,3771	1,285	0,198854

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 308.63 on 226 degrees of freedom

Residual deviance: 271.67 on 223 degrees of freedom

(73 observations deleted due to missingness)

AIC: 279.67

Number of Fisher Scoring iterations: 4

Table 5: EIM and severity of IBD (post hoc analysis)

	total	Non-severe IBD	Severe IBD	p-value
Presence of EIM - n (%)	75 (25)	19 (16.7)	55 (30.1)	0.033
Musculoskeletal - n (%)	31 (10.3)	12 (10.5)	19 (10.4)	0.839
Peripheral arthritis	9 (3)	2 (1.8)	7 (3.8)	0.569
Axial spondyloarthritis	23 (7.7)	10 (8.8)	13 (7.1)	0.768
Dermatological - n (%)	35 (11.7)	7 (6.1)	27 (14.8)	0.04
Pyoderma gangrenosum	0	0	0	NaN
Erythema Nodosum	10 (3.3)	2 (1.8)	8 (4.4)	0.45
Oral Aphthosis	28 (9.3)	5 (4.4)	22 (12)	0.032
Ophthalmological - n(%)	8 (2.7)	4 (3.5)	4 (2.2)	0.757
Uveitis	4 (1.3)	1 (0.9)	3 (1.6)	0.839
Episcleritis	4 (1.3)	3 (2.6)	1 (0.5)	0.307
Hepato-pancreato-biliary - n (%)	14 (4.7)	2 (1.8)	12 (6.6)	0.15
PSC	11 (3.7)	2 (1.8)	9 (4.9)	0.349
AIH	5 (1.7)	0 (0)	5 (2.7)	0.197
AIP	2 (0.7)	0 (0)	2 (1.1)	0.525

IBD: inflammatory bowel disease; EIM: extraintestinal manifestations; PSC: Primary Sclerosing Cholangitis; AIH: auto-immune hepatitis; AIP: auto-immune pancreatitis

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. ”