VOL 1
NUMÉRO 1
2023

CANADIAN IBD TODAY

Connaissance cliniques, perspectives et prise en charge de la maladie

INHIBITEURS DE JAK POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN
Christopher Ma, M.D., MPH

PHARMACOVIGILANCE THÉRAPEUTIQUE DES AGENTS BIOLOGIQUES DANS UN CONTEXTE DE MALADIE INTESTINALE INFLAMMATOIRE : DANS QUELLE DIRECTION ALLONS-NOUS?
Waqqas Afif, M.D., Arti Wongcha-um, M.D.

PRISE EN CHARGE DE LA POCHITE : PERLES CLINIQUES EN GASTRO-ENTÉROLOGIE
Neeraj Narula, M.D.

APPROCHE DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ARTHRITE ASSOCIÉE À UNE MALADIE INFLAMMATOIRE INTESTINALE
May Y. Choi, M.D., Dianne Mosher, M.D.

ÉVALUATION DE LA MALNUTRITION CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN
Stephanie L. Gold, M.D., Maitreyi Raman, M.D.

TABLE DES MATIÈRES

5

INHIBITEURS DE JAK POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN
Christopher Ma, M.D., MPH

11

PRISE EN CHARGE DE LA POCHITE : PERLES CLINIQUES EN GASTRO-ENTÉROLOGIE
Neeraj Narula, M.D.

17

PHARMACOVIGILANCE THÉRAPEUTIQUE DES AGENTS BIOLOGIQUES DANS UN CONTEXTE DE MALADIE INTESTINALE INFLAMMATOIRE : DANS QUELLE DIRECTION ALLONS-NOUS?
Waqqas Afif, M.D., Arti Wongcha-um, M.D.

23

APPROCHE DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ARTHRITE ASSOCIÉE À UNE MALADIE INFLAMMATOIRE INTESTINALE
May Y. Choi, M.D., Dianne Mosher, M.D.

29

ÉVALUATION DE LA MALNUTRITION CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN
Stephanie L. Gold, M.D., Maitreyi Raman, M.D.

Canadian IBD Today est publiée trois fois par année en français et en anglais.

Pour contribuer à un prochain numéro, contactez-nous à info@catalytichealth.com. Nos lignes directrices de soumission et nos politiques de rédaction sont disponibles sur le site Web de la revue, canadianibdtoday.com

Pour vous inscrire à *Canadian IBD Today* et à d'autres revues en libre accès publiées par Catalytic Health, veuillez visiter https://canadianibdtoday.com/cibdt

Les articles de cette revue donnent droit à des crédits de DPC de la section 2 (autoapprentissage) du programme de Maintien du certificat (MDC) du Collège royal. Ils donnent droit aussi à des crédits de DPC non certifiés (autoapprentissage) vers la complétion du programme Mainpro+ du CMFC.

Canadian IBD Today est une revue en libre accès, ce qui signifie que le contenu de la revue est disponible gratuitement à tous. Ses articles peuvent être copiés, téléchargés, imprimés ou autrement distribués sans modifications, sauf pour usage commercial, en autant que soit citée la source.

© 2023 *Canadian IBD Today*. Autorisé sous la licence CC BY-NC-ND 4.0.

Pour en savoir plus sur nos politiques, veuillez visiter www.canadianibdtoday.com

COMITÉ DE RÉDACTION



TALAT BESSISSOW
MDCM, MSC, FRCPC

Professeur agrégé de médecine, Division de gastroentérologie, Université McGill
Médecin titulaire, Centre universitaire de santé McGill & Hôpital général de Montréal
Vice-président, Consortium canadien de recherche en MII
Rédacteur adjoint, Journal of the Canadian Association of Gastroenterology



CYNTHIA SEOW
MBBS (HONS), MSC, FRACP

Professeur de médecine, Division de gastro-entérologie & hépatologie, Université de Calgary
Rédacteur adjoint, Alimentary Pharmacology and Therapeutics
Directrice, Future Leaders in IBD



JEFFREY MCCURDY
M.D., PHD, FRCPC

Professeur adjoint de médecine, Université d'Ottawa
Chercheur clinicien, Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa
Membre du centre d'excellence de MII de l'Hôpital d'Ottawa

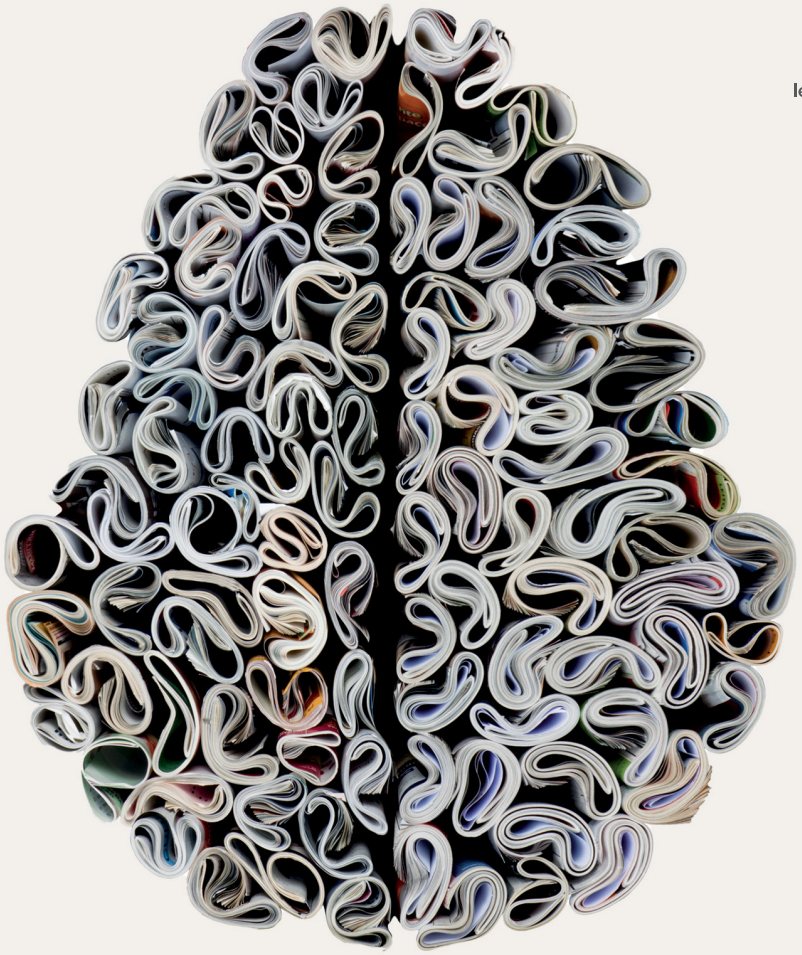


REMO PANACCIONE
M.D., FRCPC

Professeur de médecine, Directeur de l'unité MII et Directeur de la recherche, Division de gastro-entérologie et hépatologie, Université de Calgary
Doyen adjoint, Admissions MD, Université de Calgary
Chaire de recherche en MII dotée de Crohn's Colitis Canada

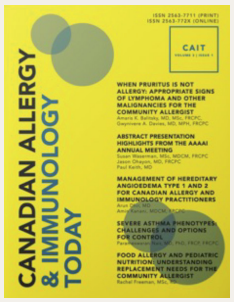
catalytic health

les esprits médicaux se réunissent ici



Les esprits médicaux se réunissent ici.

En tant que plus grand éditeur médical indépendant au Canada, nos revues scientifiques en libre accès et évaluées par les pairs constituent une ressource pratique pour les professionnels de la santé canadiens. Nous publions actuellement des revues spécialisées dans les domaines de l'allergie et de l'immunologie, de la dermatologie, de l'hématologie, de l'ophtalmologie, de la diabétologie et de l'endocrinologie, de la gastroentérologie, des soins primaires, de la santé des femmes, de la rhumatologie et de l'oncologie, de la pneumologie. Notre catalogue ne cesse de s'agrandir avec de nouveaux titres prévus.







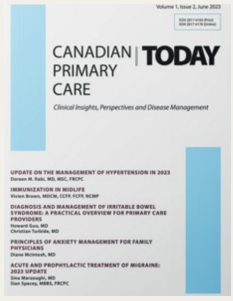




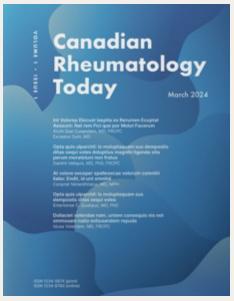


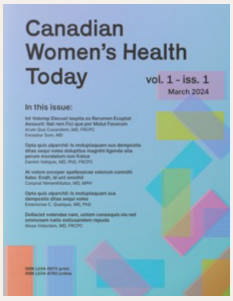












CHRISTOPHER MA
M.D., MPH, FRCPC



Le Dr Christopher Ma, M.D., MPH, FRCPC est gastro-entérologue à l'Université de Calgary. Il a suivi une formation de pointe sur les maladies inflammatoires intestinales, la conception d'essais cliniques et les méthodes de recherche analytique. Il a publié plus de 170 manuscrits évalués par des pairs et a reçu plus de 6,5 millions de dollars en subventions de recherche. Ses activités cliniques et de recherche sont axées sur les patients atteints de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et de l'œsophagite à éosinophiles à un stade avancé qui nécessitent des traitements médicaux de pointe.

Affiliations :
Division de gastro-entérologie et d'hépatologie, Université de Calgary, Calgary
Département des sciences de la santé communautaire, Université de Calgary
Alimentiv Inc., London, Ontario, Canada

Inhibiteurs de JAK pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin

Introduction

Au cours des dix dernières années, des inhibiteurs des Janus kinases (JAK) ont été mis au point pour le traitement de plusieurs maladies inflammatoires à médiation immunitaire, notamment la colite ulcéreuse (CU) et la maladie de Crohn (MC). La voie JAK/transducteur de signal et activateur de transcription (STAT) joue un rôle essentiel dans la coordination de la réponse immunitaire chez l'homme. La phosphorylation et l'activation des tyrosines kinases de la famille de JAK entraînent ensuite l'activation des voies des STAT intracytoplasmiques et la régulation positive de la transcription des gènes inflammatoires[1]. Le blocage de cette signalisation entraîne une immunosuppression à large spectre, qui est efficace dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), du psoriasis, de la dermatite atopique et des maladies inflammatoires de l'intestin (MII)[2, 3]. À ce jour, trois petites molécules inhibitrices de JAK administrées par voie orale (tofacitinib, filgotinib et upadacitinib) ont reçu une autorisation de mise sur le marché dans plusieurs pays pour le traitement de la CU modérée ou grave. L'upadacitinib devrait bientôt devenir le premier traitement oral innovant par de petites molécules ayant reçu une AMM pour le traitement de la MC modérée ou grave. Bien que ces agents soient très efficaces, de nouvelles données ont mis en évidence des problèmes d'innocuité potentiels liés aux inhibiteurs de JAK, ainsi que le fait que l'index thérapeutique de ces traitements peut être différent de celui des anticorps monoclonaux. Les inhibiteurs de JAK occupent donc une place unique dans l'arsenal thérapeutique contre les MII. Nous résumons ci-après les données probantes à l'appui de l'utilisation des inhibiteurs de JAK et donnons un aperçu de leurs applications pratiques dans les soins cliniques.

Données probantes à l'appui de l'efficacité des inhibiteurs de JAK dans les MII

Tofacitinib pour la CU

Le tofacitinib est un inhibiteur pan-JAK présentant une affinité particulière pour les récepteurs JAK1/JAK3[4]. L'efficacité du tofacitinib a été démontrée

lors du programme OCTAVE de phase III. Celui-ci comprenait deux études d'induction (OCTAVE 1 et 2) portant sur 1 139 patients atteints de CU modérée ou grave répartis aléatoirement pour recevoir 10 mg de tofacitinib deux fois par jour ou à un placebo pendant 8 semaines[5]. Au total, 593 patients ayant répondu au traitement d'induction ont ensuite été de nouveau répartis aléatoirement pour recevoir 5 mg ou 10 mg de tofacitinib deux fois par jour ou un placebo dans le cadre de l'étude d'entretien OCTAVE-Sustain de 52 semaines. À la semaine 8, la proportion de patients en rémission clinique était significativement plus élevée chez ceux ayant reçu le tofacitinib (16,6 à 18,5 % contre 3,6 à 8,2 %); cette différence a été observée à la fois chez les patients n'ayant jamais été traités par un médicament biologique et chez ceux en échec d'un traitement par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (TNF)[6]. Après 52 semaines, les possibilités de rémission clinique étaient significativement plus élevées chez les patients ayant reçu 5 mg (34,3 %) ou 10 mg (40,6 %) de tofacitinib que chez ceux ayant reçu le placebo (11,1 %, $p < 0,001$ pour ces deux posologies). Dans une analyse post-hoc, les différences dans la fréquence moyenne des selles et les saignements rectaux étaient décelables dès le troisième jour de traitement[7]. Plusieurs cohortes en situation réelle évaluant l'efficacité du tofacitinib ont également été menées : dans une méta-analyse de 17 études, incluant 1 162 patients atteints de CU et traités par le tofacitinib, Taxonera et al. ont démontré que la moitié des patients étaient en rémission clinique entre les semaines 12 et 16 et que 38,3 % étaient en rémission clinique après 6 mois[8]. Récemment, nous avons rapporté les résultats de l'expérience en situation réelle la plus importante réalisée à ce jour au niveau mondial sur le tofacitinib à travers l'étude multicentrique REMIT-UC du Consortium canadien de recherche en maladies inflammatoires des intestins. Elle portait sur 334 patients atteints de CU qui étaient principalement réfractaires aux médicaments biologiques[9]. Chez 18,5 %, 23,0 % et 25,7 % des patients, le tofacitinib a induit une rémission endoscopique, définie par un sous-score endoscopique sur l'échelle de Mayo égal à 0 ou 1, aux semaines 12, 24 et 52, respectivement.

Upadacitinib pour la CU

L'upadacitinib est une petite molécule sélective de JAK1, administrée par voie orale, qui a été évaluée pour le traitement de la CU modérée ou grave dans les études U-ACHIEVE (n = 474) et U-ACCOMPLISH (n = 522) de phase III[10]. Dans ces études d'induction de 8 semaines, les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 entre l'upadacitinib à 45 mg par jour et le placebo. La moitié des patients étaient en échec de traitement biologique et près de 70 % d'entre eux avaient un score endoscopique démontrant une activité sévère de la maladie au moment de l'inclusion. À la semaine 8, 26 à 33 % des patients traités par l'upadacitinib étaient en rémission clinique, contre 4 à 5 % des patients ayant reçu le placebo (différence de traitement ajustée de 21,6 à 29,0 %, $p < 0,0001$ dans les deux études). Tous les critères d'évaluation secondaires étaient significativement favorables à l'upadacitinib, notamment le soulagement de l'urgence à déféquer, la rémission endoscopique et la cicatrisation de la muqueuse (rémission endoscopique et histologique combinée). Une analyse post-hoc a démontré que tous les symptômes de la CU se sont améliorés de manière statistiquement significative entre le premier et le troisième jour de traitement[11]. Au total, 451 patients ayant répondu au traitement d'induction par l'upadacitinib ont ensuite été de nouveau répartis aléatoirement pour recevoir 15 ou 30 mg d'upadacitinib ou un placebo dans le cadre d'une étude d'entretien de 52 semaines. Les deux doses d'upadacitinib se sont avérées significativement plus efficaces que le placebo pour le maintien de la rémission clinique (différence de traitement ajustée de 30,7 à 39,0 %, $p < 0,0001$), et pour tous les critères d'évaluation secondaires, notamment l'endoscopie et l'histopathologie.

Upadacitinib pour la maladie de Crohn

Les études U-EXCEED (n = 495) et U-EXCEL (n = 526) de phase III, contrôlées par placebo, de 12 semaines, ont évalué l'upadacitinib dans le traitement de la MC modérée ou grave[12]. Elles portaient sur une population très réfractaire au traitement : environ un tiers des patients étaient en échec d'au moins trois traitements biologiques avant leur participation à l'étude. En outre, ces études ont été les premières à imposer une réduction progressive des corticostéroïdes pendant la période d'induction, commençant 4 semaines après la première dose d'upadacitinib ou de placebo. L'upadacitinib s'est avéré significativement plus efficace que le placebo pour atteindre les critères d'évaluation co-primaires de rémission clinique (différence de traitement ajustée de 25,9 à 28,7 %, $p < 0,0001$) et de réponse endoscopique (différence de traitement de 31,2 à 33,0 %, $p < 0,0001$) à la semaine 12. Les études U-EXCEED et U-EXCEL sont également les premiers programmes de phase III sur la MC à intégrer une diminution progressive des corticostéroïdes à un stade précoce : les répondeurs

pouvaient diminuer les corticostéroïdes à partir de la semaine 4 pendant la période d'induction. À la semaine 12, des différences de traitement ajustées de 30,2 à 32,6 % ($p < 0,0001$) privilégiant l'upadacitinib par rapport au placebo ont été observées en ce qui concerne la rémission clinique sans corticostéroïdes. L'upadacitinib à 15 et 30 mg a été plus efficace que le placebo pour le maintien de la rémission clinique et de la réponse endoscopique à la semaine 52 dans l'étude d'entretien U-ENDURE. Après un an, 28,6 % des patients traités par l'upadacitinib étaient en rémission endoscopique (définie par un score endoscopique simple ≤ 4 pour la MC, une réduction d'au moins 2 points par rapport au départ et l'absence de sous-score > 1), contre seulement 5,5 % des patients traités par un placebo ($p < 0,0001$); un quart des patients traités par l'upadacitinib ont obtenu une rémission complète sans ulcère.

Quelles données prouvent l'innocuité des inhibiteurs de JAK?

Bien que les inhibiteurs de JAK aient démontré un haut degré d'efficacité, leur profil d'innocuité a fait l'objet d'un examen minutieux. C'est ce que soulignent les résultats de l'étude ORAL Surveillance[13], une étude de non-infériorité en ouvert, post-AMM, commanditée par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. Des patients de ≥ 50 ans atteints de polyarthrite rhumatoïde et présentant au moins un facteur de risque établi de maladie cardiovasculaire (MCV) ont été répartis aléatoirement entre le tofacitinib et un inhibiteur du TNF, en association avec le méthotrexate chez les patients recevant le tofacitinib, l'incidence des critères d'évaluation principaux, c'est-à-dire les événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ECIM) et le cancer (à l'exception du cancer de la peau sans mélanome), était plus élevée que chez ceux recevant les antagonistes du TNF (3,4 % contre 2,5 % et 4,2 % contre 2,9 %, respectivement), et des incidences accrues de cas de zona (HZ), d'infections (dont des infections graves) et de thromboembolie veineuse (TEV) ont été observées. Cela a conduit la FDA à émettre une mise en garde encadrée de noir, qui s'est appliquée non seulement au tofacitinib, mais également aux autres inhibiteurs de JAK en tant que classe, et qui restreint leur utilisation aux patients en échec de traitement par un antagoniste du TNF. En revanche, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a recommandé d'envisager l'utilisation des inhibiteurs de JAK uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients de ≥ 65 ans, fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée, et chez ceux présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire ou de tumeur maligne. Santé Canada a émis un avis public selon lequel toutes les étiquettes des inhibiteurs de JAK incluront des mises en garde concernant les risques de complications cardiaques graves, de thrombose et de tumeurs, mais l'EMA et Santé Canada autorisent tous deux l'utilisation des inhibiteurs de JAK comme traitement de première intention.

Il n'est pas certain que les risques observés dans le cadre de l'étude ORAL Surveillance concernent également les patients atteints de MII. L'effet variait en fonction de l'âge et du tabagisme, et la plupart des patients atteints de MII n'auraient pas répondu aux critères d'inclusion relatifs au risque élevé utilisés dans le cadre de l'étude ORAL Surveillance. Les données relatives à l'innocuité concernant les patients atteints de CU et traités par tofacitinib et upadacitinib sont plus rassurantes. Dans une analyse portant sur des patients atteints de CU ayant été exposés au tofacitinib pendant 7,8 ans, Sandborn et al. ont identifié un risque accru de zona (chez des patients qui, en général, n'avaient pas été vaccinés contre le zona), mais les taux de tumeurs malignes, d'ECIM et de TEV étaient comparables à ceux d'autres médicaments biologiques[14]. Dans une analyse intégrée de l'innocuité portant sur plus de 2 400 années-patients d'exposition au tofacitinib dans la CU, seuls cinq cas de TEV ont été rapportés (tous chez des patients présentant d'autres facteurs de risque liés à la TEV), et quatre patients atteints de CU ont développé une TEV alors qu'ils recevaient le placebo[15]. Des résultats sur l'innocuité à long terme chez les patients atteints de MII et traités par l'upadacitinib sont encore nécessaires. Bien que de rares cas d'infections (dont des infections graves) aient été rapportés avec l'upadacitinib, le risque global d'effets indésirables graves était plus faible chez les patients de l'étude recevant l'upadacitinib par rapport à ceux recevant le placebo, ce qui reflète probablement un meilleur contrôle des MII. Une analyse intégrée de l'innocuité effectuée dans le cadre d'études sur la PR n'a démontré aucune augmentation significative du risque d'infections graves ou opportunistes (à l'exception du zona), de tumeurs malignes, d'ECIM ou de TEV avec l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab[16].

Comment utiliser les inhibiteurs de JAK dans la pratique clinique?

Les inhibiteurs de JAK sont des traitements très puissants destinés aux patients atteints de MII modérée ou grave. Cette classe thérapeutique se

Scénario risques-avantages	Stratégies potentielles
Avant le traitement	• Antécédents médicaux, examen physique, recherches sur les MII : définir le phénotype des MII, l'activité de la maladie et le profil médical • Dépistage de l'infection tuberculeuse latente (test QuantiFERON ou test cutané à la tuberculine) • Dépistage de l'hépatite B (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc [total]) • Examen des médicaments afin de détecter les interactions médicamenteuses potentielles
Risque d'infection	• Vaccination contre le zona (Shingrix, vaccin recombinant inactivé, première dose administrée avant la première dose du traitement d'induction ou peu après) • Vaccin contre les infections à pneumocoques • Si possible, limiter l'utilisation des corticostéroïdes
Risque de maladie cardiovasculaire	• Évaluer et optimiser les facteurs de risque de MCV (diabète, hypertension, dyslipidémie) • Envisager d'utiliser un outil officiel d'évaluation du risque (par exemple, le score de risque de Framingham, l'outil d'évaluation du risque d'athérosclérose de l'American College of Cardiology) • Le cas échéant, conseiller un sevrage du tabac; envisager un remplacement de la nicotine, une pharmacothérapie pour le sevrage du tabac
Risque de tumeur maligne	• Examen de dépistage des cancers à jour et correspondant à l'âge (par exemple, frottis, mammographie, coloscopie, examen de la peau, selon le cas)
Risque de tératogénicité	• Poser des questions sur la planification familiale • Conseils sur les méthodes contraceptives : contraceptif oral à progestatif seul ou sans œstrogène
Risque de thrombose	• Poser des questions sur les facteurs de risque thromboembolique (notamment les antécédents personnels et familiaux de TEV)
Suivi après traitement	• Hémogramme complet et enzymes hépatiques tous les 3 mois • Protéine C-réactive et calprotectine fécale tous les 3 à 6 mois • Profil lipidique et fonction rénale tous les 6 à 12 mois • Coloscopie 6 à 12 mois après le traitement d'induction pour évaluer la réponse de la muqueuse au traitement

Tableau 1. *Considérations pratiques relatives à l'instauration et au suivi d'un traitement par inhibiteur de JAK dans la pratique clinique*

caractérise avant tout par son efficacité : de multiples méta-analyses en réseau ont révélé que les inhibiteurs de JAK constituaient l'un des traitements les plus susceptibles d'entraîner une rémission chez les patients atteints de CU et de MC, en particulier après l'échec d'un traitement biologique antérieur[17-19]. Parmi les autres avantages, citons l'administration orale pratique, l'absence d'immunogénicité, la demi-vie courte à début d'action rapide et la protection contre certaines manifestations extradigestives (MED). Cependant, les problèmes d'innocuité relevés pour cette classe thérapeutique doivent être évalués en fonction des avantages qu'elle peut procurer. Lorsque vous réfléchissez aux patients qui devraient bénéficier d'un inhibiteur de JAK en clinique, il convient d'envisager leur utilisation chez les patients en échec d'un premier traitement biologique. Le choix du traitement de deuxième intention est déterminant dans l'évolution de la maladie d'un patient, car les taux d'efficacité sont plus faibles à ce stade et, compte tenu des conséquences potentielles d'une inflammation non contrôlée (risque de colectomie, de chirurgie ou de complications mécaniques pouvant apparaître progressivement comme les sténoses/fistules), le rapport risques-avantages est largement favorable à l'utilisation de l'agent de deuxième intention le plus efficace. L'utilisation d'un inhibiteur de JAK

peut être envisagée en première intention chez certains patients, notamment ceux qui présentent un score endoscopique de maladie avancée (par exemple, une pancolite grave ou des ulcérations profondes et étendues), qui sont très favorables à une thérapie innovante par voie orale, qui ne tolèrent pas ou qui ont déjà subi des effets indésirables liés aux corticostéroïdes, qui souffrent de symptômes graves et ont besoin d'un soulagement immédiat ou qui présentent des MED comme l'arthrite entéropathique, et qui pourraient bénéficier d'un inhibiteur de JAK. En revanche, les patients de plus de 65 ans, ceux qui sont porteurs de lourdes comorbidités, qui ont d'importants antécédents de tabagisme ou qui présentent des facteurs de risque préexistants ou non contrôlés de MCV, devraient également envisager d'autres options thérapeutiques.

Étant donné que des problèmes d'innocuité ont été associés à l'utilisation des inhibiteurs de JAK, il convient d'envisager des stratégies d'atténuation des risques pour tous les patients (**Tableau 1**). Ces stratégies comprennent le dépistage de l'infection tuberculeuse latente et de l'hépatite B avant le traitement, un examen détaillé des médicaments afin de détecter les interactions médicamenteuses potentielles, les conseils aux patients sur le sevrage du tabac, la vérification que les vaccins contre le zona et le pneumocoque sont à jour, l'évaluation du profil lipidique de base et du risque de MCV et des discussions sur la contraception chez les femmes en âge de procréer. Les contraceptifs oraux contenant des œstrogènes ont été associés à un risque accru de TEV; il convient donc d'envisager l'utilisation d'un progestatif seul ou d'autres options (par exemple, un dispositif intra-utérin). Deux doses de vaccin non vivant recombinant contre le zona (Shingrix[MD] [Mississauga, ON]) doivent être administrées, la première dose étant administrée avant le traitement d'induction ou peu après. Il est possible d'envisager l'utilisation d'outils comme le score de risque de Framingham ou l'estimateur du risque d'athérosclérose. En outre, les efforts visant à contrôler les facteurs de risque du syndrome métabolique, comme la dyslipidémie, l'hypertension, l'obésité et le diabète, peuvent atténuer le risque de MCV à long terme.

Après l'instauration d'un inhibiteur de JAK, j'adopte généralement une approche de traitement ciblé, comme le préconisent les lignes directrices STRIDE-II (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease-II)[20]. L'objectif de ce traitement est notamment d'obtenir une amélioration précoce des symptômes, une normalisation des selles et des biomarqueurs sériques et, à terme, une normalisation du score endoscopique. Les analyses sanguines, y compris l'hémogramme complet (pour les cytopénies), les dosages de la protéine C-réactive (pour l'inflammation subclinique) et des enzymes hépatiques (pour l'hépatotoxicité potentielle) sont contrôlés tous les trois mois. Les lipides sériques sont d'abord évalués durant les trois premiers mois, puis, contrôlés tous les 6 à 12 mois, au même titre que la fonction rénale. En général, je ne contrôle pas la créatine phosphokinase (CPK) : les élévations asymptomatiques des taux de CPK sont fréquentes, mais doivent être vérifiées chez les patients atteints de myalgies ou souffrant d'une faiblesse musculaire importante. Enfin, j'aborde avec le patient la réduction progressive de la dose après l'induction. L'efficacité et la sécurité des inhibiteurs de JAK sont en partie dose-dépendantes. Bien que la réduction progressive de la dose (administration d'upadacitinib à 5 mg deux fois par jour ou 15 mg une fois par jour) se soit avérée potentiellement efficace, jusqu'à 20 % des patients risquent de ne plus répondre au traitement[21]. Par conséquent, je donne aux patients à haut risque (ceux qui sont déjà en échec d'un traitement biologique, qui n'ont pas d'autres options de traitement médical ou qui ont un score endoscopique démontrant une activité sévère de la maladie) des conseils sur les risques et les avantages de la poursuite d'un traitement d'entretien à dose élevée, et je confirme la rémission clinique, la rémission endoscopique prédite par les biomarqueurs avant d'envisager une diminution du traitement.

Conclusion

Les inhibiteurs de JAK constituent des thérapies très efficaces pour les MII modérées ou graves. Ils jouent un rôle important dans l'obtention d'une rémission symptomatique et définie de manière objective, en particulier chez les patients souffrant d'une maladie difficile à traiter. Les essais en cours définiront le rôle des inhibiteurs de JAK pour des phénotypes spécifiques de patients, notamment ceux qui sont hospitalisés pour une MC postopératoire, de MC anopérinéale fistulisante ou de CU aiguë grave. Bien que certains problèmes d'innocuité aient été observés, il est possible de traiter la majorité des patients en toute sécurité par un inhibiteur de JAK, et cette classe thérapeutique devrait être considérée comme faisant partie intégrante de l'arsenal de tout gastro-entérologue dans le traitement des MII.

Correspondance :
Christopher Ma
Courriel : christopher.ma@ucalgary.ca

Divulgation de renseignements financiers :

CM a reçu des honoraires de conseil de la part des sociétés AbbVie, Alimentiv, Amgen, AVIR Pharma Inc, BioJAMP, Bristol Myers Squibb, Celltrion, Ferring, Fresenius Kabi, Janssen, McKesson, Mylan, Pendopharm, Pfizer, Prometheus Biosciences Inc, Roche, Sanofi, Takeda, Tillotts Pharma; des honoraires de conférencier de la part des sociétés AbbVie, Amgen, AVIR Pharma Inc, Alimentiv, Bristol Myers Squibb, Ferring, Fresenius Kabi, Janssen, Organon, Pendopharm, Pfizer, Takeda; des droits d'auteur de Springer Publishing; et des subventions de recherche de Ferring et Pfizer.

Références

1. *O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. N Engl J Med 2013;368:161-170.*
2. *Sedano R, Ma C, Jairath V, et al. Janus kinase inhibitors for the management of patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2022;18:14-27.*
3. *Ma C, Lee JK, Mitra AR, et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of oral Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2019;50:5-23.*
4. *Flanagan ME, Blumenkopf TA, Brissette WH, et al. Discovery of CP-690,550: a potent and selective Janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplant rejection. J Med Chem 2010;53:8468-8484.*
5. *Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2017;376:1723-1736.*
6. *Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Sharara AI, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in ulcerative colitis based on prior tumor necrosis factor inhibitor failure status. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:591-601 e8.*
7. *Hanauer S, Panaccione R, Danese S, et al. Tofacitinib induction therapy reduces symptoms within 3 days for patients with ulcerative Ccolitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:139-147.*
8. *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;28:32-40.*
9. *Ma C, Panaccione R, Xiao Y, et al. REMIT-UC: Real world effectiveness and safety of tofacitinib for moderate-to-severely active ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2022 Dec 8. doi: 10.14309/ajg.0000000000002129. Online ahead of print.*
10. *Danese S, Vermeire S, Zhou W, 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;399:2113-2128.*
11. *Loftus EV, Jr., Colombel JF, Takeuchi K, et al. Upadacitinib therapy reduces ulcerative colitis symptoms as early as day 1 of induction treatment. Clin Gastroenterol Hepatol 2022 Dec. 1 ;S1542-3565(22)01109-0. doi: 10.1016/j. cgh.2022.11.029. Online ahead of print.*
12. *Colombel J-F, Panes J, Lacerda AP, et al. 867f: Efficacy and safety of upadacitinib induction therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease who failed prior biologics: results from a randomized phase 3 U-EXCEED study. Gastroenterology 2022;162:S-1394.*
13. *Ytterberg SR, Bhatt DL, Connell CA. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. Reply. N Engl J Med 2022;386:1768.*
14. *Sandborn, William J., 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. Journal of Crohn's and Colitis (2022).*
15. *Sandborn WJ, Panes J, Sands BE, et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. Aliment Pharmacol Ther 2019;50:1068-1076.*
16. *Burmester, Gerd R., et al. "Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis." RMD open 9.1 (2023): e002735.*
17. *Lasa JS, Olivera PA, Danese S, et al. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7:161-170.*
18. *Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. Gut 2021 Dec 22;gutjnl-2021-326390. doi: 10.1136/ gutjnl-2021-326390. Online ahead of print.*
19. *Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. Gut 2023 Feb;72(2):264-274.*
20. *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;160:1570-1583.*
21. *Vermeire S, Su C, Lawendy N, et al. Outcomes of tofacitinib dose reduction in patients with ulcerative colitis in stable remission from the Randomised RIVETING Trial. J Crohns Colitis 2021;15:1130-1141.*

NEERAJ NARULA
M.D., MPH, FRCPC



Le Dr Neeraj Narula est professeur agrégé de médecine à l'université McMaster et gastro-entérologue à Hamilton Health Sciences. Ses activités cliniques et de recherche sont axées sur les maladies inflammatoires intestinales (MII). Il est également directeur de la clinique des MII à Hamilton Health Sciences et directeur de la formation sur les MII à l'Université McMaster. Au cours de sa carrière, il a publié plus de 120 articles évalués par des pairs et 4 chapitres de livres, et a reçu plus de 3 millions de dollars en financement de recherche et en subventions. Sa formation de pointe comprend la bourse de recherche Levison sur les maladies inflammatoires intestinales avancées à l'hôpital Mount Sinai (New York, NY) et une maîtrise en santé publique de la Harvard TH Chan School of Public Health (Boston, MA). Il a été invité en tant qu'orateur à plusieurs congrès internationaux, notamment la semaine des maladies digestives (American Gastroenterology Association), la conférence de l'Organisation européenne des maladies inflammatoires intestinales, la semaine européenne de la gastro-entérologie et les réunions annuelles de l'Association de gastro-entérologie de l'Ontario.

Affiliations :
Département de médecine, division de gastro-entérologie, Farncombe Family Digestive Health Research Institute, Université McMaster, Hamilton, ON

Prise en charge de la pochite : perles cliniques en gastro-entérologie

Introduction

L'anastomose iléo-anale (AIA) est une intervention chirurgicale qui est pratiquée chez les patients atteints de colite ulcéreuse (CU) caractérisée comme réfractaire sur le plan médical, chez les patients atteints de polypose adénomateuse familiale (PAF), une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, ou chez les patients ayant subi une dysplasie ou un cancer du côlon. Cette intervention facilite la prise en charge de ces maladies, améliore la qualité de vie des patients, évite d'effectuer une stomie permanente et réduit le risque de cancer colorectal. La pochite est une complication fréquente de l'AIA, qui se caractérise par une inflammation idiopathique non spécifique à l'intérieur de la poche créée, entraînant des symptômes comme une augmentation de la fréquence des selles et des douleurs abdominales. La pochite est beaucoup plus fréquente chez les patients traités pour une CU (jusqu'à 60 %) que chez ceux recevant un traitement pour d'autres indications (0 à 10 %)[1]. Cela pourrait être dû à une activation immunitaire ou à une dysbiose chez ces patients.

Anatomie et fonction normales d'une poche en J

L'AIA consiste en une anastomose iléo-anale et en la création d'un réservoir iléo-anal, à savoir une poche qui est située près de l'espace initialement occupé par le rectum[2]. La poche servant de réservoir est créée en reliant l'iléon à l'anus pour contourner le côlon retiré. Trois types de poches (en J, S ou W) peuvent être créées; elles sont de forme variable. La poche iléo-anale la plus fréquemment utilisée est la poche en J. Cette structure assure une meilleure fonction de stockage et de vidange que les structures en S et en W. La poche en J est réalisée en pliant deux anses

de 15 à 20 cm de l'iléon et en les agrafant ou en les suturant ensemble, après quoi les parois internes sont retirées pour créer une forme ressemblant à la lettre J. Après l'AIA, la plupart des patients ont en moyenne cinq à six selles par jour et une ou deux selles nocturnes. Pour les patients qui souffraient auparavant d'une CU réfractaire aux traitements médicaux, cela représente souvent une amélioration de leurs symptômes, ce qui se traduit par une meilleure qualité de vie. La fonction de la poche a été signalée comme étant généralement stable à long terme. Toutefois, des complications peuvent survenir.

Pochite La pochite est la complication à long terme la plus fréquente de l'AIA. La pochite se manifeste de différentes manières, et les facteurs de risque, ainsi que les caractéristiques sont variables. Par conséquent, le traitement peut dépendre du type de pochite dont souffre le patient.
La durée d'une pochite aiguë est inférieure ou égale à quatre semaines, tandis qu'une pochite chronique se caractérise par une durée supérieure à quatre semaines. La pochite chronique peut être classée comme antibio-dépendante ou réfractaire aux antibiotiques, selon la réponse au traitement antibiotique. Les patients atteints de pochite chronique antibio-dépendante sont généralement sujets à des récidives continues malgré l'utilisation d'antibiotiques plusieurs fois par an (au moins trois cures). Les patients chez lesquels des symptômes persistent et qui présentent des symptômes d'inflammation de la poche malgré plusieurs cures d'antibiotiques et d'autres traitements sont considérés comme atteints de pochite chronique réfractaire aux antibiotiques, la forme la plus difficile à prendre en charge.

Diagnostic

Les patients qui présentent une augmentation de l'urgence et de la fréquence des selles présentent du sang dans les selles, des douleurs abdominales, des manifestations extra-digestives au niveau des articulations, des yeux, de la peau et du foie, ou de la fièvre, peuvent présenter une pochite. Comme ces symptômes peuvent également correspondre à d'autres diagnostics, les procédures diagnostiques doivent inclure une évaluation par pouchoscopie avec biopsie. Les informations subjectives recueillies auprès des patients sur les symptômes et les données objectives obtenues par la pouchoscopie et l'histopathologie des biopsies peuvent permettre de déterminer un score d'activité. Le PDAI (Pouchitis Disease Activity Score) est le système de classification validé qui est le plus utilisé pour la pochite[3]. Une pochite est définie par un score PDAI de sept ou plus. Bien qu'il ait été utilisé dans le cadre d'études cliniques, le PDAI n'a pas été systématiquement adapté à la pratique clinique en raison de la subjectivité dans l'interprétation de la pouchoscopie et des nuances dans les rapports d'histologie. Plus récemment, l'API (Atlantic pouchitis index) a été proposé comme une nouvelle méthode d'évaluation de l'activité endoscopique et histologique de la maladie. Elle comprend le score endoscopique simple utilisé pour la maladie de Crohn et l'indice histopathologique de Robarts. L'API s'est avéré fiable, mais doit être validé dans d'autres ensembles de données[4].

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des symptômes pouvant indiquer une pochite est décrit ci-après :

Inflammatoire

- Cuffite, définie comme une inflammation résiduelle de la bande de muqueuse rectale
- Diarrhée infectieuse, causée par exemple par le cytomégalovirus (CMV) ou ***Clostridium difficile***
- Phénomène de poche comme dans la maladie de Crohn

Mécanique/structurel

- Syndromes des voies afférentes et efférentes
- Syndrome de la poche irritable
- Ischémie de la poche
- Sténose de la poche
- Dysfonctionnement du plancher pelvien
- Adhérences
- Complications néoplasiques (souvent dans la bande de muqueuse rectale)

Dysmotilité

- Troubles de vidange de la poche
- Malabsorption des acides biliaires
- Rétrécissement de la poche

Traitement

Pochite aiguë
Le nombre d'études cliniques évaluant les stratégies de traitement optimal pour la pochite aiguë est limité, et il s'agit généralement de petites cohortes,

ce qui se traduit par des données peu probantes. La majorité des traitements sont axés sur une dysbiose intestinale sous-jacente potentielle. Les antibiotiques les plus fréquemment prescrits sont la ciprofloxacine, la rifaximine et le métronidazole. Même si ces trois médicaments peuvent être efficaces, la ciprofloxacine donne généralement de meilleurs résultats, car elle est mieux tolérée par la majorité des patients [1,5]. Les biopsies ont démontré que les antibiotiques réduisent le nombre de bactéries présentes dans la poche, qui peuvent être à l'origine de l'inflammation. Par exemple, la ciprofloxacine s'est avérée efficace à réduire le nombre de ***Clostridium perfringens*** et d'***Escherichia coli***, alors que le métronidazole réduit le nombre de ***C. perfringens***, mais pas celui d'***E. coli***.[2]. La majorité des patients voient leurs symptômes s'améliorer après un ou deux jours de traitement antibiotique. Par conséquent, le traitement de première intention devrait consister en un protocole de traitement de deux semaines par des antibiotiques pour le premier épisode. Chez les patients présentant plusieurs épisodes ou des symptômes qui réapparaissent rapidement après la fin d'une cure d'antibiotiques, il est possible d'envisager une cure plus longue (≥ 4 semaines) ou l'administration d'une autre classe d'antibiotiques. Les approches possibles consistent dans un premier temps à évaluer l'efficacité de la ciprofloxacine à 500 mg deux fois par jour. Ensuite, si celle-ci n'est pas tolérée, il convient d'envisager l'administration de métronidazole à 500 mg deux fois par jour. Certaines études de cas ont également mis en évidence des réponses au tinidazole, à la doxycycline, à l'érythromycine, à la tétracycline, à la rifaximine et à l'association amoxicilline-acide clavulanique (Clavulin), mais les données recueillies sur ces antibiotiques sont peu probantes[6].

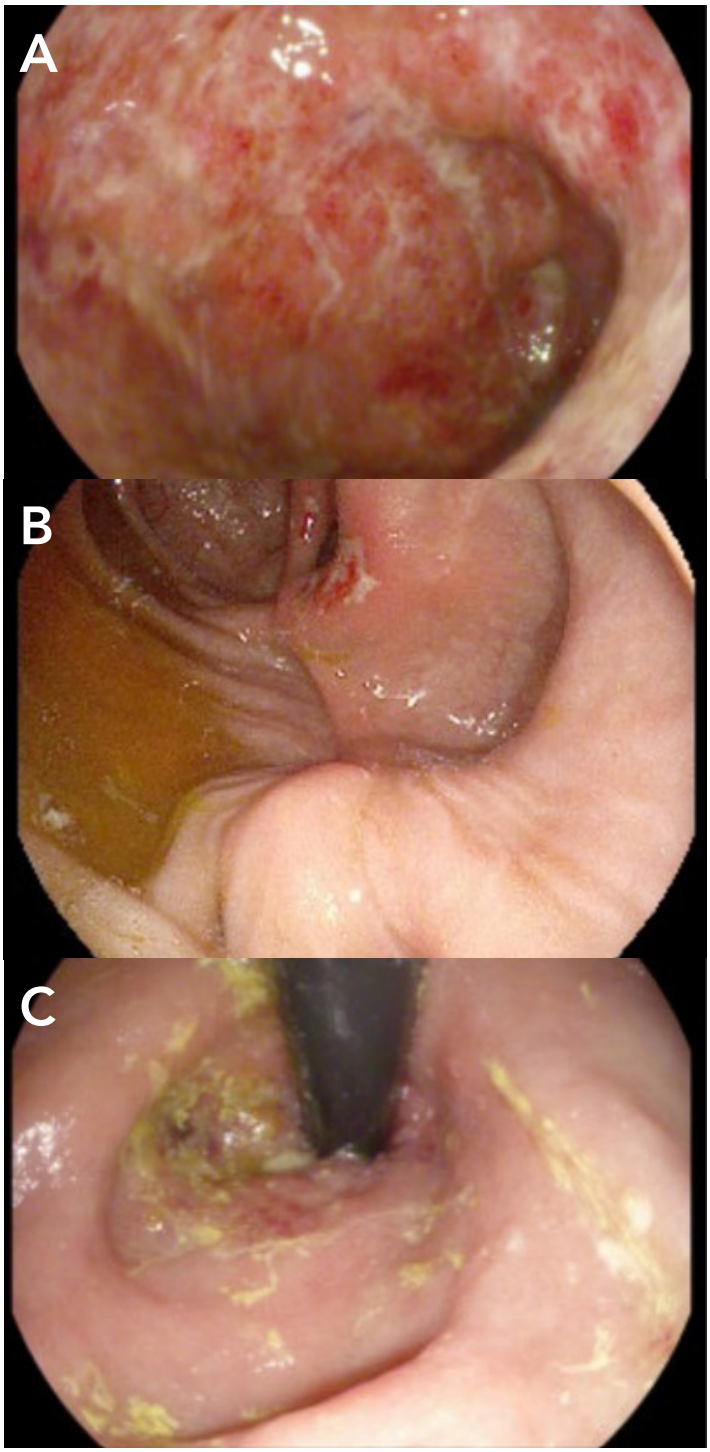


Figure 1. *Exemples de pouchoscopie A) pochite classique; B) pochite ischémique; et C) cuffite; avec l'aimable autorisation de Neeraj Narula, MD*

L'utilisation de probiotiques s'est avérée utile en tant que prophylaxie pour la prévention de la pochite ou le maintien de la rémission après l'administration d'antibiotiques. Ceci est dû au fait qu'ils altèrent la flore de la poche. Le traitement à base de probiotiques ayant fait l'objet du plus grand nombre d'études et le plus fréquemment utilisé est le VSL #3® (Alfasigma, Covington, LA). Il donne un taux de rémission de 85 % sur un suivi médian d'un an[7]. Le mécanisme d'action de ce traitement est le rétablissement de l'équilibre bactérien et fongique dans la poche, le traitement entraînant une augmentation de la diversité bactérienne et fongique. Les échantillons de biopsie des patients traités par le VSL #3 contiennent des concentrations plus élevées de ***Lactobacilli spp***, ***Bifidobacterium spp*** et d'***E. coli***. Actuellement, les données ne plaident pas en faveur de l'utilisation des probiotiques comme traitement de première intention.

Un traitement par l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) a été suggéré pour la pochite[8]. Toutefois, les patients présentant une cuffite pourraient tirer le plus de bienfaits de cette stratégie en utilisant des suppositoires topiques de 5-ASA[9]. L'utilisation de stéroïdes peut être envisagée chez les patients qui ne tolèrent pas les antibiotiques. Deux études cliniques

portant sur de petites cohortes ont démontré les effets bénéfiques du budésonide (par voie orale ou en lavement), qui entraîne des rémissions, une diminution des scores PDAI et des améliorations endoscopiques [10,11].

Pochite chronique
Que la pochite chronique soit antibio-dépendante ou réfractaire, une réduction progressive de la dose doit être envisagée

Chez les patients qui ne répondent pas au traitement initial par des antibiotiques, il est possible d'envisager une cure prolongée (par exemple de 4 semaines) ou l'association de deux antibiotiques. Les associations d'antibiotiques peuvent correspondre à la ciprofloxacine (500 mg deux fois par jour) associée au métronidazole (500 mg deux fois par jour) ou à la rifaximine (550 mg deux fois par jour)[12]. Avant d'essayer d'autres agents, comme des médicaments biologiques (décrits ci-dessous), il convient d'envisager la réalisation d'études sur des antibiotiques d'autres classes au moins une ou deux fois (exemples fournis ci-dessus).

Pochite chronique antibio-dépendante
Les patients qui subissent des récidives persistantes malgré l'administration d'antibiotiques plusieurs fois par an sont considérés comme souffrant d'une pochite chronique antibio-dépendante et ont besoin d'un traitement d'entretien à long terme. Ceux qui suivent un traitement d'entretien et qui arrêtent d'y répondre peuvent tirer profit d'une rotation des antibiotiques à des intervalles de 1 à 3 semaines (par exemple en passant du métronidazole à la ciprofloxacine et à la rifaximine). Ces patients peuvent également tirer profit de l'utilisation de probiotiques dans le cadre d'un traitement d'entretien.

Pochite chronique réfractaire aux antibiotiques
Les patients qui ne répondent pas au traitement d'induction par des antibiotiques et aux probiotiques sont considérés comme atteints d'une pochite chronique réfractaire aux antibiotiques, qui nécessite un traitement d'entretien à long terme. Cette pathologie est difficile à prendre en charge. Les causes secondaires de la pochite doivent être reconsidérées (voir la section Diagnostic différentiel). Il est possible d'envisager l'administration de stéroïdes pour ce groupe de patients, mais les effets indésirables associés aux stéroïdes doivent être surveillés[12]. Le budésonide a été évalué dans des études de petite envergure qui ont démontré que 75 % des patients étaient en rémission à la suite de ce traitement. L'administration du budésonide pourrait donc être envisagée chez des patients sélectionnés avec soin, par exemple ceux présentant une pochite et une entérite associées à une cholangite sclérosante primitive [12,13]. La bétaméthasone a également été évaluée dans une étude de petite envergure, qui a mis en évidence un taux de rémission de 80 % [14]. Cette stratégie serait donc envisageable sur une période de huit semaines chez les patients atteints de pochite réfractaire aux antibiotiques.

On dispose de peu de données concernant les médicaments biologiques destinés au traitement de ces patients, mais ceux qui répondent au traitement d'induction par des médicaments biologiques devraient les recevoir dans le cadre d'un traitement d'entretien[12]. Le védolizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'intégrine α4β7 a été testé chez des patients atteints de pochite chronique réfractaire aux antibiotiques. Une méta-analyse évaluant 15 études cliniques portant sur un total de 311 patients a démontré que le traitement par le védolizumab permettait d'obtenir une amélioration endoscopique chez 61,2 % des patients[15]. Une étude clinique récente de phase IV, randomisée et contrôlée, a évalué le védolizumab chez 102 patients (dont 51 ayant reçu le traitement). Une rémission durable a été obtenue chez 27,5 % des patients, et les résultats endoscopiques ont révélé que le traitement par le védolizumab a entraîné des réductions de l'apparition d'ulcères. Le traitement a ét é bien toléré[16]. Dans la méta-analyse citée ci-dessus, l'anticorps infliximab anti-TNFα a permis d'obtenir une rémission endoscopique chez 70,3 % des patients[15]. L'adalimumab, également un inhibiteur du TNFα, a fait l'objet d'une étude randomisée et contrôlée portant sur 13 patients (dont 6 ayant reçu le traitement). Le score PDAI total s'est amélioré chez 100 % des patients ayant suivi le traitement[17]. L'ustékinumab est un anticorps dirigé contre l'IL-12 et l'IL-23, qui a été utilisé dans le cadre d'études cliniques de moindre envergure. Une étude rétrospective portant sur 24 patients a révélé des réponses cliniques chez 50 % des patients, et les données endoscopiques ont démontré une réduction des ulcères chez la majorité des patients pouvant faire l'objet d'évaluations[18]. Des études contrôlées et randomisées de plus grande envergure sont nécessaires pour déterminer le médicament biologique optimal pour cette cohorte de patients. Les immunomodulateurs, comme la mercaptopurine et l'azathioprine, sont d'autres agents qui ont été utilisés pour le traitement d'entretien dans la pochite chronique réfractaire aux antibiotiques. Il existe une quantité limitée de données publiées sur ce traitement, les patients atteints de pochite à

médiation immunitaire peuvent tirer des bienfaits de ces stratégies[12]. Par ailleurs, certains rapports et études de cas ont suggéré l'utilisation de ciclosporine ou de tacrolimus topiques comme options thérapeutiques pour la pochite chronique réfractaire aux antibiotiques[12].

Les futures orientations comprennent la TMF et le régime alimentaire

Compte tenu de l'importance implicite du microbiome dans la pochite, d'autres stratégies de modification de la composition du microbiome font l'objet d'études. Après avoir démontré son efficacité contre les infections à ***Clostridium difficile***, la transplantation de microbiote fécal (TMF) suscite de plus en plus d'intérêt pour diverses pathologies. Peu d'études ont évalué l'utilisation de la TMF dans la pochite chronique. Une méta-analyse a révélé un manque d'efficacité, mais les études incluses étaient hétérogènes en raison de leur plan d'étude, présentaient des différences dans l'administration des matières fécales, portaient sur un petit nombre de patients, et les critères diagnostiques de pochite étaient également différents, ce qui complique l'interprétation des études[19]. Une étude contrôlée et randomisée de phase II est en cours pour analyser la TMF une fois par semaine pendant six semaines chez des patients présentant une pochite active (NCT03545386). D'autres options d'amélioration de la composition du microbiome sont axées sur le régime alimentaire. Il a été démontré que les patients qui consomment davantage de fruits au cours de la première année suivant une AIA ont moins de risques de développer une pochite et présentent une plus grande diversité microbienne[20]. Une étude de petite envergure évaluant le régime élémentaire a suggéré qu'il peut améliorer les symptômes de la pochite chez certains patients, mais qu'il a un effet limité sur l'induction d'une rémission[21]. Il est donc nécessaire de mener d'autres études concernant l'effet de l'alimentation sur le microbiome dans la pochite.

Perles cliniques

- Tous les problèmes de poche ne se résument pas nécessairement à une pochite. Pensez à d'autres causes inflammatoires/infectieuses/ischémiques, à des causes structurelles et à la dysmotilité.
- Une évaluation correcte des problèmes de poche nécessite un examen endoscopique (souvent sous sédation) ainsi qu'un examen d'imagerie (entérographie par résonance magnétique de la poche) afin d'exclure d'autres problèmes.
- L'ischémie de la poche peut imiter la pochite, mais elle se manifeste généralement dans la partie distale de la poche et se caractérise par une ligne claire de démarcation ou des ulcérations.
- Pour la prise en charge de la cuffite, la méthode la plus efficace consiste à utiliser des suppositoires ciblant le site de l'inflammation. Il convient d'envisager des traitements à l'aide de suppositoires contenant de l'acide 5-aminosalicylique, de l'hydrocortisone, et l'immunosuppresseur tacrolimus (inhibiteur de la calcineurine).
- L'inflammation de la voie afférente n'est pas toujours une indication de la maladie de Crohn. Une lésion légère/des ulcères aphteux sur une section de 10 cm dans la voie afférente témoigne dans certains cas de pochite. Dans ces cas, il est recommandé de commencer par l'administration d'antibiotiques avant de passer à des thérapies destinées à traiter la maladie de Crohn.
- L'inflammation et l'ulcération le long de la ligne d'agrafes peuvent ne pas se résorber et sont généralement asymptomatiques. La connaissance de l'anatomie d'une poche peut permettre d'identifier les patients présentant des ulcères ischémiques/dus à la ligne d'agrafes qui sont souvent asymptomatiques et ne nécessitent pas l'administration d'un traitement.

Conclusions

Le recours à la colectomie avec anastomose iléo-anale et création d'une poche en J reste nécessaire pour la prise en charge de certains patients, notamment ceux atteints d'une CU caractérisée comme réfractaire sur le plan médical. La pochite est une complication fréquente chez les patients porteurs d'une poche et l'antibiothérapie reste un pilier du traitement de la pochite aiguë. La réponse à la manipulation du microbiome par des antibiotiques donne des indications sur la pathogenèse de la pochite, et d'autres études sont nécessaires pour comprendre le rôle d'autres stratégies de manipulation microbienne (par exemple la TMF, l'alimentation). Malgré des données peu probantes dans l'ensemble, les patients atteints de pochite chronique antibio-dépendante ou réfractaire sont éligibles à une thérapie innovante à base de médicaments biologiques.

Correspondance :
Neeraj Narula
Courriel : neeraj.narula@medportal.ca

Divulgation de renseignements financiers :
Le Dr Narula déclare avoir reçu des honoraires de conférencier/conseil de la part de Janssen, AbbVie, Takeda, Pfizer, Merck, Sandoz, Fresenius Kabi, Innomar, Iterative Scopes, Bristol Myers Squibb, Viatris et Ferring.

Références

1. *Ng KS, Gonsalves SJ, Sagar PM. Ileal-anal pouches: A review of its history, indications, and complications. World J Gastroenterol. Aug 21 2019;25(31):4320-4342. doi:10.3748/wjg.v25.i31.4320*

2. *de Negreiros LMV, Pascoal LB, Genaro LM, et al. Pouchitis: insight into the pathogenesis and clinical aspects. Am J Transl Res. 2022;14(7):4406-4425.*

3. *Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, Pemberton JH, Phillips SF. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. Mayo Clin Proc. May 1994;69(5):409-15. doi:10.1016/s0025-6196(12)61634-6*

4. *Sedano R, Ma C, Hogan M, et al. P268 Development and validation of a novel composite index for the assessment of endoscopic and histologic disease activity in pouchitis: The Atlantic pouchitis index. Poster Presentations: Clinical: Diagnosis and Outcome 2023 European Crohn's and Colitis Organization. 2023;*

5. *Dalal RL, Shen B, Schwartz DA. Management of Pouchitis and Other Common Complications of the Pouch. Inflamm Bowel Dis. Apr 23 2018;24(5):989-996. doi:10.1093/ibd/izy020*

6. *Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. Aliment Pharmacol Ther. Apr 15 2006;23(8):1087-96. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02884.x*

7. *Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. Gut. Jan 2004;53(1):108-14. doi:10.1136/gut.53.1.108*

8. *Miglioli M, Barbara L, Di Febo G, et al. Topical administration of 5-aminosalicylic acid: a therapeutic proposal for the treatment of pouchitis. N Engl J Med. Jan 26 1989;320(4):257. doi:10.1056/NEJM198901263200423*

9. *Shen B, Lashner BA, Bennett AE, et al. Treatment of rectal cuff inflammation (cuffitis) in patients with ulcerative colitis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. Am J Gastroenterol. Aug 2004;99(8):1527-31. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.30518.x*

10. *Navaneethan U, Venkatesh PG, Bennett AE, et al. Impact of budesonide on liver function tests and gut inflammation in patients with primary sclerosing cholangitis and ileal pouch anal anastomosis. J Crohns Colitis. Jun 2012;6(5):536-42. doi:10.1016/j.crohns.2011.10.011*

11. *Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, et al. Budesonide enema in pouchitis--a double-blind, double-dummy, controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. Jan 2002;16(1):27-34. doi:10.1046/j.1365-2036.2002.01139.x*

12. *Shen B, Kochhar GS, Rubin DT, et al. Treatment of pouchitis, Crohn's disease, cuffitis, and other inflammatory disorders of the pouch: consensus guidelines from the International Ileal Pouch Consortium. Lancet Gastroenterol Hepatol. Jan 2022;7(1):69-95. doi:10.1016/S2468-1253(21)00214-4*

13. *Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. Aliment Pharmacol Ther. May 15 2007;25(10):1231-6. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03306.x*

14. *Gionchetti P, Calabrese C, Calafiore A, et al. Oral beclomethasone dipropionate in chronic refractory pouchitis. J Crohns Colitis. Jul 2014;8(7):649-53. doi:10.1016/j.crohns.2013.12.001*

15. *Chandan S, Mohan BP, Kumar A, et al. Safety and Efficacy of Biological Therapy in Chronic Antibiotic Refractory Pouchitis: A Systematic Review With Meta-analysis. J Clin Gastroenterol. Jul 1 2021;55(6):481-491. doi:10.1097/MCG.0000000000001550*

16. *Travis S, Silverberg MS, Danese S, et al. OP04 Vedolizumab intravenous is effective across multiple treatment targets in chronic pouchitis: Results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EARNEST trial. Journal of Crohn's and Colitis. 2022;16(Supplement_1):i004-i005. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab232.003*

17. *Kjaer MD, Qvist N, Nordgaard-Lassen I, Christensen LA, Kjeldsen J. Adalimumab in the treatment of chronic pouchitis. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. Scand J Gastroenterol. Feb 2019;54(2):188-193. doi:10.1080/00365521.2019.1569718*

18. *Ollech JE, Rubin DT, Glick L, et al. Ustekinumab Is Effective for the Treatment of Chronic Antibiotic-Refractory Pouchitis. Dig Dis Sci. Dec 2019;64(12):3596-3601. doi:10.1007/s10620-019-05697-1*

19. *Kayal M, Lambin T, Pinotti R, Dubinsky MC, Grinspan A. A Systematic Review of Fecal Microbiota Transplant for the Management of Pouchitis. Crohns Colitis 360. Apr 2020;2(2):otaa034. doi:10.1093/crocol/otaa034*

20. *Godny L, Maharshak N, Reshef L, et al. Fruit Consumption is Associated with Alterations in Microbial Composition and Lower Rates of Pouchitis. J Crohns Colitis. Sep 27 2019;13(10):1265-1272. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz053*

21. *McLaughlin SD, Culkin A, Cole J, et al. Exclusive elemental diet impacts on the gastrointestinal microbiota and improves symptoms in patients with chronic pouchitis. J Crohns Colitis. Jul 2013;7(6):460-6. doi:10.1016/j.crohns.2012.07.009*

WAQQAS AFIF
M.D.



Le Dr Waqqas Afif est professeur agrégé de médecine dans la division de gastro-entérologie et la division d'épidémiologie clinique. Il a terminé ses études de médecine (2003), de médecine interne et de gastro-entérologie à l'Université McGill et a effectué un stage de perfectionnement en MII à la Mayo Clinic de Rochester, MN. Il est retourné à McGill pour obtenir une maîtrise en sciences (épidémiologie). Il est directeur du centre de gastro-entérologie de l'Hôpital général de Montréal et directeur de la recherche du Centre des MII de l'Université McGill.

Affiliations :
Centre pour les maladies intestinales inflammatoires, Division de gastro-entérologie, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Montréal, Québec

ARTI WONGCHA-UM
M.D.



Le Dr Arti Wongcha-um est résident en gastro-entérologie et hépatologie à l'Université McGill, au Canada. Après avoir obtenu son diplôme de médecine à l'université de Southampton, il a suivi une formation en médecine interne et est devenu membre du Royal College of Physicians (Londres, Royaume-Uni). Il a un large éventail d'intérêts cliniques et de recherche dans le domaine de la gastro-entérologie, et a fait des présentations lors de conférences locales et internationales.

Affiliations :
Centre pour les maladies intestinales inflammatoires, Division de gastroentérologie, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Montréal, Québec

Pharmacovigilance thérapeutique des agents biologiques dans un contexte de maladie intestinale inflammatoire : dans quelle direction allons-nous?

Introduction

Les agents biologiques ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de maladies intestinales inflammatoires (MII), qu'il s'agisse de la colite ulcéreuse (CU) ou de la maladie de Crohn (MC). Il existe plusieurs classes d'agents biologiques utilisés pour traiter les MII, notamment les anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF, l'intégrine, l'IL12/23 et l'IL-23. Malgré l'efficacité des anti-TNF, environ 30 % des patients sont des non-répondeurs primaires (NRP) et 50 % perdent la réponse au fil du temps (perte de réponse secondaire [PRS])[1]. La pharmacovigilance thérapeutique est un outil permettant d'optimiser la posologie des médicaments biologiques en mesurant les concentrations minimales de médicaments et les anticorps anti-médicaments (AAM). Les concentrations de médicaments sont positivement corrélées aux bienfaits thérapeutiques, mais des questions subsistent quant à savoir comment, quand et pour qui effectuer une pharmacovigilance thérapeutique. La mise en œuvre est entravée par plusieurs facteurs tels que les variations des cibles optimales des médicaments, les différents types de tests de détection des médicaments, la pharmacocinétique individuelle et la gravité de la maladie. Au cours des dernières années, divers groupes d'experts ont fourni des lignes directrices sur la pharmacovigilance thérapeutique réactive pour les traitements anti-TNF; cependant, les connaissances sur le rôle de la pharmacovigilance thérapeutique proactive, ainsi que de la pharmacovigilance thérapeutique réactive pour les produits biologiques non anti-TNF, sont encore lacunaires. La déclaration de consensus d'experts la plus récente et la plus complète, publiée dans l'*American Journal of Gastroenterology* (AJG), a tenté de combler cette lacune en préconisant l'utilisation de la pharmacovigilance thérapeutique réactive pour les médicaments anti-TNF, ainsi que de la pharmacovigilance thérapeutique proactive dans certains scénarios[1].

Cibles de concentration biologique et pharmacocinétique

De nombreuses études sur le lien exposition-réponse ont montré que des concentrations de médicaments biologiques plus élevées sont associées à de meilleurs résultats thérapeutiques pour les patients atteints de MII, tant au cours de la période d'induction que de la période de rémission[1]. Les seuils à atteindre varient en fonction des différents résultats thérapeutiques étudiés (c.-à-d. rémission clinique, biochimique, endoscopique ou histologique), des concentrations plus élevées étant généralement associées à des critères d'évaluation plus stricts[1]. Les données les plus nombreuses portent sur les médicaments anti-TNF, en particulier l'infliximab et l'adalimumab. Par exemple, l'étude prospective PANTS a montré que des concentrations d'infliximab de > 7 µg/mL et des concentrations d'adalimumab de > 12 µg/mL ont été associées à une rémission aux semaines 14 et 54[2]. Les caractéristiques d'une charge de morbidité élevée, telles que la CU aiguë grave et la MC fistulisante (périanale), nécessitent probablement des seuils encore plus élevés[3].

Il existe une variabilité inter- et intra-individuelle significative dans la pharmacocinétique des médicaments biologiques, en particulier des anti-TNF. Les covariables liées au patient qui sont associées à une augmentation de la clairance sont le sexe masculin, l'augmentation du poids corporel, l'immunogénicité et l'augmentation de la charge inflammatoire. L'immunogénicité augmente en l'absence de médicaments immunosuppresseurs concomitants, d'administration intraveineuse des médicaments (par rapport à l'administration sous-cutanée), de facteurs génétiques (porteur d'un HLA-DQA1*05) et, surtout, de médicaments anti-TNF (par rapport à d'autres médicaments biologiques)[4,5]. Le concept de charge inflammatoire accrue peut être défini par une maladie évolutive grave sur le plan clinique, biochimique (augmentation de la protéine C réactive ou de la calprotectine fécale [CPF] et diminution de l'albumine) ou endoscopique, et est particulièrement important dans le cadre d'une pharmacovigilance thérapeutique proactive.

Pharmacovigilance thérapeutique réactive

La pharmacovigilance thérapeutique réactive est réalisée dans le contexte d'un NRP, d'une réponse partielle ou d'une perte de réponse

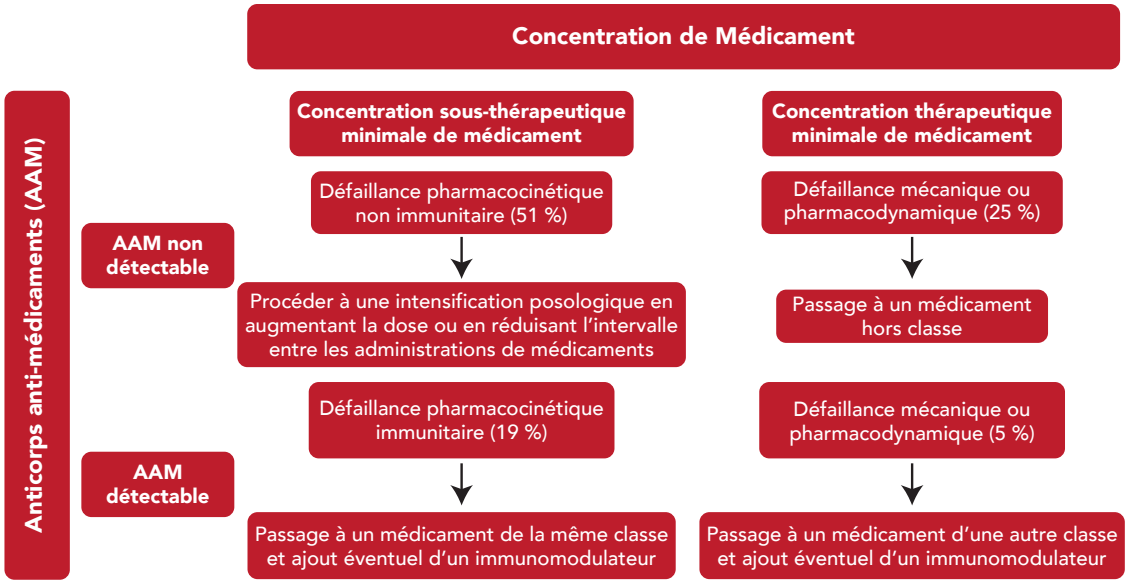


Figure 1. *Pharmacovigilance thérapeutique dans le cadre de la PdR secondaire (Therapeutic drug monitoring at secondary LOR, Vande Casteele N, et al. Gastroenterology 2017)*

(PdR) au traitement afin de fournir des indications pour l'optimisation des médicaments. Si la concentration du médicament est insuffisante en l'absence d'anticorps anti-médicament (AAM), il faut optimiser la dose, alors que si la concentration du médicament est élevée ou si le taux d'AAM est élevé, il faut changer de médicament biologique (**figure 1**)[6]. Yanai *et al.* ont démontré que chez les patients ayant une PdR, des concentrations d'infliximab de > 3,8 µg/µ et des concentrations d'adalimumab de > 4,5 µg/mL étaient évocatrices d'un échec thérapeutique et qu'un changement de classe de médicaments biologiques pouvait s'avérer bénéfique[7]. Kelly *et al.* ont démontré que l'utilisation de la pharmacovigilance thérapeutique réactive en vue d'optimiser la dose d'infliximab était préférable à l'optimisation empirique de la dose du point de vue de l'obtention d'une rémission endoscopique et du rapport coût-efficacité[8]. Lors de la réalisation d'une pharmacovigilance thérapeutique réactive pour orienter les décisions cliniques, il est important de s'assurer que la concentration du médicament est optimisée avant d'arrêter la prise du premier médicament biologique. Plusieurs études montrent une réponse subséquente moins bonne à un médicament biologique de deuxième intention, ce qui explique qu'en cas de PdR d'un traitement par l'infliximab ou l'adalimumab, l'arrêt ne doit pas être envisagé tant qu'un taux d'au moins 10 à 20 µg/mL n'a pas été atteint[1,9]. En l'absence de données de haute qualité, cette fourchette est fixée à un niveau supérieur à la concentration cible standard de l'infliximab (5 à 10 µg/mL) ou à la concentration cible d'adalimumab (> 8 à 12 µg/mL), principalement pour éviter un retrait inutile du médicament biologique[1].

La plupart des recommandations et des lignes directrices sont favorables à l'utilisation de la pharmacovigilance thérapeutique réactive dans les cas de NRP et de PdR aux médicaments biologiques anti-TNF[3,10].

Bien que la plupart des données probantes actuelles sur la pharmacovigilance thérapeutique réactive soient basées sur les médicaments biologiques anti-TNF, un lien exposition-résultat a été observé à la fois sur le plan clinique et endoscopique avec des médicaments non anti-TNF. Des concentrations sériques plus élevées de védolizumab et d'ustékinumab sont associées à une meilleure réponse thérapeutique, mais les taux d'immunogénicité sont nettement plus faibles, ce qui peut rendre inutile la pharmacovigilance thérapeutique pour ces médicaments non anti-TNF[23]. En résumé, peu de données appuient l'utilisation clinique systématique de la pharmacovigilance thérapeutique réactive avec ces médicaments dans le cadre d'une PdR[11,12].

Pharmacovigilance thérapeutique proactive

Le rôle de la pharmacovigilance thérapeutique proactive est d'améliorer les taux de réponse et de prévenir les échecs thérapeutiques en déterminant si la dose de médicament biologique est optimisée pendant le traitement d'induction et d'entretien. Bien que cela soit théoriquement logique, les données issues de multiples essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA) sont mitigées. L'étude PAILOT RCT comparant la réponse au traitement d'induction par l'adalimumab entre les groupes bénéficiant d'une pharmacovigilance thérapeutique réactive et

Opinion consensuelle/ Lignes directrices	Recommandations	
	Pharmacovigilance thérapeutique réactive	**Pharmacovigilance thérapeutique proactive**
L'American Gastroenterological Association (AGA) 2017[7]	Recommandée pour les patients atteints de MII évolutive sous anti-TNF.	Non recommandée pour les patients sous anti-TNF ayant une maladie quiescente.
Consensus de l'AJG 2021[1]	Recommandée pour tous les médicaments biologiques.	De fortes recommandations ont été formulées pour la réalisation d'une pharmacovigilance thérapeutique proactive pour les patients sous anti-TNF.
Lignes directrices britanniques 2019[25]	Recommande l'intégration de la pharmacovigilance thérapeutique de manière conjointe pour faciliter la prise de décision concernant la modification du traitement (changement de posologie ou de médicament).	Mesure du taux de médicaments et d'AAM chez tous les patients atteints de MII, 2 à 4 semaines après le traitement d'induction, conformément à la recommandation de bonne pratique.
European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) 2020[26]	Données probantes insuffisantes pour étayer le recours à la pharmacovigilance thérapeutique pour les patients atteints de la MC ayant une PdR.	Données probantes insuffisantes pour étayer le recours à la pharmacovigilance thérapeutique pour les patients atteints de la MC en rémission sous anti-TNF.
Lignes directrices australiennes[27]	Recommandée chez les patients en rémission clinique après un traitement anti-TNF d'induction.	Données probantes incohérentes. La pharmacovigilance thérapeutique ne doit être effectuée chez les patients en rémission stable que si les résultats sont susceptibles d'avoir des répercussions sur la prise en charge clinique.

Tableau 1. *Recommandations sur la pharmacovigilance thérapeutique formulées par divers groupes d'experts*

proactive, chez des enfants atteints de la maladie de Crohn luminale, a montré que ce dernier groupe présentait des taux de rémission clinique sans prise de stéroïdes plus élevés à la semaine 72 (46 % contre 82 %, $p < 0{,}001$)[13].

De nombreux autres ECRA n'ont pas permis de mettre en évidence les avantages d'une pharmacovigilance thérapeutique proactive, bien que ces études présentaient des problèmes d'ordre méthodologique. L'étude TAXIT (Trough Level Adapted Infliximab Treatment) est un ECRA d'un an qui n'a pas montré de supériorité de la posologie basée sur la pharmacovigilance thérapeutique par rapport à la prise en charge clinique habituelle pour l'obtention d'une rémission clinique, mais qui a été associée à une diminution des poussées pendant la durée du traitement[15]. Il est important de noter que la posologie de tous les patients a été optimisée à 3-7 ug/mL avant de commencer l'étude, ce qui pourrait expliquer l'absence de bienfait d'une dose d'entretien basée sur la pharmacovigilance thérapeutique. L'essai TAILORIX (Tailored Treatment With Infliximab for Active Crohn's Disease), un autre ECRA d'un an, a montré que l'intensification proactive posologique basée sur les concentrations minimales n'était pas supérieure à l'intensification posologique basée uniquement sur les symptômes[16]. Les longs délais d'optimisation du traitement et l'incapacité à atteindre des concentrations minimales adéquates dans 50 % du groupe bénéficiant d'une pharmacovigilance thérapeutique proactive pourraient encore expliquer l'absence de bienfaits de cette dernière dans le cadre de cette étude. Une méta-analyse récente de neuf études (n = 1 405 patients) réalisée par Nguyen *et al.* n'a pas réussi à démontrer l'intérêt d'une pharmacovigilance thérapeutique proactive pour éviter l'échec du traitement par anti-TNF[14].

Les recommandations formulées par diverses sociétés médicales concernant l'utilisation systématique de la pharmacovigilance thérapeutique proactive ont été vagues en raison de l'insuffisance de données

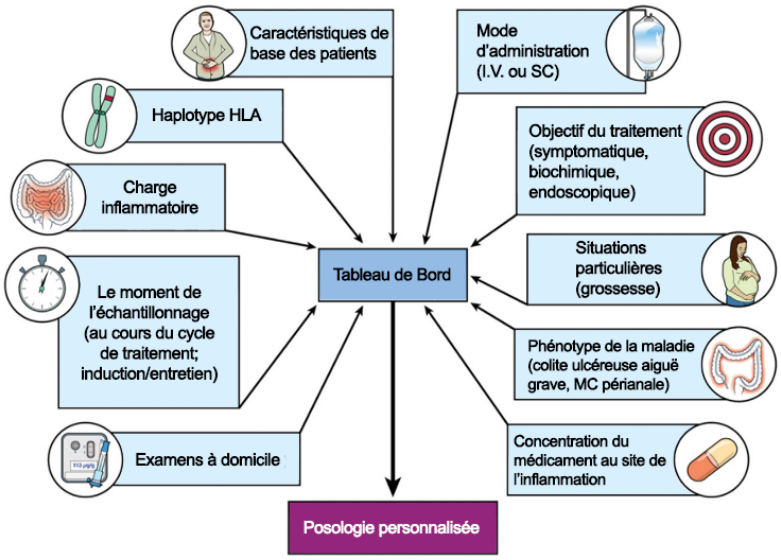


Figure 2. *Posologie personnalisée dans le traitement des MII (image tirée de Irving et al., Gastroenterology 2022)*

(**tableau 1**). Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la pharmacovigilance thérapeutique proactive avec des médicaments non anti-TNF. Compte tenu des données contradictoires, une approche plus nuancée est recommandée, plutôt qu'une pharmacovigilance thérapeutique proactive pour tous les médicaments anti-TNF. Une pharmacovigilance thérapeutique proactive doit être envisagée pendant ou après le traitement d'induction chez les patients présentant une charge inflammatoire élevée, afin d'éviter de faibles concentrations de médicaments et une augmentation de l'immunogénicité. Par ailleurs, en raison de l'hétérogénéité des patients et des posologies, une pharmacovigilance thérapeutique proactive pour la population pédiatrique pourrait s'avérer plus importante. Au cours du traitement d'entretien, il est recommandé d'adopter une approche par paliers consistant en une surveillance proactive de l'activité inflammatoire (CPF), suivie d'une pharmacovigilance thérapeutique chez les patients présentant une inflammation évolutive (approche réactive précoce au cours de la surveillance)[19].

La pharmacovigilance thérapeutique proactive doit également être envisagée dans le cadre d'une réduction posologique des médicaments biologiques ou d'un retrait des médicaments immunosuppresseurs chez les patients recevant un traitement combiné. Lucidarme *et al.* ont montré que l'utilisation des concentrations minimales pour orienter la réduction posologique de l'infliximab (avec une concentration de > 7 µg/mL) était associée à une réduction du risque de rechute par rapport à l'orientation clinique seule[20]. Il a été démontré que le retrait des médicaments immunosuppresseurs diminuait les concentrations minimales d'infliximab d'environ 2 µg/mL sur une période de deux ans, ce qui indique que les patients présentant des concentrations minimales limites devraient être optimisés avant le retrait[21]. En outre, l'optimisation du traitement anti-TNF en monothérapie grâce à une pharmacovigilance thérapeutique proactive peut éliminer la nécessité d'un traitement immunosuppresseur concomitant[22].

L'avenir de la pharmacovigilance thérapeutique

La pharmacovigilance thérapeutique réactive et proactive mesure les concentrations minimales et les concentrations d'AAM, ne fournit de données que sur deux éléments des interactions pharmacocinétiques (PK) multifactorielles d'un individu, et est susceptible de présenter un décalage entre l'analyse et l'ajustement posologique. Ces dernières années, un système posologique guidé par un logiciel de type tableau de bord (**figure 2**) a été mis au point pour déterminer le niveau cible précis de concentration minimale pour un individu, en intégrant la pharmacovigilance thérapeutique aux données PK de la population, aux facteurs individuels (tels que le sexe et le poids) et à d'autres paramètres cliniques (tels que l'albumine sérique et la protéine C réactive)[24]. On a observé dans l'essai PRECISION des taux plus élevés de rémission clinique soutenue après 1 an (88 % contre 64 %, p = 0,017), ainsi que des taux médians de calprotectine fécale plus faibles dans le groupe PRECISION (p = 0,031), lors de l'utilisation du système logiciel de tableau de bord Bayesian par rapport au système posologique standard[20]. Une meilleure compréhension de la manière dont la PK du médicament varie au cours du cycle de traitement peut également contribuer au développement du système de tableau de bord en envisageant des examens de pharmacovigilance thérapeutique à différents moments du cycle posologique, ce qui offre davantage de possibilités d'ajuster la posologie en fonction de la pharmacovigilance thérapeutique en déterminant le moment optimal pour mesurer la concentration du médicament indépendamment du niveau minimal (c'est-à-dire le niveau minimal par rapport au niveau maximal, l'induction par rapport à la post-induction)[1,24]. D'autres aspects sont à prendre en compte dans le cadre du développement futur du système de tableau de bord : la génétique, où les porteurs de HLA-DQA1*05 sont plus susceptibles de produire des AAM; le mode d'administration des médicaments (sous-cutané ou intraveineux); et les nouvelles technologies d'examen de pharmacovigilance thérapeutique à domicile, qui permettront une prise de décision plus rapide[24]. La

pharmacovigilance thérapeutique ne représente qu'une petite partie du système de tableau de bord, mais en s'orientant vers une approche plus personnalisée, elle jouera encore un rôle important dans un avenir proche pour les médicaments anti-TNF.

Correspondance :

Dr. Waqqas Afif
Courriel: Waqqas.afif@mcgill.ca

Divulgation de renseignements financiers :

AW : Aucun

WA : Conférencier, membre d'un comité consultatif ou chercheur clinique pour Abbvie, Amgen, BMS, Dynacare, Eli-Lilly, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Prometheus, Sandoz, Sanofi, Takeda, Theradiag

Références:

1. *Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, Cross RK, Dubinsky MC, Loftus EV, Osterman MT, Saroufim A, Siegel CA, Yarur AJ, Melmed GY. A comprehensive literature review and expert consensus statement on therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease. The American Journal of Gastroenterology. 2021 Oct 13;116(10):2014-25.*

2. *Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, Thomas A, Nice R, Perry MH, Bouri S, Chanchlani N. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. The lancet Gastroenterology & Hepatology. 2019 May 1;4(5):341-53.*

3. *Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S, Gerson L, Hirano I, Rubenstein JH, Smalley WE, Stollman N, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2017 Sep 1;153(3):827-34.*

4. *Lefevre PL, Shackelton LM, Vande Casteele N. Factors influencing drug disposition of monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: implications for personalized medicine. BioDrugs. 2019 Oct;33(5):453-68.*

5. *Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, Bewshea CM, Chanchlani N, Walker GJ, Perry MH, McDonald TJ. HLA-DQA1* 05 carriage associated with development of anti-drug antibodies to infliximab and adalimumab in patients with Crohn's disease. Gastroenterology. 2020 Jan 1;158(1):189-99.*

6. *Casteele NV, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2017 Sep 1;153(3):835-57.*

7. *Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Mazor Y, Weiss B, Levine A, Ron Y, Kopylov U, Bujanover Y, Rosenbach Y, Ungar B. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015 Mar 1;13(3):522-30.*

8. *Kelly OB, Donnell SO, Stempak JM, Steinhart AH, Silverberg MS. Therapeutic drug monitoring to guide infliximab dose adjustment is associated with better endoscopic outcomes than clinical decision making alone in active inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2017 Jul 1;23(7):1202-9.*

9. *Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. Journal of Crohn's and Colitis. 2018 May 25;12(6):635-43.*

10. *Mack DR, Benchimol EI, Critch J, deBruyn J, Tse F, Moayyedi P, Church P, Deslandres C, El-Matary W, Huynh H, Jantchou P. Canadian association of gastroenterology clinical practice guideline for the medical management of pediatric luminal Crohn's disease. Gastroenterology. 2019 Aug 1;157(2):320-48.*

11. *Al-Bawardy B, Ramos GP, Willrich MA, Jenkins SM, Park SH, Aniwan S, Schoenoff SA, Bruining DH, Papadakis KA, Raffals L, Tremaine WJ. Vedolizumab drug level correlation with clinical remission, biomarker normalization, and mucosal healing in inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2019 Feb 21;25(3):580-6.*

12. *Battat R, Kopylov U, Bessissow T, Bitton A, Cohen A, Jain A, Martel M, Seidman E, Afif W. Association between ustekinumab trough concentrations and clinical, biomarker, and endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017 Sep 1;15(9):1427-34.*

13. *Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, Guz-Mark A, Rinawi F, Cohen S, Topf-Olivestone C, Shaoul R. Proactive monitoring of adalimumab trough concentration associated with increased clinical remission in children with Crohn's disease compared with reactive monitoring. Gastroenterology. 2019 Oct 1;157(4):985-96.*

14. *Nguyen N, Solitano V, Vuyyuru S et al. Proactive therapeutic drug monitoring versus conventional management for inflammatory bowel diseases: a systemic review and meta-analysis. Gastroenterology 2022; 163(4):937-949.e2.*

15. *Casteele NV, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernolle G, Van Steen K, Simoens S, Rutgeerts P, Gils A, Vermeire S. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2015 Jun 1;148(7):1320-9.*

16. *D'Haens GR, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Nachury M, Buisson A, Bouhnik Y, Filippi J, Vande Woude J, Van Hootegem P. Drug-concentration versus symptom-driven dose adaptation of infliximab in patients with active Crohn's disease: a prospective, randomised, multicentre trial (Tailorix). Journal Of Crohns & Colitis. 2016;10:S24.*

17. *Strik AS, Löwenberg M, Mould DR, Berends SE, Ponsioen CI, van den Brande JM, Jansen JM, Hoekman DR, Brandse JF, Duijvestein M, Gecse KB. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients; a randomized controlled trial. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2021 Feb 1;56(2):145-54.*

18. *Syversen SW, Goll GL, Jørgensen KK, Olsen IC, Sandanger Ø, Gehin JE, Warren DJ, Sexton J, Mørk C, Jahnsen J, Kvien TK. Therapeutic drug monitoring of infliximab compared to standard clinical treatment with infliximab: study protocol for a randomised, controlled, open, parallel-group, phase IV study (the NOR-DRUM study). Trials. 2020 Dec;21(1):1-4.*

19. *D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, Buisson A, Bouhnik Y, Filippi J, Vander Woude J, Van Hootegem P. Increasing infliximab dose based on symptoms, biomarkers, and serum drug concentrations does not increase clinical, endoscopic, and corticosteroid-free remission in patients with active luminal Crohn's disease. Gastroenterology. 2018 Apr 1;154(5):1343-51.*

20. *Lucidarme C, Petitcollin A, Brochard C, Siproudhis L, Dewitte M, Landemaine A, Bellissant E, Bouguen G. Predictors of relapse following infliximab de-escalation in patients with inflammatory bowel disease: the value of a strategy based on therapeutic drug monitoring. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2019 Jan;49(2):147-54.*

21. *Van Assche G, Magdelaine–Beuzelin C, d'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, Ternant D, Watier H, Paintaud G, Rutgeerts P. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. Gastroenterology. 2008 Jun 1;134(7):1861-8.*

22. *Colombel JF, Adedokun OJ, Gasink C, Gao LL, Cornillie FJ, D'Haens GR, Rutgeerts PJ, Reinisch W, Sandborn WJ, Hanauer SB. Combination therapy with infliximab and azathioprine improves infliximab pharmacokinetic features and efficacy: a post hoc analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019 Jul 1;17(8):1525-32.*

23. *Shukla R, Ananthakrishnan A. Therapeutic drug monitoring of non-anti-tumor necrosis factor biologics. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2021 Jun 1;19(6):1108-10.*

24. *Irving PM, Gecse KB. Optimizing therapies using therapeutic drug monitoring: current strategies and future perspectives. Gastroenterology. 2022 Feb 12.*

25. *Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, Hayee BH, Lomer MC, Parkes GC, Selinger C, Barrett KJ. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2019 Dec 1;68(Suppl 3):s1-06.*

26. *Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment. Journal of Crohn's and Colitis. 2020 Feb 10;14(2):155-68*

27. *Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, Barclay M, Begun J, Bryant R, Chan W, Corte C. consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2017 Dec;46(11-12):1037-53.*

MAY Y. CHOI
M.D., MPH, FRCPC



La Dre May Choi est rhumatologue et clinicienne scientifique. Elle est devenue professeure adjointe à la Cumming School of Medicine de l'Université de Calgary en 2020 et est membre de l'Institut McCaig pour la santé des os et des articulations. En tant que chercheuse en début de carrière, ses recherches portent sur la découverte et la validation de biomarqueurs pour la prédiction des résultats cliniques dans les maladies rhumatismales auto-immunes, et sur la prévention de maladies auto-immunes et des complications liées à la maladie. Elle dirige un laboratoire de recherche et une biobanque pour des collaborateurs locaux, nationaux et internationaux. Son parcours et sa formation comprennent une maîtrise en santé publique en épidémiologie à l'université Harvard et une bourse de recherche sur le lupus au Brigham and Women's Hospital (Boston, MA) sous la supervision de la Dre Karen Costenbader (épidémiologiste, spécialiste du lupus et professeur de médecine à l'École de médecine de Harvard). La Dre Choi est également directrice adjointe du laboratoire MitogenDx pour les nouveaux tests d'autoanticorps et de biomarqueurs pour les maladies autoimmunes et directrice adjointe de la recherche pour le Centre d'excellence sur le lupus de l'Université de Calgary, qui complètent ses recherches.

Affiliations :
École de médecine Cumming, Université de Calgary

DIANNE MOSHER
M.D., FRCPC



La Dre Mosher est doyenne associée du service de santé autochtone, locale et mondiale et professeure de médecine à la Cumming School of Medicine de l'Université de Calgary. Elle est l'ancienne présidente de la Société canadienne de rhumatologie et de l'Alliance de l'arthrite du Canada.

Elle a plus de 30 ans d'expérience clinique en rhumatologie, avec une expertise en spondylarthrite et en santé autochtone. Son domaine de recherche porte sur les résultats cliniques, les modèles de soins et les changements systémiques.

Affiliations :
École de médecine Cumming, Université de Calgary

Approche de la prise en charge de l'arthrite associée à une maladie inflammatoire intestinale

Introduction

La manifestation extraintestinale la plus courante de la maladie intestinale inflammatoire (MII) est l'arthropathie. Ces pathologies ont été signalées chez près de 50 % des patients atteints de MII et sont plus fréquentes dans le cas de la maladie de Crohn (MC), en particulier de la maladie colique, et chez les femmes[1-6].

L'arthrite associée aux MII est classée comme un type de spondylarthrite (SpA). Le traitement dépend du type d'atteinte de la SpA, qui peut être subdivisée en atteinte périphérique ou axiale[7,8]. L'approche thérapeutique consiste en une combinaison de thérapies non pharmacologiques et pharmacologiques gérées par une équipe multidisciplinaire et repose sur des décisions concertées entre les services de gastro-entérologie et de rhumatologie. Compte tenu de l'expansion rapide de l'arsenal thérapeutique pour l'arthrite associée aux MII et l'arthrite à médiation immunitaire, cet article présente une approche du traitement de l'arthrite associée aux MII, en tenant compte des recommandations formulées dans des lignes directrices récentes[1,9-11] et des nouveaux traitements.

Enquêtes

Arthropathies périphériques

Les atteintes périphériques liées aux MII comprennent les arthrites périphériques de type 1 et 2, les arthralgies, les dactylites et les enthésites. Les critères de classification de la SpA périphérique basés sur l'Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) comprennent l'arthrite ou l'enthésite ou la dactylite, plus (A) un ou plusieurs des critères suivants : psoriasis, maladie inflammatoire de l'intestin, infection précédente, antigène leucocytaire humain B27, uvéite, sacro-iliite détectée par imagerie, ou (B) deux autres critères ou plus : arthrite, enthésite, dactylite, douleurs dorsales inflammatoires dans le passé, antécédents familiaux de SpA[8]. Il suffit que la MII soit associée à une arthropathie périphérique pour que la SpA périphérique soit classée comme telle.

Deux types d'arthrite périphérique dans le cadre de la SpA ont été identifiés en fonction de l'atteinte articulaire et de l'évolution naturelle de la maladie[12]. L'arthrite de type 1 (pauciarticulaire) se caractérise par l'atteinte de moins de cinq articulations, principalement les grosses articulations portantes des membres inférieurs. Ces arthrites sont généralement aiguës et spontanément résolutives (moins de dix semaines), sans lésions articulaires permanentes et tendent à être corrélées à l'activité de la MII. Le type 2 (polyarticulaire) affecte plus de cinq articulations, principalement les articulations des membres supérieurs, avec une distribution généralement symétrique. Elles durent généralement des mois ou des années et sont indépendantes des poussées de MII. Le diagnostic de l'arthrite périphérique repose sur l'examen clinique et peut être complété par des examens d'imagerie et des analyses sanguines (par exemple, dosage des marqueurs inflammatoires) afin d'exclure d'autres formes d'arthrite telles que l'arthrite psoriasique (AP), la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'arthrose, ainsi que d'autres maladies du tissu conjonctif et causes d'arthralgies. Contrairement à l'AP et à la PR, par exemple, l'arthrite périphérique des patients atteints de MII n'est généralement pas érosive; l'imagerie peut alors s'avérer utile.

L'enthésite décrit une inflammation au niveau de l'insertion d'un tendon sur l'os, qui peut entraîner des érosions et une prolifération osseuse (formation d'une épine). Les symptômes comprennent la douleur, la sensibilité et l'enflure de la zone touchée. La prévalence de l'enthésite varie de 7 à 50 % dans le

cadre des MII[2-6]. Elle est souvent sous-diagnostiquée à l'examen physique. L'échographie est un outil de diagnostic plus sensible pour l'enthésite[13].

La dactylite est une inflammation de l'ensemble du doigt comprenant un épaississement des tissus mous, un œdème des tissus mous, une ténosynovite du tendon fléchisseur et une synovite de l'articulation. Parallèlement à l'examen clinique, elle peut être détectée lors d'une IRM et d'une échographie. Sa prévalence est de 2 à 4 % chez les personnes atteintes de MII[4,12].

Arthropathies axiales

Des cas de sacro-iliite révélés par des radiographies simples ont été signalés chez 2 % à 68 % des patients atteints de MII[14]. Cependant, à elles seules, elles ne permettent pas de diagnostiquer une spondylarthrite axiale. Selon les critères de classification 2009 de l'ASAS pour la SpA axiale, chez les patients âgés de < 45 ans et souffrant de douleurs dorsales depuis au moins trois mois, la sacro-iliite observée à l'imagerie doit être associée à au moins une autre caractéristique de la SpA : douleurs dorsales inflammatoires, arthrite, enthésite, uvéite, dactylite, psoriasis, MII; réponse favorable aux AINS, antécédents familiaux de SpA; HLA-B27; et élévation de la CRP[7]. Les patients atteints de sacro-iliite non radiographique (sans preuve radiologique, mais détectable à l'imagerie par résonance magnétique [IRM]) peuvent également être classés dans la catégorie des SpA axiales s'ils sont positifs à l'antigène leucocytaire humain [HLA] - B27 et présentent au moins deux autres caractéristiques de SpA. Il est recommandé d'effectuer une IRM avec des séquences écho de spin pondérées en T1 [TISE], en inversion-récupération à T1 court [STIR] et en T2 avec saturation de la graisse. Selon la ligne directrice de la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in IBD, il est recommandé de procéder à une imagerie chez les patients souffrant de douleurs dorsales inflammatoires, en excluant les patients qui testent positif à l'HLA-B27[1]. Seuls 25 à 75 % des patients atteints de spondylarthrite axiale associée aux MII sont positifs au HLA-B27,[2,4,15] contre 90 % des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) idiopathique. Chez les patients atteints de SA, des MII cliniquement évidentes ont été observées dans 6 à 14 %[16,17] des patients; une inflammation asymptomatique de l'intestin grêle est observée chez près de 60 % des patients atteints de SA [18,19].

Traitement des spondylarthropathies périphériques

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) conventionnels non biologiques

Un traitement efficace de la MII sous-jacente est souvent suffisant pour maîtriser l'arthrite périphérique sans traitement supplémentaire. L'arthrite associée aux MII n'étant généralement pas érosive, l'objectif du traitement est la maîtrise des symptômes. Le choix du traitement doit être fait en collaboration avec le rhumatologue et le gastro-entérologue.

Après avoir optimisé le traitement des MII évolutives, il est recommandé, en présence de symptômes articulaires persistants, d'administrer un traitement de courte durée par AINS. Bien que l'on pense généralement que les AINS sont contre-indiqués chez les patients atteints de MII en raison de leurs effets néfastes potentiels sur l'activité de la maladie[20], de récentes études cliniques[21], dont une revue systématique et une méta-analyse de 18 études, n'ont pas trouvé de corrélation entre la prise d'AINS et le risque d'exacerbation de la MC et de la colite ulcéreuse (CU) [22]. Dans une vaste étude de cohorte, les patients recevant de faibles doses d'AINS (aspirine £325 mg/jour; ibuprofène 200 mg/jour; naproxène < 220 mg/jour; ou d'AINS sur ordonnance utilisés moins d'une fois par jour) n'ont pas vu d'augmentation de l'activité de la maladie. À l'inverse, une forte dose d'AINS a entraîné une augmentation de l'activité de la maladie chez les patients atteints de MC présentant une maladie colique[23]. Cependant, il est important de noter que les études cliniques examinées dans la méta-analyse étaient observationnelles. Par conséquent, il est raisonnable de recourir avec prudence à des traitements courts par AINS tout en surveillant attentivement l'activité des MII[23]. En présence de symptômes nouveaux ou aggravés d'une maladie intestinale évolutive après l'instauration d'un AINS, ce dernier doit être interrompu.

Chez les patients qui ne tolèrent pas les AINS ou qui y sont résistants, un essai d'administration d'ARMM peut être initié. Le méthotrexate est généralement utilisé sous forme orale ou sous-cutanée et sa dose maximale est de 25 mg par semaine pour le traitement de l'arthrite périphérique. Le méthotrexate est souvent utilisé à faible dose avec un agent anti-TNF (facteur de nécrose tumorale) pour réduire la résistance aux médicaments. Un essai d'administration de sulfasalazine peut également être entrepris en cas d'arthrite périphérique.

Agents biologiques ou ARMM synthétiques ciblés

Chez les patients résistants aux AINS et aux ARMM non biologiques, un traitement par inhibiteur du TNF-alpha doit être instauré (**figure 1**). L'infliximab, l'adalimumab, le golimumab ou le certolizumab pegol peuvent être utilisés. L'étanercept est moins souvent utilisé, car il est inefficace dans le traitement des maladies intestinales. La décision d'instaurer ou de modifier un traitement biologique doit être prise en collaboration par le rhumatologue et le gastro-entérologue.

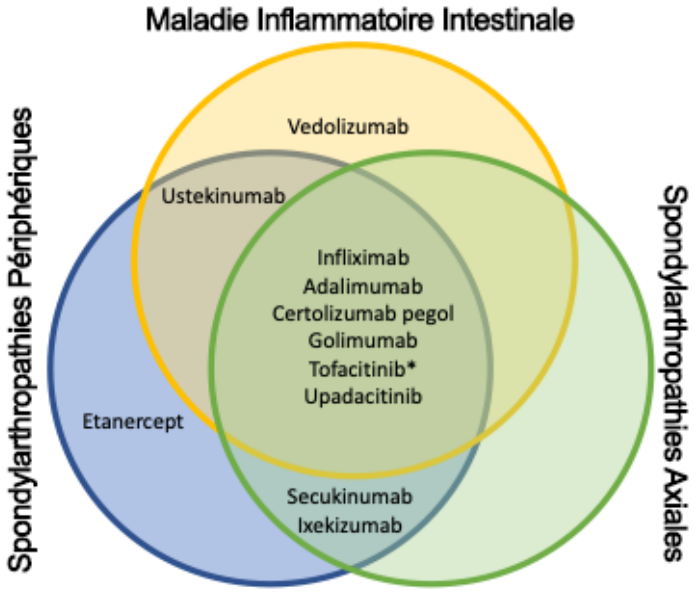


Figure 1. *Agents biologiques et ARMM synthétiques ciblés utilisés dans le traitement de la MII et des SpA.*Le tofacitinib n'est pas efficace pour la maladie de Crohn.*

Les solutions de remplacement pour les patients qui ont essayé plusieurs anti-TNF sont les inhibiteurs de l'interleukine (IL) 12/23 (ustekinumab) et les inhibiteurs de la Janus kinase (JAK) (tofacitinib et upadacitinib). Bien qu'aucun des essais cliniques portant sur ces traitements des MII n'ait directement évalué leur effet sur l'AP associée aux MII, il s'agit d'options thérapeutiques viables puisqu'elles se sont avérées efficaces pour d'autres SpA. L'ustekinumab est actuellement indiqué à la fois pour la MC et l'AP. Le tofacitinib et l'upadacitinib sont des traitements efficaces à la fois pour les MII et pour la SpA, y compris la SA, l'AP et la PR. À l'inverse, dans une analyse post hoc des essais sur le vedolizumab chez des patients atteints de MII, certains patients présentent une amélioration de l'arthralgie/arthrite, peut-être liée à une meilleure maîtrise de l'inflammation intestinale[24].

De courts traitements aux corticostéroïdes par voie générale peuvent être utilisés comme traitement de transition pour les patients qui ont besoin d'un soulagement rapide jusqu'à ce que l'ARMM fasse effet. Des injections locales de stéroïdes dans les articulations peuvent également être utilisées si un petit nombre d'articulations sont touchées.

Enthésite et dactylite

Le traitement de l'enthésite et de la dactylite est semblable à celui de l'arthrite axiale dans le cadre de la SpA. Les AINS sont l'agent thérapeutique initial recommandé. Les ARMM non biologiques classiques sont inefficaces. Les injections locales péritendineuses de glucocorticoïdes peuvent être bénéfiques, bien qu'elles soient associées à un risque accru de rupture du tendon d'Achille, du tendon rotulien et du quadriceps; par conséquent, ces localisations doivent être évitées. Les recommandations 2015 du GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) indiquent que des injections locales de glucocorticoïdes peuvent être envisagées en cas de dactylite[11]. Depuis la publication de ces lignes directrices, d'autres traitements ont vu le jour et les injections ne doivent être envisagées que si les autres traitements ont échoué ou sont contre-indiqués.

Pour les patients qui ne répondent pas aux AINS ou aux injections de corticostéroïdes, les ARMM biologiques sont efficaces. Sur la base de données limitées[25], un anti-TNF tel que l'infliximab, le golimumab ou le certolizumab peut être instauré. Des études cliniques sur l'AP ont démontré que l'enthésite peut être traitée avec d'autres traitements qui sont également efficaces dans le cadre des MII. Il s'agit, du tofacitinib et de l'upadacitinib. L'infliximab, le certolizumab, l'ustekinumab, le tofacitinib et l'upadacitinib se sont avérés bénéfiques pour la dactylite chez les patients atteints d'AP[26].

Traitement des spondylarthropathies axiales

Le traitement de la SpA axiale dans les MII est semblable à celui des formes idiopathiques de SpA axiale. Des lignes directrices récentes ont été publiées sur le traitement de la SA et de la SpA axiale non radiographique. Il s'agit notamment de l'édition 2019 de l'American College of Rheumatology (ACR)/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN)[9]) et la mise à jour 2016 des recommandations de prise en charge de la SpA axiale de l'Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) — European League Against Rheumatism (EULAR) [10]. Des lignes directrices canadiennes devraient être publiées prochainement.

Traitements non pharmacologiques

Les exercices pour le dos sont la pierre angulaire du traitement de la SA pour améliorer ou maintenir la souplesse et la posture de la colonne vertébrale et du thorax. Une récente analyse Cochrane de 14 essais contrôlés à répartition aléatoire portant sur 1 579 participants atteints de SA a démontré que les programmes d'exercice améliorent légèrement la fonction, réduisent la douleur et diminuent l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient, par rapport à l'absence d'intervention[27]. Plus précisément, les lignes directrices 2019 de l'ACR recommandent des interventions de kinésithérapie en milieu terrestre plutôt qu'aquatique[9].

ARMM non biologiques

Pour les patients atteints de MII et de SpA axiale avec une MII maîtrisée et une maladie axiale légère, un essai d'AINS peut être envisagé. Les lignes directrices 2019 de l'ACR ne recommandent aucun AINS en particulier pour diminuer les symptômes des MII[9]. Pour les patients atteints d'une maladie axiale qui sont intolérants ou résistants aux AINS, il n'y a pas de données probantes en faveur de l'utilisation de la sulfasalazine (SSZ) ou de tout autre ARMM conventionnel non biologique tel que le méthotrexate, en tant que traitement de deuxième intention. Si les patients ne présentent pas d'arthrite périphérique importante, ces médicaments ne sont pas efficaces pour maîtriser l'inflammation axiale. L'utilisation de corticostéroïdes par voie générale est également fortement déconseillée.

Agents biologiques ou ARMM ciblés

Les anti-TNF (par exemple, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol et golimumab) (**figure 1**) sont les agents biologiques standard de première intention, car ils permettent de maîtriser la maladie axiale, les MII et d'autres manifestations extra-intestinales des MII. Le choix du traitement doit faire l'objet d'une collaboration entre le rhumatologue et le gastro-entérologue, car de nombreux facteurs doivent être pris en considération. Les lignes directrices 2019 de l'ACR recommandent de manière conditionnelle le traitement de la SpA axiale radiographique ou non radiographique par un anti-TNF par rapport à un traitement par d'autres produits biologiques[9]. Soulignons à nouveau que dans ce contexte, l'exception est l'étanercept, car bien qu'il puisse servir à traiter la maladie axiale, il ne s'agit pas d'un traitement efficace pour les MII. En outre, si les traitements par anticorps monoclonaux anti-interleukine (IL) 17A, secukinumab et ixékizumab sont recommandés dans la SA idiopathique, ils sont non seulement inefficaces dans les MII, mais ont été associés à des poussées de MII nouvelles ou préexistantes après l'instauration du traitement. Chez les patients résistants aux anti-TNF ou incapables de les prendre, le tofacitinib et l'upadacitinib[28, 29] peuvent être utilisés, car ce sont des traitements efficaces à la fois pour la CU et la SA. L'upadacitinib est efficace pour la MC. L'ustekinumab et les inhibiteurs de l'IL 23 ne sont pas recommandés en raison de leur manque d'efficacité dans la SpA axiale, comme l'ont démontré trois essais cliniques contrôlés par placebo[30].

Combinaison de médicaments biologiques

L'utilisation de traitements combinés pour les MII peut être envisagée dans les cas difficiles à maîtriser ou en présence de caractéristiques extra-articulaires, principalement observées dans l'arthrite. Il n'existe pas d'essais portant sur l'efficacité ou l'innocuité des traitements combinés, mais seulement des séries de cas et des rapports de cas. Le traitement combiné le plus fréquemment utilisé pour les MII et la SpA est le vedolizumab ou l'ustekinumab avec un agent anti-TNF. Aucun problème d'innocuité sérieux n'a été signalé dans les rapports d'études de cas à ce jour[31]. Il y a peu de données probantes à l'appui de l'utilisation du tofacitinib et de l'upadacitinib en association avec d'autres médicaments biologiques. Bien que des plans cliniques aient démontré l'efficacité du tofacitinib dans la SpA axiale, il n'est pas approuvé pour cette indication au Canada.

Conclusion

La prise en charge de l'arthrite associée aux MII s'est améliorée depuis vingt an avec l'introduction d'ARMM biologiques et synthétiques ciblés. Les recherches futures visant à améliorer la compréhension par les praticiens de la pathogenèse de l'arthrite associée aux MII mèneront à un choix plus large de thérapies pour l'arthrite à médiation immunitaire et les MII, et d'aboutir à une guérison.

Correspondance :
Dre May Choi
Courriel : may.choi@ucalgary.ca

Divulgation de renseignements financiers :
MC : **Honoraires des consultants :** AstraZeneca, GSK, Mallinckrodt Pharmaceuticals, MitogenDx, Werfen International, Organon; directeur associé de MitogenDx.

DM : Aucun

Références

1. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2016;10(3):239-54.

2. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. J Rheumatol. 2000;27(12):2860-5.

3. Lanna CC, Ferrari Mde L, Rocha SL, Nascimento E, de Carvalho MA, da Cunha AS. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. Clin Rheumatol. 2008;27(4):503-9.

4. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). J Rheumatol. 2002;29(3):511-5.

5. Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM, Fornaciari G, Macchioni P, Beltrami M, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. Scand J Gastroenterol. 2001;36(12):1307-13.

6. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydintug OT, Cetinkaya H, Duzgun N, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. Rheumatol Int. 2006;26(7):663-8.

7. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):777-83.

8. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):25-31.

9. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(10):1599-613.

10. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978-91.

11. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(5):1060-71.

12. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. Gut. 1998;42(3):387-91.

13. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: Enthesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment. Arthritis Rheumatol. 2016;68(2):312-22.

14. Evans J, Sapsford M, McDonald S, Poole K, Raine T, Jadon DR. Prevalence of axial spondyloarthritis in patients with inflammatory bowel disease using cross-sectional imaging: a systematic literature review. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2021;13:1759720X21996973.

15. Steer S, Jones H, Hibbert J, Kondeatis E, Vaughan R, Sanderson J, et al. Low back pain, sacroiliitis, and the relationship with HLA-B27 in Crohn's disease. J Rheumatol. 2003;30(3):518-22.

16. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015;74(1):65-73.

17. Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, Boonen A, Bazelier MT, De Bruin ML, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. Ann Rheum Dis. 2015;74(7):1373-8.

18. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, Debusschere K, Vogl T, Roth J, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2016;75(7):1357-62.

19. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. Ann Rheum Dis. 2013;72(3):414-7.

20. Cipolla G, Crema F, Sacco S, Moro E, de Ponti F, Frigo G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. Pharmacol Res. 2002;46(1):1-6.

21. Cohen-Mekelburg S, Van T, Wallace B, Berinstein J, Yu X, Lewis J, et al. The Association Between Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Inflammatory Bowel Disease Exacerbations: A True Association or Residual Bias? Am J Gastroenterol. 2022;117(11):1851-7.

22. Moninuola OO, Milligan W, Lochhead P, Khalili H. Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(11):1428-39.

23. Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2004;10(6):751-7.

24. Feagan BG, Sandborn WJ, Colombel JF, Byrne SO, Khalid JM, Kempf C, Geransar P, Bhayat F, Rubin DT. Incidence of Arthritis/Arthralgia in Inflammatory Bowel Disease with Long-term Vedolizumab Treatment: Post Hoc Analyses of the GEMINI Trials. J Crohns Colitis. 2019 Jan 1;13(1):50-57. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy125. PMID: 30203005; PMCID: PMC6302953.

25. Dougados M, Combe B, Braun J, Landewe R, Sibilia J, Cantagrel A, et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. Ann Rheum Dis. 2010;69(8):1430-5.

26. Mourad A, Gniadecki R. Treatment of Dactylitis and Enthesitis in Psoriatic Arthritis with Biologic Agents: A Systematic Review and Metaanalysis. J Rheumatol. 2020;47(1):59-65.

27. Regnaux JP, Davergne T, Palazzo C, Roren A, Rannou F, Boutron I, et al. Exercise programmes for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2019;10(10):CD011321.

28. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. Lancet. 2019;394(10214):2108-17.

29. Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D, Maksymowych WP, van der Heijde D, Kim TH, et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2022;400(10349):369-79.

30. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y, et al. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(2):258-70.

31. Gold SL, Steinlauf AF. Efficacy and Safety of Dual Biologic Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2021;17(9):406-14.

STEPHANIE L. GOLD
M.D.



Stephanie L. Gold, M.D., est professeure de médecine à l'Icahn School of Medicine at Mount Sinai et gastro-entérologue à l'hôpital Mount Sinai, où elle se spécialise dans les maladies inflammatoires intestinales (MII) et la nutrition. Les intérêts cliniques de la Dre Gold portent sur l'optimisation de la nutrition pour les patients atteints de MII et sur l'utilisation de l'alimentation comme traitement d'appoint. Elle a mis en place une clinique unique spécialisée dans la nutrition et les MII, où les patients ont accès à une évaluation approfondie de la nutrition et de la santé musculaire, ainsi qu'à des conseils et à un soutien en matière de régime alimentaire en complément des soins qu'ils reçoivent pour les MII. Ses recherches portent notamment sur l'amélioration de la détection de la malnutrition, des carences en micronutriments et de la sarcopénie chez les patients atteints de MII.

Affiliations :
Dr Henry D. Janowitz Division de gastroentérologie, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY

MAITREYI RAMAN
M.D., MSc, FRCPC



La Dre Maitreyi Raman est gastro-entérologue et médecin spécialiste de la nutrition, professeure agrégée de clinique au sein du service de médecine et de la division de gastro-entérologie de l'université de Calgary. Elle a suivi des études de médecine à l'Université d'Ottawa, puis une résidence en médecine interne à l'Université Dalhousie, puis un stage en nutrition clinique à l'Université de Toronto. La Dre Raman s'intéresse, dans le cadre de ses activités cliniques et de recherche, au mode de vie en tant que traitement de base pour les patients présentant des maladies digestives. Elle étudie l'utilisation des régimes alimentaires et de leurs composants dans la gestion des troubles de la santé digestive, et étudie le rôle de l'alimentation pour moduler le microbiome intestinal et l'inflammation chronique dans les maladies inflammatoires intestinales et le syndrome de l'intestin irritable. En outre, la Dre Raman explore le rôle de l'axe cerveau-intestin par le biais d'interventions axées sur le corps et l'esprit, ainsi que ses répercussions sur l'évolution des maladies chroniques.

Affiliations:
Département de médecine, division de gastroentérologie et d'hépatologie, Université de Calgary

Évaluation de la malnutrition chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin

Introduction

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) touchent plus de 6,8 millions de personnes dans le monde et sont étroitement liées au développement d'une malnutrition[1]. La malnutrition chez les patients atteints de la maladie de Crohn (MC) et de la colite ulcéreuse (CU) est souvent due aux facteurs suivants : diminution de la consommation par voie orale, évitement des aliments, effets secondaires des médicaments, malabsorption, pertes gastro-intestinales chroniques, altération de l'anatomie en raison d'une chirurgie endoluminale et augmentation des besoins nutritionnels au cours des poussées inflammatoires et lorsque l'organisme est en état catabolique grave[2,3]. On estime que de 20 à 80 % des patients atteints de MII sont en état de malnutrition à un moment ou à un autre de l'évolution de leur maladie. Ce nombre élevé de cas est probablement dû à une grande hétérogénéité dans la définition de la malnutrition dans la littérature. et à l'absence d'outils fiables et validés pour identifier les personnes dénutries[4]. Bien que la malnutrition soit généralement assimilée à une sous-nutrition ou à une malnutrition protéinocalorique, il existe d'autres phénotypes nutritionnels importants chez les patients atteints de MII, notamment les carences en micronutriments, la sarcopénie et l'obésité (surnutrition)[4,5]. La malnutrition est associée à une issue défavorable chez les patients atteints de MII, avec notamment un nombre élevé de poussées de la maladie, une diminution de la réponse aux médicaments biologiques, une augmentation des complications chirurgicales, des hospitalisations et une altération de la qualité de vie, et ce, quelle que soit l'activité de la maladie[3,6,7]. Compte tenu de la prévalence importante de la malnutrition, de l'impact qu'elle peut avoir sur les patients atteints de MII et de sa réactivité aux interventions thérapeutiques, il est crucial d'évaluer avec précision l'état nutritionnel des patients au moment du diagnostic, puis à intervalles réguliers.

Évaluation du risque de malnutrition et outils de diagnostic

Le dépistage de la malnutrition est une technique rapide et non invasive d'évaluation du risque nutritionnel des patients, qui peut être réalisée par n'importe quel membre de l'équipe clinique afin d'identifier les patients qui présentent un risque accru de malnutrition et qui pourraient donc bénéficier d'une orientation vers un diététicien. Il existe de nombreux outils d'évaluation du risque de malnutrition disponibles sous forme de questionnaires; la majorité ont été développés pour la population générale et deux ont été conçus spécifiquement pour les patients atteints de MII. Bien qu'il n'existe pas d'outil de référence ou universel pour le dépistage ou le diagnostic de la malnutrition, l'outil MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) a été validé dans une cohorte de patients atteints de MII et est couramment utilisé dans la pratique clinique et dans les études sur la nutrition. L'outil MUST tient compte de l'indice de masse corporelle (IMC), de la perte de poids récente et involontaire, et d'une évaluation de maladie aiguë[8]. Il est intéressant de noter que l'outil MUST peut être renseigné par le soignant ou le patient et qu'il permet généralement d'obtenir des résultats similaires, ce qui le rend d'autant plus facile à utiliser dans un contexte clinique où les soignants sont très sollicités. Bien que l'outil MUST ait été conçu pour la population gériatrique, il a été utilisé dans plusieurs études nutritionnelles sur les MII, en ambulatoire et en milieu hospitalier, avec des patients non gériatriques [4,9-11]. En outre, deux outils de dépistage nutritionnel ont été conçus spécifiquement pour les patients atteints de MII : l'outil MIRT (Malnutrition Inflammatory Risk Tool) et l'outil SaskIBD-NR (Saskatchewan IBD Nutrition Risk). Ces outils comprennent des caractéristiques spécifiques à la maladie, notamment des symptômes gastro-intestinaux, ainsi que des marqueurs de l'inflammation systémique; cependant, à ce jour, aucun de ces outils n'a été adopté pour une utilisation systématique[4].

Habituellement, les critères des sociétés européenne (ESPEN) et américaine (ASPEN) de nutrition, ainsi que l'évaluation globale subjective (ÉGS) sont utilisés pour diagnostiquer la malnutrition[12-14]. Comme l'outil MUST, l'ÉGS peut être renseignée par le soignant ou le patient, et des études ont démontré que l'ÉGS renseignée par le patient est très sensible pour l'identification du risque de malnutrition[8]. Les outils de diagnostic de la malnutrition sont généralement plus élaborés que les outils de dépistage mentionnés précédemment; cependant, l'ESPEN, l'ASPEN et l'ÉGS ont été conçus pour une utilisation dans la population générale, et sont axés sur un faible IMC et la perte de poids involontaire. Toutefois, les patients atteints de MII peuvent être en état de

malnutrition malgré un IMC normal ou élevé; ces outils peuvent donc entraîner une sous-estimation de la malnutrition dans cette population unique de patients [15,16]. C'est la raison pour laquelle la GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) a publié un nouvel ensemble de critères d'identification de la malnutrition, qui est plus complet que les critères de l'ESPEN ou de l'ASPEN[17]. La GLIM inclut des critères étiologiques de malnutrition, comme la perte de poids, l'IMC et la réduction de la masse musculaire, ainsi que des critères phénotypiques comme la réduction de l'apport alimentaire, l'inflammation et la malabsorption[17]. Bien que la GLIM ait été étudiée chez des patients atteints de MII hospitalisés pour une intervention chirurgicale, il n'existe pas de données sur son utilisation chez des patients atteints de MII en consultation externe. Malgré cela, la communauté des chercheurs en nutrition plaide en faveur d'une acceptation universelle de la GLIM, car elle permettrait de disposer d'un outil standardisé et complet qui comprend une définition élargie de la malnutrition, et tient compte de l'inflammation et de la malabsorption.

Évaluation des micronutriments

On observe fréquemment des carences en micronutriments chez les patients souffrant de malnutrition protéinocalorique; toutefois, ces carences peuvent également survenir chez des patients qui s'alimentent correctement. En fait, dans les pays occidentaux, les régimes alimentaires sont souvent riches en calories et pauvres en nutriments, ce qui entraîne une « faim insoupçonnée » ou des carences isolées en micronutriments[18]. Habituellement, on associe les carences en vitamine B12, en vitamine D, en acide folique et en fer à la MC; toutefois, les carences en d'autres vitamines et minéraux peuvent contribuer à l'apparition de symptômes et de complications graves[5]. Par exemple, chez les patients présentant des diarrhées abondantes ou une iléostomie accompagnée d'une élimination en grande quantité, il est important de contrôler les carences en zinc et en magnésium, car elles peuvent se traduire par une aggravation de la diarrhée, une faiblesse musculaire et un manque d'appétit [5,19]. Par ailleurs, chez les patients ayant des antécédents de résection iléale, il convient d'évaluer les taux de vitamines B1 et B12 et de folate afin d'éviter les complications neurologiques, la fatigue et les paresthésies[19]. Enfin, des carences en micronutriments peuvent découler de l'utilisation de médicaments spécifiques, par exemple la carence en vitamine B6 provoquée par l'utilisation d'isoniazide, la perte de vitamines liposolubles chez les patients sous cholestyramine, et la carence en folates chez les patients sous méthotrexate et sulfasalazine [5,19]. Même s'il existe un grand nombre d'études évaluant les carences en micronutriments chez les personnes atteintes de MII, deux articles de synthèse remarquables consacrés à l'identification et à la prise en charge des carences courantes et moins courantes chez les patients atteints de MII peuvent constituer une aide précieuse pour les soignants des MII[5,19].

Les concentrations en micronutriments sont habituellement mesurées dans le plasma ou le sérum et elles sont censées représenter les réserves totales de nutriments de l'organisme. Cependant, de récentes études cliniques ont démontré que de nombreux nutriments sont en fait des réactifs de la phase aiguë et que les concentrations sériques sont par conséquent influencées de manière significative par l'inflammation systémique. Chez les patients atteints de MII, cela peut se traduire par des examens erronés, ce qui complique la mise en place d'une supplémentation. Par conséquent, les chercheurs envisagent l'utilisation d'autres méthodes d'évaluation précise des concentrations en nutriments chez les patients présentant une inflammation systémique, notamment des analyses sur les cheveux, la sueur, voire les urines. Bien que ces techniques d'évaluation des micronutriments soient à l'heure actuelle uniquement utilisées dans le cadre de la recherche, les auteurs sont confiants quant à leur utilisation à l'avenir.

Évaluation de la sarcopénie

La sarcopénie, une perte de masse ou de force musculaire, est intimement liée à la malnutrition et est associée de manière indépendante aux complications de la maladie chez les patients atteints de MII. En tomodensitométrie (TDM) ou en imagerie par résonance magnétique (IRM), la sarcopénie est habituellement diagnostiquée à l'aide de la surface du psoas ou de l'ensemble de la surface du muscle squelettique au niveau de la troisième vertèbre lombaire (L3). Bien qu'il s'agisse de la norme de référence, compte tenu du coût d'une IRM ou d'une TDM, du temps nécessaire pour obtenir une image et de l'exposition potentielle aux rayonnements, l'imagerie en coupes transversales n'est pas utilisée de manière systématique dans la pratique clinique pour évaluer la sarcopénie. Par conséquent, des outils innovants de mesure de la masse et de la force musculaires à effectuer au chevet des patients ont été proposés, notamment l'évaluation de la force de préhension, la mesure de la circonférence du bras et l'impédancemétrie bioélectrique. Des études ont démontré que la force de préhension et la circonférence du bras sont

nettement plus faibles chez les patients atteints de MII évolutives ou non évolutives que chez les témoins en bonne santé et que ces mesures sont plus prédictives que l'IMC en ce qui concerne l'état nutritionnel des patients atteints de la MC[20]. Bien que ces outils permettent d'évaluer rapidement la santé musculaire, ils doivent encore être validés dans la population atteinte de MII et ne sont donc pas utilisés de manière systématique[21]. Dans la littérature gériatrique, l'échographie des muscles de la cuisse et des membres supérieurs a été proposée comme méthode précise de mesure de la masse musculaire au chevet du patient[22]. Les enseignements tirés des études réalisées en gériatrie comprennent l'importance de la mesure de la coupe transversale du muscle, et de l'angle de pennation, de l'échogénicité et de la longueur des fascicules[22]. Malheureusement, les valeurs normatives de ces mesures musculaires ne sont pas clairement définies, ce qui limite l'utilisation de ces techniques pour l'identification de la sarcopénie à l'heure actuelle. Même si l'albumine est habituellement associée à la malnutrition et à la sarcopénie, de nombreuses études ont démontré qu'un faible taux d'albumine peut être un marqueur de l'activité des MII (compte tenu de son rôle de réactif en phase aiguë) et qu'il est peu probable qu'il soit un marqueur fiable d'une masse ou d'une force musculaire faible [23,24]. De futures études évaluant la relation entre les taux d'albumine et de protéines totales et la sarcopénie, et identifiant de nouveaux marqueurs sériques associés à la sarcopénie seront utiles pour faire progresser la recherche dans ce domaine. Grâce à la découverte de ces méthodes d'évaluation musculaire faciles à utiliser, peu coûteuses et non invasives, ainsi que de valeurs normatives définies dans une population en bonne santé, on peut espérer que l'évaluation de la sarcopénie se généralisera à l'avenir chez les personnes atteintes de MII.

Conclusion et mise en œuvre pratique du dépistage et de l'évaluation nutritionnels pour les MII

Bien qu'il reste encore beaucoup à découvrir sur l'évaluation de la malnutrition chez les patients atteints de MII, il est important de présenter quelques lignes directrices pratiques utilisées pour les soins cliniques aujourd'hui. Tout d'abord, tous les patients atteints de MII doivent faire l'objet d'un dépistage de la malnutrition à l'aide de l'outil MUST ou SaskIBD-NR au moment du diagnostic, puis à intervalles réguliers[4,8]. Les patients présentant un risque modéré ou élevé de malnutrition doivent faire l'objet d'une évaluation plus approfondie (analyses des micronutriments et évaluation de la santé musculaire) et être orientés vers un diététicien agréé ayant de l'expérience dans la prise en charge des patients atteints de MII. Deuxièmement, tous les patients doivent être pesés à chaque visite à la clinique, car il s'agit d'un « paramètre vital » crucial pour évaluer le risque de malnutrition. Avec le passage à la télémédecine, il est important d'interroger les patients sur leur poids lorsqu'ils ne viennent pas en consultation à la clinique et de programmer des visites de routine en personne afin de connaître le poids objectif précis et d'établir une tendance longitudinale pour ces valeurs. Pour poser un diagnostic de malnutrition, la GLIM propose une stratégie globale qui comprend la malabsorption et la réduction de la consommation par voie orale, ainsi que des marqueurs de santé musculaire, en plus des mesures plus classiques de l'IMC et de la perte de poids involontaire. Toutefois, le patient peut remplir la version abrégée de l'ÉGS (contrairement à celui de la GLIM qui nécessite l'intervention d'un soignant), et ce questionnaire peut donc être un outil précieux pour l'identification de la malnutrition dans un contexte clinique où les soignants sont très sollicités. Enfin, indépendamment de l'activité de la maladie et du risque de malnutrition, il convient de mesurer les concentrations en micronutriments au moment du diagnostic et lors des visites de suivi de routine. Même si l'on observe généralement des carences en vitamine D, en vitamine B12 et en fer chez les patients atteints de MII, il est important de tenir également compte des carences en zinc, en vitamine B1, en vitamine A, en folate et en vitamine C[5]. En outre, il est essentiel d'interroger tous les patients atteints de MII sur un éventuel évitement de la consommation des aliments, sur leurs restrictions et habitudes alimentaires, car ces éléments permettent d'identifier les patients qui suivent un régime alimentaire très restrictif.

Conclusion :

Chez les patients atteints de MII, la malnutrition est une complication fréquente, associée à une évolution défavorable, indépendamment de l'activité de la maladie. Il est essentiel d'effectuer un dépistage approfondi de la malnutrition au moment du diagnostic, puis à intervalles réguliers à l'aide des outils de dépistage et de diagnostic disponibles chez tous les patients atteints de MII. Les évaluations des micronutriments et des habitudes alimentaires sont également cruciales pour identifier les personnes à risque de développer des MII et des complications liées à la nutrition.

Élément évalué		Points
IMC	> 20	0
	18,5 à 20	1
	< 18,5	2
Perte pondérale en % (3 mois)	< 5	0
	5 à10	2
	≥ 10	3
CRP (mg/L)	< 5	0
	5 à 50	2
	≥ 50	3

Tableau 1 : *l'outil MIRT (Malnutrition Inflammatory Risk Tool)*

Élément évalué		Score
Avez-vous eu des nausées, des vomissements, des diarrhées ou un manque d'appétit pendant plus de deux semaines?	Aucun symptôme	0
	1 ou 2 symptômes	1
	Plus de 3 symptômes	2
Au cours du dernier mois, avez-vous perdu du poids de manière involontaire?	Non	0
	Oui	2
	Pas certain(e)	1
Si vous avez répondu par OUI à la question (au cours du dernier mois, avez-vous perdu du poids de manière involontaire), combien de poids avez-vous perdu?	< 5 lbs	0
	5 à 10 lbs	1
	10 à 15 lbs	2
	Plus de 15 lbs	3
Avez-vous mal mangé en raison d'une diminution de l'appétit?	Non	0
	Oui	2
Avez-vous limité la consommation de certains aliments ou groupes d'aliments?	Non	0
	Oui	2

Tableau 2 : *l'outil SaskIBD-NR (Saskatchewan IBD Nutrition Risk)*

Correspondance :
Dre Maitreyi Raman
Courriel : Mkothand@ucalgary.ca

Divulgation de renseignements financiers :
Aucune

Références:

1. *Collaborators GBDIBD. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(1):17-30.*
2. *Forbes A, Escher J, Hebuterne X, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr. 2017;36(2):321-347.*
3. *Balestrieri P, Ribolsi M, Guarino MPL, Emerenziani S, Altomare A, Cicala M. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. Nutrients. 2020;12(2).*
4. *Gold SL, Rabinowitz LG, Manning L, et al. High Prevalence of Malnutrition and Micronutrient Deficiencies in Patients With Inflammatory Bowel Disease Early in Disease Course. Inflamm Bowel Dis. 2022.*
5. *Gold SL, Manning L, Kohler D, Ungaro R, Sands B, Raman M. Micronutrients and Their Role in Inflammatory Bowel Disease: Function, Assessment, Supplementation, and Impact on Clinical Outcomes Including Muscle Health. Inflamm Bowel Dis. 2022.*

6. *Jansen I, Prager M, Valentini L, Buning C. Inflammation-driven malnutrition: a new screening tool predicts outcome in Crohn's disease. Br J Nutr. 2016;116(6):1061-1067.*

7. *Takaoka A, Sasaki M, Nakanishi N, et al. Nutritional Screening and Clinical Outcome in Hospitalized Patients with Crohn's Disease. Ann Nutr Metab. 2017;71(3-4):266-272.*

8. *Lorian M. Taylor RD PhD TEM, Kamal Farhat BSc, Karen Kroeker, MD, Brendan Halloran, MD, Nusrat Shommu, Ankush Kumar MSc, Quinn Fitzgerald BSc, Leah Gramlich, MD, Juan G. Abraldes, MD, Puneeta Tandon, MD, and Maitreyi Raman, MD. Using Patient Completed ScreeningTools to Predict Risk of Malnutrition in Patients With Inflammatory Bowel Disease Crohn's & Colitis 360. 2021;3:1-7.*

9. *Csontos AA, Molnar A, Piri Z, Palfi E, Miheller P. Malnutrition risk questionnaire combined with body composition measurement in malnutrition screening in inflammatory bowel disease. Rev Esp Enferm Dig. 2017;109(1):26-32.*

10. *Haskey N, Pena-Sanchez JN, Jones JL, Fowler SA. Development of a screening tool to detect nutrition risk in patients with inflammatory bowel disease. Asia Pac J Clin Nutr. 2018;27(4):756-762.*

11. *Bamba S, Sasaki M, Takaoka A, et al. Sarcopenia is a predictive factor for intestinal resection in admitted patients with Crohn's disease. PLoS One. 2017;12(6):e0180036.*

12. *White JV, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2012;36(3):275-283.*

13. *Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr. 2017;36(1):49-64.*

14. *Duerksen DR, Laporte M, Jeejeebhoy K. Evaluation of Nutrition Status Using the Subjective Global Assessment: Malnutrition, Cachexia, and Sarcopenia. Nutr Clin Pract. 2021;36(5):942-956.*

15. *Flores A, Burstein E, Cipher DJ, Feagins LA. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: A Marker of Less Severe Disease. Dig Dis Sci. 2015;60(8):2436-2445.*

16. *Einav L, Hirsch A, Ron Y, et al. Risk Factors for Malnutrition among IBD Patients. Nutrients. 2021;13(11).*

17. *Cederholm T, Jensen GL, Correia M, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. 2019;38(1):1-9.*

18. *Lowe NM. The global challenge of hidden hunger: perspectives from the field. Proc Nutr Soc. 2021;80(3):283-289.*

19. *Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(10):1961-1981.*

20. *Lu ZL, Wang TR, Qiao YQ, et al. Handgrip Strength Index Predicts Nutritional Status as a Complement to Body Mass Index in Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2016;10(12):1395-1400.*

21. *De A, Kumari S, Kaur A, Singh A, Kalra N, Singh V. Hand-grip strength as a screening tool for sarcopenia in males with decompensated cirrhosis. Indian J Gastroenterol. 2022;41(3):284-291.*

22. *Perkisas S, Baudry S, Bauer J, et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: towards standardized measurements. Eur Geriatr Med. 2018;9(6):739-757.*

23. *Snyder CK, Lapidus JA, Cawthon PM, et al. Serum albumin in relation to change in muscle mass, muscle strength, and muscle power in older men. J Am Geriatr Soc. 2012;60(9):1663-1672.*

24. *Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2019;43(2):181-193.*

CANADIAN IBD TODAY

Connaissance cliniques, perspectives et prise en charge de la maladie

Parlez à un collègue de notre publication et partagez notre lien internet sur vos médias sociaux:

INSCRIVEZ-VOUS AUX FUTURS NUMÉROS NUMÉRIQUES OU IMPRIMÉS EN NOUS VISITANT AU : CANADIANIBDTODAY.COM

NOUS LANÇONS UN APPEL AUX AUTEURS! AVEZ-VOUS UN SUJET QUE VOUS AIMERIEZ LIRE EN 2023?

ÉCRIVEZ-NOUS, PARLEZ-NOUS, OU ENVOYEZ-NOUS UN ABRÉGÉ

INTÉRESSÉ PAR L'ENREGISTREMENT D'UN BALADO? NOUS VOULONS EXPLORER LES SUJETS AVEC VOUS!

ÉCRIVEZ-VOUS À : INFO@CATALYTICHEALTH.COM

VOL 1
NUMÉRO 1
2023