International Journal of Academic Health and Medical Research (IJAHMR)
ISSN: 2643-9824
Vol. 6 Issue 5, May - 2022, Pages: 16-22

Family Forms Of Chronic Intestinal Inflammatory Diseases According To A Moroccan Context

A. Maktoub, H. Abid, A. Attar, N. Lahmidani, M. El yousfi, D. Benajah, A. Ibrahimi, M. El Abkari

Department of Hepato-Gastroenterology, CHU Hassan II Fez, Faculty of Medicine and Pharmacy, University Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fez

Abstract: Introduction: *The familial aggregation of Chronic Inflammatory Bowel Disease (IBD) is the result of an interaction of shared environmental factors and genetic susceptibility. For most authors, 8-10% of subjects with Crohn's disease (CD) and 6% with ulcerative colitis (UC) have one or more parents, regardless of family relationship. (1) with lower percentages in the Asian population (2-3). The objective of our work is to study the type, severity, extent, treatment modalities, course and prognosis of the disease in this group of patients.* ***Result:*** *we collected 55 cases of familial forms of IBD, that is 6% of all patients followed for IBD, including 35 cases of CD (63,6 %) and 20 cases (36,3%) of UC. For both UC and Crhon's disease, the disease onset age was 27.3 years old on average with extremes ranging from 16 to 56 years old. Relatives were first-degree in 90% and 80% of UC and Crohn's disease cases, respectively.* ***UC cases:*** *the location was pancolitis in 12 cases (60%). Relatives also had UC in 12 cases (60%). 25 % of patients were put on immunosuppressants. None of our patients required surgery.* ***CD cases:*** *It is an ileocolic form in 17 cases (48,5 %) and a colonic form in 7 cases (20 %). 18 patients required immunosuppressants during follow-up (51,4%), 48,57% needed a needed a second line of therapy, 12 patients were operated (34,2%). Relatives had CD in 48,55% of cases (n = 17).* ***Conclusion:*** *The prevalence of familial UC and CD in our study was close to the literature, and the family history did not show any predictive value for phenotype, course, and disease outcome*

Keywords: chronic inflammatory bowel disease, familial aggregation

LES FORMES FAMILIALES DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES SELON UN CONTEXTE MAROCAIN

A. Maktoub, H. Abid, A. Attar, N. Lahmidani, M. El yousfi, D. Benajah, A. Ibrahimi, M. El Abkari

Service d'Hépato-Gastroentérologie, CHU Hassan II Fès, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès

Résumé

Introduction : L’agrégation familiale des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) est la résultante d'une interaction entre des facteurs d'environnement et une susceptibilité génétique partagés. Pour la plupart des auteurs, 8 à 10% des sujets atteints de maladie de crohn (MC) et 6% atteints d’une rectocolite hémorragique (RCH) ont un ou plusieurs parents, tout lien de parenté confondu (1) avec des pourcentages plus faibles chez la population asiatique (2-3). L’objectif de notre travail est d’étudier le type, la sévérité, l’étendue, les modalités thérapeutiques, l’évolution et le pronostic de la maladie chez ce groupe de patients

Résultat : nous avons colligés 55 cas de formes familiales de MICI soit 6 % de la totalité des patients suivis dans notre formation, dont 35 cas de MC (soit 63,6 %) et 20 cas (soit 36,3 %) de RCH. Pour les deux groupes, l’âge de déclaration de la maladie était de 27,3 ans en moyenne avec des extrêmes allant de 16 à 56 ans. Les apparentés étaient de premier degré chez 90 % et 80% des cas de RCH et de maladie de crohn respectivement. **Cas de RCH** : Il s’agissait d’une pancolite dans 12 cas (60 %). Les apparentés avaient aussi une RCH dans 12 cas (60%). Un taux de 25 % des patients ont été mis sous immunosuppresseurs. Aucun des malades n’avait nécessité le recours à la chirurgie. **Cas de MC :** Il s’agit d’une forme iléocolique dans 17 cas (48,5%) et d’une forme colique dans 7 cas (20 %). 18 malades ont nécessité les Immunosuppresseurs au cours du suivi (51,4%), 48,57% avaient besoin d’une deuxième lignée thérapeutique. 12 patients ont été opérés (34,2 %). Les apparentés avaient une MC dans 48,55% des cas (n=17).

Conclusion : La prévalence des cas familiaux de RCH et de MC dons notre travail était proche à la littérature, et les antécédents familiaux n'ont pas montré de valeur prédictive pour le phénotype, l'évolution et les résultats de la maladie.

Mots clés : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, agrégation familiale

Introduction

Les MICI sont des maladies cryptogénétiques dont l'étiologies est encore mal connue, L'influence génétique est soutenue par des taux de concordance très élevés chez les jumeaux monozygotes (MZ) et l'incidence accrue de MICI chez les apparentés de premier degré (FDR). Plusieurs études du génome ont identifié plus de 200 allèles associés à la maladie, cependant on estime que seulement 8,2-13,1% de l'héritabilité de la maladie s'explique par la variation génétique, suggérant que d'autres partages environnementaux et/ou épigénétiques peuvent être impliqués. L'objectif de notre travail : est de décrire le type, la sévérité, l'étendue, les modalités thérapeutiques, l'évolution et le pronostic de la maladie chez ce groupe de patients

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective sur une série de 900 cas de MICI dont 412 cas de maladie de Crohn (MC) et 488 cas de RCH, colligés au sein de notre service d'hépatogastroentérologie sur une période de 21ans (2000-2021) ; on a inclus tous les patients suivis dans notre formation ayant un ou plusieurs membres de la famille atteints d'une MICI, en revanche leurs apparentés suivis ailleurs sont exclus. Les paramètres épidémiologiques, cliniques, endoscopiques, et thérapeutiques ont été analysés.

Résultat

À travers notre série, nous avons colligés 55 cas de formes familiales de MICI soit 6 % dont 35 cas de MC (soit 63,6 %) et 20 cas (soit 36,3 %) de RCH. (Tableau 1)

Cas familiaux de la RCH : l'âge moyen des malades était de 38,8 ans [17-73ans], l'âge moyen de déclaration était de 25,7 ans, avec des limites allant de 14 à 56 ans, et un sexe ratio F/H de 1,5. La localisation en pancolite était prédominante dans 12 cas (60 %), une colite gauche dans 4 cas (20%), et une rectite chez 4 cas (20 %). L'activité de la maladie était estimée sévère chez 3 patients nécessitant une hospitalisation avec corticothérapie intraveineuse. Un patient dans notre série avait une manifestation extradigestive associée de type spondylarthropathie ankylosante. 7 patients (35%) ont été mis sous aminosalicylés avec bonne évolution, Par ailleurs 5 patients (25%) ont nécessité les immunosuppresseurs et 8 autres cas (40 %) les anti-TNF. Aucun de nos malades n'avait nécessité le recours à la chirurgie. Au cours de l'évolution 5 patients (25%) ont bien répondu au traitement médical ayant installé une rémission clinique et endoscopique. Le lien de parenté était de premier degré dans 18 cas (90%). 20% (n=4) avaient plus d'un parent atteint dans la famille. Les apparentés avaient aussi une RCH dans 12 cas alors qu'il s'agissait d'une maladie de crohn dans 8 cas. (Tableau 1)

Cas familiaux de la MC : l'âge moyen était de 35,5 ans [16-63ans], l'âge moyen de déclaration de la maladie était de 27,3 ans, avec des limites d'âge allant de 16 à 54 ans, et un sexe ratio F/H de 2,5. Il s'agit d'une forme grelocolique dans 17 cas (48,5%), d'une forme colique dans 7 cas (20 %) et iléale dans 11 cas (31,4%), une atteinte haute associée a été retrouvée chez 2 patients. Le phénotype fistulisant a été noté chez 7 malades (20%), sténosant chez 10 cas (28,5%), cependant 4 cas avaient des manifestations Ano périnéales associées (11,4%). Des Manifestations extradigestives à savoir les manifestations articulaires, dermatologiques et oculaires ont touché 7 patients (20%). On a instauré un traitement médical à base des immunosuppresseurs au cours du suivi dans 51,4 % des cas (n=18), 17 cas ont nécessité les anti-TNF ou anti –interleukine 12 et 23, par ailleurs 12 patients ont bénéficié d'une chirurgie (34,2 %) en raison d'une forme compliquée sténosante et fistulisante. Au cours de l'évolution 9 patients ont présenté une bonne rémission clinique et endoscopique. Le lien de parenté était de premier degré dans 80% des cas, 11 cas (31,4 %) avaient 2 apparentés ou plus atteintes de MICI. Les apparentés avaient une MC dans 27 cas (77%), et une RCH dans 8 cas (22,8%). (Tableau 1)

	Cas de RCH (n=20)		Cas de maladie de crohn (n=35)	
La moyenne d'âge/ ans	38,8		35,5	
L'âge de déclaration/ ans	25,7		27,3	
Sexe ratio F/H	1,5		2,5	
L'étendue de la maladie	Pancolite	60% (n=12)	Iléocolique	48,5% (n=17)

		Colite gauche	20% (n=4)	colique	20% (n=7)
		Rectite	20% (n=4)	iléale	31,4% (n=11)
Phénotype	inflammatoire	--		51,4% (n=18)	
	fistulisant			20% (n=7)	
	sténosant			28,5% (n=10)	
Manifestations Ano périnéales		--		11,4% (n=4)	
Manifestations extradigestives		5% (n=1)		20% (n=7)	
traitement	Salicylés	35 % (n=7)		0	
	immunosuppresseurs	25 % (n=5)		51,4 % (n=18)	
	Traitement 2 e ligne	40 % (n=8)		48,5 % (n=17)	
	chirurgie	0		Résection iléocoecale	25,7 % (n=9)
				Résection colique	8,5 % (n=3)
Rémission clinique et endoscopique		25% (n=5)		25 % (n=9)	
Apparentés de 1er degré		90 % (n=18)		80 % (n=28)	
RCH familiale		60 % (n=12)		22,8 % (n=8)	
Crohn familial		40 % (n=8)		77 % (n=27)	

Tableau 1 : comparaison entre les 2 groupes de cas familiaux de Rectocolite hémorragique et de maladie de crohn dans notre étude

Discussion

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) résultent de l'interaction complexe entre plusieurs facteurs contribuant à l'apparition de l'agrégation familiale qui peut être différente entre les zones à faible et a forte prévalence (4). Les différences génétiques dans les MICI ont été signalés dans les pays asiatiques et occidentaux. Par exemple, la mutation NOD-2 n'est pas associée à la MC au Japon, (5) la Chine (6) ou la Corée (7) alors qu'elle est retrouvée dans les pays occidentaux (8-9). De plus, les allèles HLA-DRB1 associés à la RCH diffèrent entre les pays asiatiques et occidentaux. (10-11-12)

Les Populations de race blanche ont une prévalence plus élevée d'antécédents familiaux de MICI (26-33%) par rapport aux Afro-Américains (9-18%), Hispaniques (9-16%), ou Populations asiatiques (5,9 %) (13-14-15) voir 1,8 % en Corée du Nord. (3)
Contrairement aux populations occidentales et la Corée, l'agrégation familiale dans les populations asiatiques est plus fréquente chez les patients atteints de RCH que chez les patients atteints de MC (12)
Les MICI familiales peuvent traduire une combinaison d'une prédisposition génétique, et environnementale partagées par les membres d'une même communauté liés à des pratiques culturelles et des habitudes alimentaires, pouvant contribuer à une perturbation du système immunitaire et altération du microbiote intestinal, bien qu'il existe d'autres mécanismes qui ne sont pas très clairs (3-16-17-18). Plusieurs arguments sont en faveur d'une approche génétique des MICI: l'existence d'une anamnèse familiale positive: 8 à 10% des patients atteints de MC et 6% atteints de RCH ont un ou plusieurs parents atteints de MICI tous liens de parenté confondus, en plus d'un taux de concordance élevé entre des jumeaux monozygotes (20 à 62%) pour la MC et (6 à 19%) pour la RCH, alors que le taux de concordance pour les faux jumeaux n'est que de 0 à 6% pour la MC et 0 à 3% de RCH (1-20**)**
Le troisième argument est l'association avec d'autres syndromes génétiques (21). La présence de jumeaux discordants suggère que le facteur génétique n'est pas prédominant surtout en particulier pour la RCH et qu'il existe d'autres facteurs acquis qui déclenchent la maladie ou protègent un sujet de la même famille (2-15-22)
Le risque de développer une MICI chez les parents de premier degré d'un sujet affecté est multiplié par 4 à 8, voir 10-15 fois dans certaines études (3-23-24) avec un risque plus élevé pour les jumeaux et les enfants nés de couples atteints tous les deux. Le fait d'avoir un parent atteint de RCH a également augmenté le risque de MC et vice versa (15). Néanmoins, le risque absolu reste très faible, inférieur à 3 % pour les apparentés du premier degré et encore plus faible chez les apparentés du 2em et 3em degré, par conséquent, cette estimation du risque doit être discutée et clarifiée auprès des parents atteints de MICI. (2)

Il existe des preuves controversées concernant les caractéristiques des MICI parmi les cas familiaux et sporadiques. Bien que certaines études aient rapporté des différences dans le phénotype clinique et l'évolution de la maladie, (25-26) d'autres ont montré des caractéristiques similaires entre ces groupes (27-28).

Plusieurs anomalies infra cliniques, touchant les malades et leurs apparentés sains au sein d'une famille, ont été rapportées : une augmentation de la perméabilité intestinale dans la maladie de Crohn, un changement du microbiote intestinal, la présence des anticorps anti cytoplasmique des polynucléaires neutrophiles (Anca) chez 15 à 30 % des apparentés sains de rectocolite hémorragique et anticorps antisaccharomyces cerevisiae (ASCA) chez 20 % des apparentés de maladie de Crohn (29). Des anticorps dirigés contre les entérocytes, des anomalies du mucus ou un défaut d'utilisation de la fraction C3 du complément ont aussi été rapportés. Le lien entre ces anomalies infra cliniques et la prédisposition aux MICI reste à déterminer (30)

Rectocolite hémorragique

Un certain nombre d'études ont montré que les cas de RCH familiale étaient diagnostiqués à un âge jeune (25-26-31). En revanche d'autres études n'ont pas trouvé une différence d'âge moyen au moment du diagnostic parmi les cas de RCH sporadiques et familiales (3-28-32-33). Entre des apparentés de la même famille Les taux de concordance de l'étendue de la RCH atteint 20 à 50 % dans des séries (15-34-35.

Une étude danoise a montré que le risque de chirurgie ou d'un traitement à base d'anti tnf n'est pas augmenté chez un apparenté d'un malade ayant subi une chirurgie ou nécessité les anti-tnf dans la même famille (15-36). L'utilisation d'anti-TNF n'était pas différente entre les cas sporadiques et familiaux dans la RCH (32-33-37-38), Cependant Banerjee et al ont signalé un taux de pancolite et d'utilisation de médicaments biologiques plus élevé parmi les cas de RCH familiales. (3-15-25)

Maladie de crohn :

L'âge au moment du diagnostic chez les patients atteints de MC est similaire parmi les cas familiaux et sporadiques (28-32-39). Cependant, Henriksen et al ont signalé un âge significativement plus jeune au moment du diagnostic (33), Certaines études ont rapporté une atteinte iléale plus élevée que l'atteinte colique dans les cas familiaux de MC, d'autres n'ont trouvé aucune différence concernant la localisation de la maladie (3-28-33), de même le phénotype fistulisant et sténosant, les complications anopérinéales et les chirurgies liées à la maladie avec utilisation des anti Tnf et produits biologiques étaient selon des études plus fréquents dans les cas familiaux de MC (3-25-26-31) cependant, d'autres n'ont trouvé aucune différence entre ces groupes (3-28-37-33), par ailleurs les antécédents familiaux de MICI positifs étaient associés à des manifestations extra-intestinales 1,8 à 5,6 fois plus élevées chez les patients atteints de MC familial (3- 40-41).

Les taux de concordance entre des apparentés atteints de la MC pour la localisation de la maladie et le comportement de la maladie varie de 16 à 86 % et de 17 à 82 %, respectivement, d'une étude à l'autre (42-43-44-45). Cette concordance est augmentée dans les familles avec plus de deux membres affectés selon deux études. En revanche, pour la maladie périnéale et les manifestations extra-intestinales (MEI) les taux de concordance sont plus faibles ou nul (15-42-44-45)

Jumeaux

Dans une étude britannique, les auteurs ont observé une concordance très élevée concernant la localisation, le comportement de la MICI et la présence d'une atteinte périnéale au diagnostic entre les jumeaux [88 %]. (46-47)

Une étude anglaise a également évalué l'évolution de la maladie, à savoir la nécessité des stéroïdes, immunosuppresseurs et chirurgie, et une concordance a été observée chez les jumeaux MZ avec MC, alors qu'en cas de RCH la concordance était pour l'utilisation des thiopurines uniquement (15-48).

Apparentés de 2em et 3 em degré

Le risque pour les apparentés de 2em et 3 em degré n'a pas été aussi étudié comme dans les apparentés de premier degré. La prévalence des MICI dans les apparentés de 2em degré avec MC et de RCH est d'environ 0,2 % et 0,3 %, respectivement (49). Les apparentés de 3em degré ont également un risque considérablement moins prononcé (50).

Multiples parents

Joossens et al ont trouvé qu'il y a un effet cumulatif du nombre des membres affectés de la même famille avec un risque accru de MC d'environ 10 % par parent de premier degré supplémentaire affecté : le rapport de cotes pour le développement de MC est passé de 1,53 (IC à 95 % 1,27-1,84) à 2,33 (IC à 95 %1,62-3,37) et 3,57 (IC à 95 % 2,06-6,19) si l'apparenté n'est pas affecté avait 1, 2 ou 3 membres atteints de MC au sein de sa famille, respectivement. De plus, les auteurs ont trouvé une augmentation de 57 fois de l'incidence au sein des familles multiplex par rapport à celle de la population générale (15).

Conclusion :

Les résultats de notre étude rejoignent les données de la littérature en ce qui concerne la prévalence des formes familiales. Bien qu'il existe des preuves incontestables que la transmission de la maladie est plus élevée au sein des familles, il faut noter que les antécédents familiaux en soi ne sont pas un facteur pronostique du phénotype et de l'évolution de la maladie

Ces études familiales fournissent des informations pour le conseil des parents non touchés naturellement préoccupés par leur risque de développer la maladie. Des études prospectives portant sur les populations à risque de MICI familial sont susceptibles d'ouvrir la voie au développement de stratégies préventives dans l'espoir de fournir une mise à jour utile et un guide pratique pour les cliniciens dans les MICI

Références

(1) Tamzaourte, M., Errabih, I., Krami, H., Maha, F., Maria, L., Benzzoubeir, N., ... & Ouazzani, H. (2017). Mutation du gène NOD2 chez les patients marocains atteints de la maladie de Crohn: prévalence, étude génotypique et corrélation au phénotype de la maladie. Pan African Medical Journal, 27(1).
(2) Kim, H. J., Shah, S. C., Hann, H. J., Kazmi, S. Z., Kang, T., Lee, J. H., ... & Ahn, H. S. (2021). Familial risk of inflammatory bowel disease: A population-based cohort study in South Korea. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 19(10), 2128-2137.
(3) Saberzadeh-Ardestani, B., Anushiravani, A., Mansour-Ghanaei, F., Fakheri, H., Vahedi, H., Sheikhesmaeili, F., ... & Malekzadeh, R. (2021). Clinical Phenotype and Disease Course of Inflammatory Bowel Disease: A Comparison Between Sporadic and Familial Cases. Inflammatory Bowel Diseases.
(4) Yang H, McElree C, Roth MP, et al. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. Gut. 1993;34:517Y524
(5) Inoue N, Tamura K, Kinouchi Y, et al. Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease. Gastroenterology. 2002; 123:86Y91.
(6) Leong RW, Armuzzi A, Ahmad T, et al. NOD2/CARD15 gene polymorphisms and Crohn's disease in the Chinese population. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:1465Y1470.
(7) Croucher PJ, Mascheretti S, Hampe J, et al. Haplotype structure and association to Crohn's disease of CARD15 mutations in two ethnically divergent populations. Eur J Hum Genet. 2003;11:6Y16.
(8) Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature. 2001;411: 603Y606.
(9) Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucinerich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature. 2001; 411:599Y603.
(10) Futami S, Aoyama N, Honsako Y, et al. HLA-DRB1*1502 allele, subtype of DR15, is associated with susceptibility to ulcerative colitis and its progression. Dig Dis Sci. 1995;40:814Y818.
(11) Cottone M, Bunce M, Taylor CJ, et al. Ulcerative colitis and HLA phenotype. Gut. 1985;26:952Y954
(12) Park, J. B., Yang, S. K., Byeon, J. S., Park, E. R., Moon, G., Myung, S. J., ... & Kim, K. Y. (2006). Familial occurrence of inflammatory bowel disease in Korea. Inflammatory bowel diseases, 12(12), 1146-1151.
(13) Basu D, Lopez I, Kulkarni A, Sellin JH. Impact of race and ethnicity on inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2005;100:2254-2261
(14) . Afzali A, Cross RK. Racial and ethnic minorities with inflammatory bowel disease in the United States: a systematic review of disease characteristics and differences. Inflamm Bowel Dis 2016;22:2023-2040
(15) Santos, M. P. C., Gomes, C., & Torres, J. (2018). Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. Annals of gastroenterology, 31(1), 14.
(16) Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, et al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15:39–49.
(17) Pinsk V, Lemberg DA, Grewal K, et al. Inflammatory bowel disease in the South Asian pediatric population of British Columbia. Am J Gastroenterol. 2007;102:1077–1083.
(18) ara E, Asakura K, Nishiwaki Y, et al. Effects of family history on inflammatory bowel disease characteristics in Japanese patients. J Gastroenterol. 2012;47:961–968.
(19) Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen Thorkild I, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 1991 Jan 10; 324(2): 84- 8. PubMed | Google Scholar
(20) Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: a study of heritability and the influence of smoking. Gut. 1988 Jul; 29(7): 990- 996. PubMed | Google Scholar

(21) Sendid B, Quintom JF, Charrier G, Goulet O, Cortot A, Grandbastien B, Poulain D, Colombel JF. Anti saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in familial Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 1998; 93 (8): 1306-10. PubMed | Google Scholar
(22) Brant SR. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. Inflamm Bowel Dis 2011;17:1-5
(23) Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977– 2011. Am J Gastroenterol. 2015;110:564–571.
(24) Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. Am J Gastroenterol. 2006;101:993–1002.
(25) Banerjee R, Pal P, Hutfless S, et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in India: prevalence, risks and impact on disease behavior. Intest Res. 2019;17:486–495.
(26) Borren NZ, Conway G, Garber JJ, et al. Differences in Clinical course, genetics, and the microbiome between familial and sporadic inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis. 2018;12:525–531.
(27) Dorn SD, Abad JF, Panagopoulos G, Korelitz BI. Clinical characteristics of familial versus sporadic Crohn's disease using the Vienna classification. Inflamm Bowel Dis. 2004;10:201–206
(28) lme L, Turunen U, Helio T, et al. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population. Scand J Gastroenterol. 2002;37:692–698.
(29) Sendid B, Quinton JF, Charrier G, Goulet O, Cortot A, Grandbastien B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in familial Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1998;93:1306—10.
(30) Cortot, A., De Chambrun, G. P., Vernier-Massouille, G., Vigneron, B., & Rousseau, C. G. (2009). Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: maladies génétiques ou de l'environnement?. Gastroentérologie clinique et biologique, 33(8-9), 681-691.
(31) Hwang SW, Kwak MS, Kim WS, et al. Influence of a positive family history on the clinical course of inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2016;10:1024–1032
(32) . Chung SH, Park SJ, Lee HS, et al. Similar clinical characteristics of familial and sporadic inflammatory bowel disease in South Korea. World J Gastroenterol. 2014;20:17120–17126
(33) Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al; IBSEN Study Group. Are there any differences in phenotype or disease course between familial and sporadic cases of inflammatory bowel disease? Results of a population-based follow-up study. Am J Gastroenterol. 2007;102:1955–1963.
(34) Cabré E, Mañosa M, García-Sánchez V, et al; ENEIDA Project of the Spanish Working Group in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). Phenotypic concordance in familial inflammatory bowel disease (IBD). Results of a nationwide IBD Spanish database. J Crohns Colitis 2014;8:654-661.
(35) Annese V, Andreoli A, Astegiano M, et al; Italian Study Group for the Disease of Colon and Rectum. Clinical features in familial cases of Crohn's disease and ulcerative colitis in Italy: a GISC study. Italian Study Group for the Disease of Colon and Rectum. Am J Gastroenterol 2001;96:2939-2945
(36) Trier Moller F, Andersen V, Andersson M, Jess T. Hospital admissions, biological therapy, and surgery in familial and sporadic cases of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. Inflamm Bowel Dis 2015;21:2825-2832
(37) Roma ES, Panayiotou J, Pachoula J, et al. Inflammatory bowel disease in children: the role of a positive family history. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22:710–715.
(38) hilders RE, Eluri S, Vazquez C, et al. Family history of inflammatory bowel disease among patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis. 2014;8:1480–1497.
(39) Peeters M, Nevens H, Baert F, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. Gastroenterology. 1996;111:597–603.
(40) Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. Am J Gastroenterol. 2011;106:110–119
(41) Kayar Y, Dertli R, Konur S, et al. The development of extraintestinal manifestation and related risk factors in Crohn's patients. Ir J Med Sci. 2020;190:597–604.
(42) Peeters M, Nevens H, Baert F, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. Gastroenterology 1996;111:597-603.
(43) Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM 2nd, Quaskey SA, Mellits ED, Harris ML. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members—potential hereditary influences. Gastroenterology 1996;111:573-579

(44) Cabré E, Mañosa M, García-Sánchez V, et al; ENEIDA Project of the Spanish Working Group in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). Phenotypic concordance in familial inflammatory bowel disease (IBD). Results of a nationwide IBD Spanish database. J Crohns Colitis 2014;8:654-661.
(45) Colombel JF, Grandbastien B, Gower-Rousseau C, et al. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. Gastroenterology 1996;111:604-607
(46) Meucci G, Vecchi M, Torgano G, et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in northern Italy: a multicenter study. The Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (IBD Study Group). Gastroenterology 1992;103:514-519.
(47) Satsangi J, Rosenberg WMC, Jewell DP. The prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994;6:413-416
(48) Ng SC, Woodrow S, Patel N, Subhani J, Harbord M. Role of genetic and environmental factors in British twins with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2012;18:725-736.
(49) Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1991;324:84-88.
(50) Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. Am J Gastroenterol 2015;110:564-571.