

MICHAEL STEWART, M.D., FRCPC



D^r Michael Stewart est professeur adjoint de médecine à l'Université de Dalhousie et conseiller en gastro-entérologue au QEII Health Sciences Centre à Halifax, Nouvelle-Écosse. D^r Stewart a accompli sa formation médicale de premier cycle à l'Université de Dalhousie, un programme de résidence à l'Université de Calgary et à l'Université de Dalhousie, ainsi qu'une spécialisation en maladies inflammatoires de l'intestin au Centre médical Cedars-Sinai. Ses intérêts cliniques et de recherche sont notamment l'échographie gastro-intestinale, le cancer du côlon, l'innovation des systèmes et les études cliniques. Il est codirecteur du Nova Scotia Collaborative IBD Program et directeur médical du programme de prévention du cancer du côlon de la Nouvelle-Écosse.

Affiliations de l'auteur : Professeur adjoint, Division des soins digestifs et d'endoscopie du département de médecine, Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse)

LES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AU TRAITEMENT ET LA SURVEILLANCE DES PATIENTS RECEVANT UN TRAITEMENT BIOLOGIQUE OU À BASE DE PETITES MOLÉCULES POUR UNE MALADIE INFLAMMATOIRE DE L'INTESTIN.

Principaux points à retenir :

- Les traitements innovants des MII sont généralement sûrs, mais nécessitent une surveillance continue spécifique au traitement.
- Les caractéristiques de chaque patient influent sur le choix du traitement et doivent être prises en compte lors de la mise en œuvre d'une stratégie de surveillance continue.
- La surveillance biochimique régulière doit être personnalisée en fonction des besoins spécifiques du traitement.
- Les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte lors de la prescription de traitements innovants à base de petites molécules pour les MII.

Introduction

La prise en charge des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) a évolué avec l'apparition de nouveaux paradigmes thérapeutiques et l'introduction de nouveaux traitements innovants, notamment les anticorps monoclonaux (AcM) et les petites molécules. Ces traitements innovants ont permis de mieux maîtriser la maladie, mais ils nécessitent une évaluation minutieuse avant de les instaurer et une surveillance continue afin de prendre en charge les effets indésirables potentiels et optimiser les résultats des patients. Cet examen se concentre sur les approches pratiques de la surveillance spécifique des traitements innovants actuellement disponibles.

Effets indésirables liés au traitement

Infections

Les patients atteints de MII, et ceux qui reçoivent des traitements innovants sont exposés à un risque accru d'infections. Il est essentiel de demeurer vigilant quant aux signes d'infection, de procéder à une évaluation et à une prise en charge rapides et d'interrompre le traitement, si nécessaire, pour éviter de graves complications.

Le risque d'infections opportunistes est une préoccupation importante dans le cadre du traitement par anti-TNF, car cette méthode de traitement double le risque de telles infections chez les patients atteints de MII.¹ De plus, le risque de réactivation de la tuberculose peut être multiplié par 25 selon les circonstances cliniques.² Le registre TREAT a montré

un taux d'infections graves de 2,15 événements pour 100 années-patients (AP).³ Toutefois, une méta-analyse de 21 études contrôlées par placebo évaluant la maladie de Crohn (MC) n'a pas montré un risque accru d'infections graves avec le traitement par anti-TNF.⁴ L'exclusion des infections latentes avant le traitement et la surveillance continue, surtout des infections opportunistes et atypiques, sont importantes lors de l'administration d'un traitement par anti-TNF.

Une étude de phase III évaluant la MC a observé une fréquence plus élevée de rhinopharyngite dans le groupe sous védolizumab, ainsi que des taux apparemment plus élevés d'infections et d'infections graves.⁵ Toutefois, des études ultérieures évaluant l'innocuité à long terme et des méta-analyses n'ont pas montré un risque accru d'infection avec le védolizumab.⁶⁻⁹ L'étude EVOLVE, une étude rétrospective multicentrique en situation réelle qui comptait 1 095 patients atteints de MII, a signalé un taux significativement plus faible d'infections graves et d'effets indésirables avec le védolizumab par rapport aux anti-TNF.¹⁰

Le traitement par ustékinumab n'a pas montré d'augmentation du risque d'infections graves ou opportunistes dans les études à long terme,¹¹ le risque d'infection étant similaire à celui du védolizumab et inférieur à celui des traitements par anti-TNF.^{12,13} De même, les traitements par risankizumab et mirikizumab n'ont pas montré un risque accru d'infections graves ou opportunistes dans les études cliniques d'enregistrement.¹⁴⁻¹⁶

L'introduction des inhibiteurs de JAK a soulevé des préoccupations spécifiques concernant la réactivation du virus de la varicelle et du zona. Les données à long terme sur le tofacitinib suggèrent que le zona survient à un taux de 3,24 événements pour 100 AP, parallèlement à d'autres infections graves à un taux de 1,8 événement pour 100 AP.¹⁷ Une étude sur l'upadacitinib a signalé des taux d'infections graves similaires à ceux de l'adalimumab, mais un risque plus élevé de zona.¹⁸ Une méta-analyse en réseau réalisée récemment a conclu que le tofacitinib et l'upadacitinib augmentent significativement le risque de zona,¹⁹ bien que la plupart des cas aient été de nature légère ou modérée et se soient résolus sans arrêt du traitement.²⁰ L'utilisation régulière du vaccin recombinant avec adjuvant contre le zona est recommandée chez les adultes nécessitant des traitements innovants pour les MII.

Une étude de phase III sur la CU a observé que l'ozanimod entraînait des taux d'infection de 23 % (par rapport à 11,9 % pour le placebo), avec de faibles taux d'infections graves (0,9 % pour l'ozanimod par rapport à 1,8 % pour le placebo) et de zona (2,2 % pour l'ozanimod par rapport à 0,4 % pour le placebo).²¹ Ces résultats ont été confirmés par une étude de prolongation à long terme qui a signalé un taux d'infection de 24,3 événements pour 100 AP, un taux d'infection grave de 1,9 événement pour 100 AP et un taux de zona de 1,7 événement pour 100 AP.²²

Notamment, une étude ouverte menée auprès de patients atteints de sclérose en plaques a souligné que les infections opportunistes étaient principalement dues au zona.²³ De même, une étude de phase III évaluant la CU a observé que l'étrasimod entraînait des taux minimes d'infections graves (1 % pour l'étrasimod par rapport à 3 % pour le placebo) et de zona (1 % pour l'étrasimod par rapport 0 % pour le placebo), sans aucun cas d'infection opportuniste.²⁴ Conformément à ces résultats, les données d'innocuité à long terme d'une étude de prolongation ouverte sur l'étrasimod ont indiqué un faible risque d'infection.²⁵

Statut Vaccinal

Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients recevant un traitement biologique ou à base de petites molécules. Il est important d'évaluer les antécédents de vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) et le virus de la varicelle et du zona (VZV) ainsi que le statut immunitaire avant d'instaurer un traitement innovant. Si nécessaire, il faut administrer les vaccins avant le début du traitement; toutefois, un traitement urgent ne doit pas être retardé pour l'administration de vaccins vivants.

Selon les recommandations, tous les patients atteints de MII doivent recevoir les vaccins inactivés suivants, quel que soit le traitement actif : grippe, méningocoque, *Haemophilus influenzae* de type b, diphtérie, tétanos, coqueluche, papillomavirus humain et pneumocoque.

Le statut de l'hépatite virale doit être évalué avant d'instaurer un traitement innovant pour les MII. Les patients non vaccinés doivent recevoir le vaccin contre l'hépatite B. Il est important de noter que la réactivation du virus de l'hépatite B est une complication connue du traitement par anti-TNF. Les patients positifs à l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) sont exposés au risque maximal et doivent envisager un traitement antiviral prophylactique avant de commencer un traitement par anti-TNF.

Tous les patients adultes atteints de MII doivent envisager le vaccin recombinant contre le zona (non vivant), surtout les patients qui reçoivent un traitement par immunomodulateurs, produits biologiques ou petites molécules, car il peut réduire le risque de zona.

Pour obtenir plus de détails sur les vaccinations des patients atteints de MII, consulter la ligne directrice de pratique clinique de l'Association canadienne de gastro-entérologie de 2021.²⁶

Hématologique et Métabolique

Jusqu'à 19 % des patients recevant un traitement par anti-TNF pour une maladie à médiation immunitaire présentent au moins un épisode de neutropénie, accompagnée d'infections graves chez 6 % de ces patients.²⁷ Une thrombocytopénie est rarement associée aux traitements par anti-TNF, mais les données sont limitées à des rapports de cas. En cas de thrombocytopénie significative, il y a lieu d'envisager

d'autres causes, notamment des affections auto-immunes ou des infections virales.²⁸

Un gain pondéral a été observé chez les patients atteints de MII qui reçoivent un traitement par anti-TNF. Toutefois, les données des registres à long terme n'ont pas établi un lien direct entre le traitement par anti-TNF et le gain pondéral, bien que les patients en sous-poids au début du traitement puissent prendre rapidement du poids.²⁹ Certains patients prennent du poids en raison d'une amélioration de leur état nutritionnel après un traitement efficace, comme semble l'indiquer une petite étude de cohorte qui a montré une augmentation des paramètres de l'indice de masse corporelle (IMC) et de la masse musculaire après l'instauration d'un traitement par anti-TNF.³⁰

Le traitement par védolizumab des MII n'a pas été associé à des effets indésirables métaboliques. Bien qu'une leucocytose et une leucopénie aient été signalées chez une petite proportion de patients participant à des études d'enregistrement, les analyses ultérieures de l'innocuité à long terme n'ont pas confirmé ces résultats.⁹ Les traitements ciblant les interleukines ne semblent pas entraîner d'effets indésirables significatifs du point de vue hématologique ou métabolique.^{15,16,31,32}

Une neutropénie et une lymphopénie sont survenues chez des patients traités par upadacitinib dans les études pivots évaluant les traitements d'induction et d'entretien, mais aucun cas n'a nécessité l'arrêt du traitement. Une neutropénie a été observée chez 6 % des patients traités par 30 mg d'upadacitinib, 3 % des patients traités par 15 mg d'upadacitinib et 1 % des patients ayant reçu un placebo. Une lymphopénie est survenue chez 2 % des patients traités par des doses de 30 mg et de 15 mg d'upadacitinib, et chez 1 % des patients recevant le placebo. L'anémie était plus fréquente chez les patients recevant le placebo que chez les patients traités par upadacitinib.³³ Les données sur l'innocuité allant jusqu'à 9,2 années de données n'ont montré aucune cytopénie significative avec le tofacitinib.¹⁷ Des élévations des taux de créatine phosphokinase (CPK) ont été observées chez un faible pourcentage de patients traités par des inhibiteurs de JAK et étaient le plus souvent asymptomatiques et sans gravité.

Les modulateurs des récepteurs S1P perturbent la migration des lymphocytes hors du tissu lymphoïde en bloquant les récepteurs S1P, ce qui entraîne une réduction relative du nombre de lymphocytes périphériques circulants. Généralement, il y a une diminution relative prévue et mesurable du nombre de lymphocytes d'environ 40 à 50 %, qui disparaît après l'arrêt du traitement chez la plupart des patients. Une lymphopénie profonde est rare et ne survient que chez 1 % des patients.^{21,25,34}

Cardiovasculaire

Les patients atteints de MII sont exposés à un risque accru de maladie cardiovasculaire,³⁵ probablement attribuable à l'inflammation chronique

et à la dérégulation métabolique associée.³⁶ Bien qu'une prise en charge efficace des MII et des facteurs de risque sous-jacents soit essentielle, il existe des considérations spécifiques liées au traitement.

Des données provenant d'études précliniques semblent indiquer des bienfaits potentiels de l'inhibition du TNF α pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive. Toutefois, l'étude clinique qui a suivi n'a montré aucun bienfait et a signalé un risque accru d'hospitalisation et de mortalité toutes causes confondues.³⁷ Des rapports de cas relient également le traitement par anti-TNF et les exacerbations de l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints de MII.³⁸ Le traitement par anti-TNF est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque de classe III/IV selon la New York Heart Association et doit être utilisé avec prudence chez les patients exposés à un risque d'insuffisance cardiaque.

Les données sur l'innocuité à long terme n'ont pas permis d'établir un risque accru d'événements cardiovasculaires avec le traitement par védolizumab.⁹ Les agents ciblant l'IL-12 et l'IL-23 présentent un profil d'innocuité favorable, sans augmentation significative des événements cardiovasculaires par rapport aux autres traitements.³⁹

L'instauration d'un traitement par inhibiteur de JAK peut entraîner une légère augmentation des taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL) et à lipoprotéines de haute densité (HDL) d'environ 20 %, le rapport LDL-HDL restant stable.^{33,40-42} Il n'est pas clair que l'augmentation des taux de cholestérol soit responsable de l'athérosclérose. Il est intéressant de noter que selon certaines données le tofacitinib pourrait avoir une incidence positive sur le métabolisme du cholestérol des macrophages, ce qui pourrait potentiellement diminuer le risque d'athérosclérose.⁴³

Dans une étude de prolongation à long terme sur le tofacitinib dans le traitement de la CU, le risque d'effets indésirables cardiovasculaires majeurs était faible, le taux étant de 0,27 événement pour 100 AP.¹⁷ Un examen systématique et une méta-analyse d'études menées en situation réelle n'ont pas signalé d'effets indésirables cardiovasculaires majeurs ou de complications thromboemboliques.⁴⁴

L'étude ORAL Surveillance, ouverte à répartition aléatoire, a comparé le tofacitinib administré à une dose de 5 mg ou de 10 mg deux fois par jour à un traitement par anti-TNF chez 4 362 patients de plus de 50 ans atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire. Les résultats de l'étude ont démontré une incidence plus élevée d'événements cardiovasculaires majeurs avec le tofacitinib.⁴⁵ Des analyses post-hoc ont démontré que le risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires était limité à une cohorte de patients exposés à un risque élevé (âge \geq 65 ans ou antécédents de tabagisme)⁴⁶ et était principalement observé chez les patients ayant déjà présenté une maladie athérosclérotique cardiovasculaire.⁴⁷ L'étude SELECT-

COMPARE a comparé les effets de l'upadacitinib et de l'adalimumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et n'a montré aucune différence dans l'incidence des événements cardiovasculaires.⁴⁸

Les S1PRM posent des problèmes d'innocuité cardiaque spécifiques en raison des récepteurs S1P1, présents sur les myocytes cardiaques, et de leurs effets sur la conduction cardiaque. Une bradycardie transitoire est un effet indésirable précoce courant, qui survient dans les heures suivant la première dose et est pratiquement asymptomatique. Dans les études True North sur les traitements d'induction et d'entretien, un patient a présenté un bloc cardiaque du deuxième degré de type 1, et il n'y a eu aucun cas de type II ou de bloc cardiaque du troisième degré.^{21,34} Une vaste étude de prolongation ouverte évaluant l'ozanimod dans le traitement de la sclérose en plaques a signalé une hypertension à un taux de 2,0 événements pour 100 AP et aucun cas de bloc cardiaque du deuxième ou du troisième degré.²³

Thrombo-embolique

Les maladies inflammatoires de l'intestin sont depuis longtemps reconnues comme un facteur de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) et d'événements artériels, surtout lors d'une exacerbation de la maladie.⁴⁹⁻⁵¹ L'utilisation de corticostéroïdes accroît le risque de TEV, tandis que les agents anti-TNF ont été associés à une diminution du risque de TEV.^{51,52}

Malgré les mises en garde réglementaires suscitées par l'étude ORAL Surveillance, les données d'exposition à long terme suggèrent que le risque de TEV et de thrombose artérielle chez les patients traités par des inhibiteurs de JAK reste faible. Les études à répartition aléatoire et les études en situation réelle ont constamment montré des taux faibles de ces effets indésirables qui ne diffèrent pas de ceux observés avec le traitement par anti-TNF.^{17,44,48,53,54} Selon les conclusions d'un consensus récent, il n'y a pas d'augmentation observable du risque de TEV chez les patients atteints de MII traités par tofacitinib.⁵¹

Hépatique

Les traitements par anti-TNF ont été associés à divers schémas de lésions hépatiques, avec des événements variant de transitoires et spontanément résolutifs à graves.⁵⁵ Les traitements anti-intégrine et anti-interleukine présentent un faible risque de lésions hépatiques induites par les médicaments, bien qu'il y ait eu des cas de lésions hépatiques idiosyncrasiques, cliniquement apparentes, qui ont disparu avec l'arrêt du traitement.^{9,56}

Contrairement aux anticorps monoclonaux, les médicaments à petites molécules font l'objet d'un métabolisme hépatique par le système enzymatique du cytochrome P450 qui peut entraîner des interactions médicamenteuses. Des élévations des taux de transaminases ont été observées avec les JAK et les S1PRM, bien qu'elles soient généralement légères et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.^{22,24,33,56}

Neurologique

Les agents anti-TNF augmentent le risque d'événements inflammatoires démyélinisants et non démyélinisants du système nerveux central (SNC), en particulier chez les patients atteints de sclérose en plaques ou ayant des antécédents de névrite optique.⁵⁷ Les autres traitements innovants ne semblent pas augmenter le risque d'événements inflammatoires du SNC.

Un cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) a été signalé chez un patient qui était traité par védolizumab et était séropositif pour le VIH et sous immunosuppression concomitante, un autre cas de LMP a été signalé chez un patient traité par infliximab,⁵⁸ et des cas de LMP ont été signalés chez des patients atteints de sclérose en plaques et traités par le S1PRM.²³

Des cas de syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure (SERP) ont été signalés chez des patients traités par des agents anti-TNF^{59,60} et par l'ustékinumab.^{61,62}

Ophthalmologique

Les données des études cliniques suggèrent que les S1PRM peuvent entraîner un œdème maculaire chez 1 patient sur 125 ou 300.^{21,22,34} L'œdème disparaît généralement après l'arrêt du médicament; toutefois, les patients présentant une uvéite ou un diabète préexistant sont exposés à un risque élevé.

Immunologique

Le traitement par anti-TNF déclenche une série d'effets indésirables à médiation immunitaire, notamment des réactions à la perfusion, des réactions au point d'injection, des réactions d'hypersensibilité retardées, des troubles auto-immuns paradoxaux (par exemple, syndromes de type lupus et psoriasis) et une immunogénicité. Les traitements ultérieurs par AcM et petites molécules ont largement atténué ces complications immunologiques du traitement.

Tumeur Maligne

L'utilisation d'agents anti-TNF a soulevé des préoccupations quant au risque accru de tumeurs malignes, en particulier de cancer de la peau non-mélanome (CPNM) et de lymphome,⁶³ bien que les données soient contradictoires.^{64,65} Le fingolimod, un modulateur de S1PRM, présente un risque légèrement accru de carcinome basocellulaire,⁶⁶ ce qui n'a pas été démontré de manière concluante avec l'ozanimod ou l'étrasimod.^{21,22,25} Les conclusions sur le risque de tumeurs malignes causées par les JAK divergent également, certaines études suggérant un risque de tumeurs malignes et de CPNM.^{17,40,67,68}

STRATÉGIE DE SURVEILLANCE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge efficace des MII nécessite une évaluation initiale et une surveillance continue des complications liées au traitement. Des analyses de

laboratoires régulières, la surveillance des symptômes, la vigilance à l'égard des infections, le dépistage du cancer et l'attention portée aux préoccupations spécifiques quant au traitement sont des éléments essentiels. Pour plus d'informations, voir le tableau ci-dessous.

Classe thérapeutique	Traitement médicamenteux	Évaluation avant traitement	Surveillance continue
Anti-facteur de nécrose tumorale α (TNF α)	Infliximab	<p>FSC, fonction hépatique, hépatite virale (VHB, VHC), statut tuberculeux, exposition à des agents pathogènes opportunistes.</p> <p>Examen des vaccins (aucun vaccin vivant pendant le traitement).</p> <p>Contre-indication si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infection active. • Cytopénie profonde. • Insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA. • Sclérose en plaques ou névrite optique préexistante. 	<p>FSC tous les trois à six mois. Bilan hépatique tous les trois à six mois.</p> <p>Tb/hépatite virale en cas de voyage ou d'exposition à risque élevé.</p> <p>Surveiller les signes et symptômes d'infection en tenant compte des agents pathogènes atypiques/opportunistes.</p> <p>Envisager un frottis annuel et un examen de la peau, surtout en cas de traitement immunosuppresseur concomitant.</p> <p>Vaccin antigrippal annuel et vaccin contre la COVID-19 conformément aux recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).</p>
	Adalimumab		
	Golimumab		
	Certolizumab		
Anti-intégrine	Védolizumab	<p>Examen des vaccins (aucun vaccin vivant pendant le traitement).</p> <p>Envisager une évaluation du statut tuberculeux.</p>	<p>FSC tous les trois à six mois.</p> <p>Bilan hépatique tous les trois à six mois.</p> <p>Vaccin antigrippal annuel et vaccin contre la COVID-19 conformément aux recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).</p>
Anti-interleukine	Ustékinumab	<p>FSC, fonction hépatique, hépatite virale (VHB, VHC), statut tuberculeux, exposition à des agents pathogènes opportunistes.</p> <p>Examen des vaccins (aucun vaccin vivant pendant le traitement).</p>	<p>FSC tous les trois à six mois. Bilan hépatique tous les trois à six mois.</p> <p>Surveiller les signes et symptômes d'infection en tenant compte des agents pathogènes atypiques/opportunistes.</p> <p>Vaccin antigrippal annuel et vaccin contre la COVID-19 conformément aux recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).</p>
	Risankizumab		
	Mirikizumab		

Inhibiteurs de Janus kinase	Tofacitinib	<p>FSC, fonction hépatique, hépatite virale (VHB, VHC), statut tuberculeux, exposition à des agents pathogènes opportunistes.</p> <p>Bilan lipidique initial et évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire.</p> <p>Si le patient a plus de 65 ans ou des antécédents de maladie cardiovasculaire, utiliser la dose efficace la plus faible en accordant une attention particulière aux risques et aux bienfaits.</p> <p>Planification familiale, le cas échéant.</p> <p>Ajustement de la dose (5 mg 2 f.p.j.) si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • TFGe < 60. • Inhibiteurs puissants du CYP3A4. • Inhibiteur modéré du CYP3A4 et inhibiteur puissant du CYP2C19. <p>Contre-indication si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cytopénie préexistante (NAN < 1,0 × 10⁹ cellules/L, HGB < 90 g/L, NAL < 0,5 × 10⁹ cellules/L). • Insuffisance rénale (TFGe < 15 ml/min) ou hépatique grave. • Inducteurs puissants du CYP3A4. <p>Examen des vaccins (recombiné contre le zona fortement recommandé, aucun vaccin vivant pendant le traitement).</p>	<p>FSC tous les trois à six mois.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement si HGB < 80 g/L ou diminution > 20 g/L; ou NAN de 0,5 à 1,0 × 10⁹ cellules/L. • Interrompre si NAN < 0,5 × 10⁹ cellules/L ou NAL < 0,5 × 10⁹ cellules/L. <p>Lipid Bilan hépatique aux semaines 4 et 8, puis tous les trois à six mois.</p> <p>Bilan lipidique aux semaines 4 et 8 t (tofacitinib)/semaine 12 (upadacitinib); puis tous les six mois.</p> <p>Coordonner la prise en charge de l'hypercholestérolémie avec les soins primaires/le service de cardiologie, conformément aux lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie de 2021.</p> <p>Confirmation périodique de l'observance des médicaments.</p> <p>Examen périodique de la planification familiale, le cas échéant.</p> <p>Surveiller les signes et symptômes d'infection en tenant compte des agents pathogènes atypiques/opportunistes.</p> <p>Envisager un examen annuel de la peau.</p> <p>Vaccin antigrippal annuel et vaccin contre la COVID-19 conformément aux recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).</p>
	Upadacitinib	<p>FSC, fonction hépatique, hépatite virale (VHB, VHC), statut tuberculeux, exposition à des agents pathogènes opportunistes.</p> <p>Évaluation cardiaque : ECG, fréquence cardiaque, tension artérielle.</p> <p>Évaluation ophtalmologique (en cas de diabète sucré, d'uvéïte ou de maladie rétinienne).</p> <p>Planification familiale, le cas échéant.</p> <p>Prudence si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladie pulmonaire préexistante. • Médicaments qui ralentissent le rythme cardiaque ou la conduction AV. <p>Contre-indication si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la MAO. • Insuffisance hépatique grave. • Infarctus du myocarde, angine de poitrine instable, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque décompensée ou avancée, dans les six mois. • Anomalies de la conduction cardiaque (bloc du nœud AV, bloc SA) sans stimulateur cardiaque. • Œdème maculaire. • Maladie respiratoire grave (fibrose pulmonaire, asthme ou bronchopneumopathie chronique obstructive); spirométrie si indiquée. <p>Examen des vaccins (recombiné contre le zona fortement recommandé, aucun vaccin vivant pendant le traitement).</p>	<p>FSC tous les trois à six mois.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interruption du traitement si NAL < 0,2 × 10⁹ cellules/L. <p>Bilan hépatique tous les trois à six mois.</p> <p>Évaluer les troubles visuels. Surveiller régulièrement la tension artérielle.</p> <p>Confirmation périodique de l'observance des médicaments.</p> <p>Examen périodique de la planification familiale, le cas échéant.</p> <p>Surveiller les signes et symptômes d'infection en tenant compte des agents pathogènes atypiques/opportunistes.</p> <p>Envisager un examen annuel de la peau.</p> <p>Vaccin antigrippal annuel et vaccin contre la COVID-19 conformément aux recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).</p>
Modulateurs du récepteur de la sphingosine-1-phosphate (S1PR)	Ozanimod	<p>FSC, fonction hépatique, hépatite virale (VHB, VHC), statut tuberculeux, exposition à des agents pathogènes opportunistes.</p> <p>Évaluation cardiaque : ECG, fréquence cardiaque, tension artérielle.</p> <p>Évaluation ophtalmologique (en cas de diabète sucré, d'uvéïte ou de maladie rétinienne).</p> <p>Planification familiale, le cas échéant.</p> <p>Prudence si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladie pulmonaire préexistante. • Médicaments qui ralentissent le rythme cardiaque ou la conduction AV. <p>Contre-indication si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la MAO. • Insuffisance hépatique grave. • Infarctus du myocarde, angine de poitrine instable, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque décompensée ou avancée, dans les six mois. • Anomalies de la conduction cardiaque (bloc du nœud AV, bloc SA) sans stimulateur cardiaque. • Œdème maculaire. • Maladie respiratoire grave (fibrose pulmonaire, asthme ou bronchopneumopathie chronique obstructive); spirométrie si indiquée. <p>Examen des vaccins (recombiné contre le zona fortement recommandé, aucun vaccin vivant pendant le traitement).</p>	<p>FSC tous les trois à six mois.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interruption du traitement si NAL < 0,2 × 10⁹ cellules/L. <p>Bilan hépatique tous les trois à six mois.</p> <p>Évaluer les troubles visuels. Surveiller régulièrement la tension artérielle.</p> <p>Confirmation périodique de l'observance des médicaments.</p> <p>Examen périodique de la planification familiale, le cas échéant.</p> <p>Surveiller les signes et symptômes d'infection en tenant compte des agents pathogènes atypiques/opportunistes.</p> <p>Envisager un examen annuel de la peau.</p> <p>Vaccin antigrippal annuel et vaccin contre la COVID-19 conformément aux recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).</p>
	Étrasimod	<p>FSC, fonction hépatique, hépatite virale (VHB, VHC), statut tuberculeux, exposition à des agents pathogènes opportunistes.</p> <p>Évaluation cardiaque : ECG, fréquence cardiaque, tension artérielle.</p> <p>Évaluation ophtalmologique (en cas de diabète sucré, d'uvéïte ou de maladie rétinienne).</p> <p>Planification familiale, le cas échéant.</p> <p>Prudence si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladie pulmonaire préexistante. • Médicaments qui ralentissent le rythme cardiaque ou la conduction AV. <p>Contre-indication si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la MAO. • Insuffisance hépatique grave. • Infarctus du myocarde, angine de poitrine instable, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque décompensée ou avancée, dans les six mois. • Anomalies de la conduction cardiaque (bloc du nœud AV, bloc SA) sans stimulateur cardiaque. • Œdème maculaire. • Maladie respiratoire grave (fibrose pulmonaire, asthme ou bronchopneumopathie chronique obstructive); spirométrie si indiquée. <p>Examen des vaccins (recombiné contre le zona fortement recommandé, aucun vaccin vivant pendant le traitement).</p>	<p>FSC tous les trois à six mois.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interruption du traitement si NAL < 0,2 × 10⁹ cellules/L. <p>Bilan hépatique tous les trois à six mois.</p> <p>Évaluer les troubles visuels. Surveiller régulièrement la tension artérielle.</p> <p>Confirmation périodique de l'observance des médicaments.</p> <p>Examen périodique de la planification familiale, le cas échéant.</p> <p>Surveiller les signes et symptômes d'infection en tenant compte des agents pathogènes atypiques/opportunistes.</p> <p>Envisager un examen annuel de la peau.</p> <p>Vaccin antigrippal annuel et vaccin contre la COVID-19 conformément aux recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).</p>

AV : auriculo-ventriculaire; CYP : cytochrome P450; ECG : électrocardiogramme; FSC : formule sanguine complète; HGB : hémoglobine; NAL : nombre absolu de lymphocytes; NAN : nombre absolu de neutrophiles; NYHA : New York Heart Association; SA : sino-auriculaire; Tb : tuberculose; TFGe : taux de filtration glomérulaire estimé; TNF α , facteur de nécrose tumorale alpha; VHB : virus de l'hépatite B; VHC : virus de l'hépatite C; 2 f.p.j. : deux fois par jour.

Tableau 1. Guide fondé sur les classes thérapeutiques pour la surveillance thérapeutique des médicaments innovants dans la prise en charge des maladies inflammatoires de l'intestin; avec l'aimable autorisation de Michael Stewart, M.D., FRCP

Coordonnées :

Michael Stewart, M.D., FRCPC
Courriel : Michael.stewart@dal.ca

Divulgation de renseignements financiers

Subventions/soutien à la recherche : Abbvie, Janssen, Takeda

Bureau/honoraires des conférenciers : Abbvie, Takeda, Janssen, Eli Lilly

Honoraires de consultation : Abbvie, Takeda, Janssen, Pfizer, Sandoz, Bristol-Myer-Squibb, Eli Lilly, Celltrion

Références :

1. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(8):1268-1276. doi:10.1038/ajg.2013.138
2. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *European Respiratory Journal.* 2010;36(5):1185-1206. doi:10.1183/09031936.00028510
3. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Safdi M, Popp JW, Jr., et al. Infliximab for Crohn's disease: more than 13 years of real-world experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(3):490-501. doi:10.1093/ibd/izx072
4. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(6):644-653. doi:10.1016/j.cgh.2008.03.014
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369(8):711-721. doi:10.1056/NEJMoa1215739
6. Shah ED, Farida JP, Siegel CA, Chong K, Melmed GY. Risk for overall infection with anti-TNF and anti-integrin agents used in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(4):570-577. doi:10.1097/mib.0000000000001049
7. Luthra P, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review and meta-analysis: opportunistic infections and malignancies during treatment with anti-integrin antibodies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(12):1227-1236. doi:10.1111/apt.13215
8. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2017;66(5):839-851. doi:10.1136/gutjnl-2015-311079
9. Loftus EV, Jr., Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(8):1353-1365. doi:10.1111/apt.16060
10. Bressler B, Yarur A, Silverberg MS, Bassel M, Bellaguarda E, Fourment C, et al. Vedolizumab and anti-tumour necrosis factor α real-world outcomes in biologic-naïve inflammatory bowel disease patients: results from the EVOLVE study. *J Crohns Colitis.* 2021;15(10):1694-1706. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab058
11. Sandborn WJ, Rebuck R, Wang Y, Zou B, Adedokun OJ, Gasink C, et al. Five-year efficacy and safety of ustekinumab treatment in Crohn's disease: the IM-UNITI trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(3):578-590.e574. doi:10.1016/j.cgh.2021.02.025
12. Gebeyehu GG, Fiske J, Liu E, Limdi JK, Broglio G, Selinger C, et al. Ustekinumab and vedolizumab are equally safe and effective in elderly Crohn's disease patients. *Dig Dis Sci.* 2023;68(5):1983-1994. doi:10.1007/s10620-022-07770-8
13. Cheng D, Kochar BD, Cai T, Ananthakrishnan AN. Risk of infections with ustekinumab and tofacitinib compared to tumor necrosis factor α antagonists in inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(10):2366-2372.e2366. doi:10.1016/j.cgh.2022.01.013
14. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet.* 2022;399(10340):2015-2030. doi:10.1016/s0140-6736(22)00467-6
15. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet.* 2022;399(10340):2031-2046. doi:10.1016/s0140-6736(22)00466-4
16. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J, et al. Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2023;388(26):2444-2455. doi:10.1056/NEJMoa2207940
17. Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Ng SC, Lawendy N, Kulisek N, et al. Analysis of tofacitinib safety in ulcerative colitis from the completed global clinical developmental program up to 9.2 years of drug exposure. *United European Gastroenterol J.* 2024. doi:10.1002/ueg.212584
18. Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, Nash P, Irvine AD, Deodhar A, et al. Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. *RMD Open.* 2023;9(1). doi:10.1136/rmdopen-2022-002735
19. Din S, Selinger CP, Black CJ, Ford AC. Systematic review with network meta-analysis: risk of Herpes Zoster with biological therapies and small molecules in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57(6):666-675. doi:10.1111/apt.17379
20. Winthrop KL, Vermeire S, Long MD, Panés J, Ng SC, Kulisek N, et al. Long-term risk of Herpes Zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis.* 2023;29(1):85-96. doi:10.1093/ibd/izac063
21. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2021;385(14):1280-1291. doi:10.1056/NEJMoa2033617
22. Danese S, Panaccione R, Abreu MT, Rubin DT, Ghosh S, Dignass A, et al. Efficacy and safety of approximately 3 years of continuous ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis: interim analysis of the True North open-label extension. *J Crohns Colitis.* 2024;18(2):264-274. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad146
23. Cree BA, Selmaj KW, Steinman L, Comi G, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: Up to 5 years of follow-up in the DAYBREAK open-label extension trial. *Mult Scler.* 2022;28(12):1944-1962. doi:10.1177/13524585221102584
24. Regueiro M, Siegmund B, Yarur AJ, Steinwurz F, Gecse KB, Goetsch M, et al. Etrasimod for the treatment of ulcerative colitis: analysis of infection events from the ELEVATE UC Clinical Program. *J Crohns Colitis.* 2024. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae060
25. Vermeire S, Chiorean M, Panés J, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Sands BE, et al. Long-term safety and efficacy of etrasimod for ulcerative colitis: results from the open-label extension of the OASIS Study. *J Crohns Colitis.* 2021;15(6):950-959. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab016
26. Jones JL, Tse F, Carroll MW, deBruyn JC, McNeil SA, Pham-Huy A, et al. Canadian Association of Gastroenterology

- Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)-Part 2: Inactivated Vaccines. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2021;4(4):e72-e91. doi:10.1093/jcag/gwab016
27. Hastings R, Ding T, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Moots RJ, et al. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(6):764-769. doi:10.1002/acr.20037
 28. Bessissow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(4):312-323. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05189.x
 29. Winter RW, Friedman S, Nielsen J, Kjeldsen J, Nørgård BM, Larsen MD. Infliximab is not associated with a general long-term weight gain in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide study. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(5):777-784. doi:10.14309/ajg.0000000000001721
 30. Csontos Á A, Molnár A, Piri Z, Katona B, Dakó S, Pálfi E, et al. The effect of anti-TNF α induction therapy on the nutritional status and dietary intake in inflammatory bowel disease. *J Gastrointest Liver Dis.* 2016;25(1):49-56. doi:10.15403/jgld.2014.1121.251.tnf
 31. Davies SC, Nguyen TM, Parker CE, MacDonald JK, Jairath V, Khanna R. Anti-IL-12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12(12):Cd012804. doi:10.1002/14651858.CD012804.pub2
 32. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, et al. IM-UNITI: three-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):23-32. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz110
 33. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet.* 2022;399(10341):2113-2128. doi:10.1016/s0140-6736(22)00581-5
 34. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *Lancet.* 2023;401(10383):1159-1171. doi:10.1016/s0140-6736(23)00061-2
 35. Panhwar MS, Mansoor E, Al-Kindi SG, Sinh P, Katz J, Oliveira GH, et al. Risk of myocardial infarction in inflammatory bowel disease: a population-based National study. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(6):1080-1087. doi:10.1093/ibd/izy354
 36. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-1695. doi:10.1056/NEJMr043430
 37. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation.* 2003;107(25):3133-3140. doi:10.1161/01.Cir.0000077913.60364.D2
 38. Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med.* 2003;138(10):807-811. doi:10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00008
 39. Vuyyuru SK, Solitano V, Hogan M, MacDonald JK, Zayadi A, Parker CE, et al. Efficacy and safety of IL-12/23 and IL-23 inhibitors for Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2023;68(9):3702-3713. doi:10.1007/s10620-023-08014-z
 40. Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):496-497. doi:10.1056/NEJMc1707500
 41. Sleutjes JAM, Roeters van Lennep JE, van der Woude CJ, de Vries AC. Lipid changes after induction therapy in patients with inflammatory bowel disease: effect of different drug classes and inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2023;29(4):531-538. doi:10.1093/ibd/izac100
 42. Sandborn WJ, Lawendy N, Danese S, Su C, Loftus EV, Jr., Hart A, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis: final analysis of OCTAVE Open, an open-label, long-term extension study with up to 7.0 years of treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(4):464-478. doi:10.1111/apt.16712
 43. Adorni MP, Papotti B, Borghi MO, Raschi E, Zimetti F, Bernini F, et al. Effect of the JAK/STAT inhibitor tofacitinib on macrophage cholesterol metabolism. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16). doi:10.3390/ijms241612571
 44. Taxonera C, Olivares D, Alba C. Real-world effectiveness and safety of tofacitinib in patients with ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(1):32-40. doi:10.1093/ibd/izab011
 45. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386(4):316-326. doi:10.1056/NEJMoa2109927
 46. Kristensen LE, Danese S, Yndestad A, Wang C, Nagy E, Modesto I, et al. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(7):901-910. doi:10.1136/ard-2022-223715
 47. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, Bhatt DL, Giles JT, Ytterberg SR, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):119-129. doi:10.1136/ard-2022-222259
 48. Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, Peterfy CG, Durez P, Tanaka Y, et al. Long-term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study. *RMD Open.* 2022;8(1). doi:10.1136/rmdopen-2021-002012
 49. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet.* 2010;375(9715):657-663. doi:10.1016/s0140-6736(09)61963-2
 50. Bernstein CN, Nugent Z, Singh H. Persistently high rate of venous thromboembolic disease in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(7):1476-1484. doi:10.14309/ajg.0000000000001237
 51. Olivera PA, Zuily S, Kotze PG, Regnault V, Al Awadhi S, Bossuyt P, et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(12):857-873. doi:10.1038/s41575-021-00492-8
 52. Nguyen GC, Elnahas A, Jackson TD. The impact of preoperative steroid use on short-term outcomes following surgery for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(12):1661-1667. doi:10.1016/j.crohns.2014.07.007
 53. Desai RJ, Pawar A, Khosrow-Khavar F, Weinblatt ME, Kim SC. Risk of venous thromboembolism associated with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;61(1):121-130. doi:10.1093/rheumatology/keab294
 54. Ma C, Panaccione R, Xiao Y, Khandelwal Y, Murthy SK, Wong ECL, et al. REMIT-UC: real-world effectiveness and safety of tofacitinib for moderate-to-severely active ulcerative colitis: a Canadian IBD Research Consortium

- Multicenter National Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(5):861-871. doi:10.14309/ajg.0000000000002129
55. Lopetuso LR, Mocci G, Marzo M, D'Aversa F, Rapaccini GL, Guidi L, et al. Harmful effects and potential benefits of anti-tumor necrosis factor (TNF)- α on the liver. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8). doi:10.3390/ijms19082199
 56. Magri S, Chessa L, Demurtas M, Cabras F, Mocci G. Review article: safety of new biologic agents for inflammatory bowel disease in the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(5):623-630. doi:10.1097/meg.0000000000002076
 57. Kunchok A, Aksamit AJ, Jr., Davis JM, 3rd, Kantarci OH, Keegan BM, Pittock SJ, et al. Association between tumor necrosis factor inhibitor exposure and inflammatory central nervous system events. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):937-946. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1162
 58. Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3191-3195. doi:10.1002/art.27687
 59. Chow S, Patnana S, Gupta NK. Posterior Reversible encephalopathy syndrome in a patient with Crohn's disease on infliximab. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(8):687. doi:10.1097/mcg.0000000000000557
 60. Çimen Güneş E, Çolak S, Tekgöz E, Çınar M, Yılmaz S. Golimumab-induced posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): a case-based review. *Clin Rheumatol.* 2023;42(12):3407-3410. doi:10.1007/s10067-023-06771-w
 61. Jordan A, Kinnucan J. Ustekinumab-associated posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with Crohn's disease. *ACG Case Rep J.* 2022;9(10):e00867. doi:10.14309/crj.0000000000000867
 62. Mishra A, Seril DN. Posterior reversible encephalopathy syndrome following ustekinumab induction for Crohn's disease. *Case Rep Gastroenterol.* 2018;12(2):521-527. doi:10.1159/000492462
 63. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(2):119-130. doi:10.1002/pds.2046
 64. Axelrad J, Bernheim O, Colombel JF, Malerba S, Ananthakrishnan A, Yajnik V, et al. Risk of new or recurrent cancer in patients with inflammatory bowel disease and previous cancer exposed to immunosuppressive and anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):58-64. doi:10.1016/j.cgh.2015.07.037
 65. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanström H, Caspersen S, et al. Association between tumor necrosis factor- α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Jama.* 2014;311(23):2406-2413. doi:10.1001/jama.2014.5613
 66. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Montalban X, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(5):468-475. doi:10.1136/jnnp-2015-310597
 67. Sandborn WJ, D'Haens GR, Sands BE, Panaccione R, Ng SC, Lawendy N, et al. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: an integrated summary of up to 7.8 years of safety data from the Global Clinical Programme. *J Crohns Colitis.* 2023;17(3):338-351. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac141
 68. Curtis JR, Yamaoka K, Chen YH, Bhatt DL, Gunay LM, Sugiyama N, et al. Malignancy risk with tofacitinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(3):331-343. doi:10.1136/ard-2022-222543