

VOL. 2
NUMÉRO 2
ÉTÉ
2024

ISSN 2817-4127 (Imprimé)
ISSN 2817-4135 (En ligne)

CANADIAN IBD TODAY

Connaissances cliniques, perspectives
et prise en charge de la maladie

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

Michael Stewart, M.D., FRCPC

**PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES
MALADIES INFLAMMATOIRES DE
L'INTESTIN CHEZ LES PERSONNES
ÂGÉES**

Farhad Peerani, M.D.

**LE RÔLE DE LA CHIRURGIE D'EMBLÉE
DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA
MALADIE DE CROHN ILÉALE**

Paulo Gustavo Kotze, M.D.

**COLITE ULCÉREUSE GRAVE ET AIGÜE :
EXAMEN DE LA PRISE EN CHARGE ET
DES NOUVEAUX TRAITEMENTS**

Natasha Klemm, M.D.

Yvette Leung, M.D.

**COMPLICATIONS OPHTALMIQUES
DES MALADIES INFLAMMATOIRES DE
L'INTESTIN**

Marie-Lyne Bélair, M.D., FRCSC

Evangelina Esposito, M.D., ChM

SOMMAIRE

5

LE RÔLE DE LA CHIRURGIE D'EMBLÉE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE CROHN ILÉALE

Paulo Gustavo Kotze, M.D.

10

COLITE ULCÉREUSE GRAVE ET AIGÜE : EXAMEN DE LA PRISE EN CHARGE ET DES NOUVEAUX TRAITEMENTS

Natasha Klemm, M.D.

Yvette Leung, M.D.

17

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

Michael Stewart, M.D., FRCPC

26

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

Farhad Peerani, M.D.

31

COMPLICATIONS OPHTALMIQUES DES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

Marie-Lyne Bélair, M.D., FRCSC

Evangelina Esposito, M.D., ChM

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://catalytichealth.com/cibdt/>

Les articles de Canadian IBD Today donnent droit à des crédits de la section 2 (autoapprentissage) du maintien du certificat. Pour connaître comment cette activité s'intègre dans le programme de Maintien du certificat (MDC) du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, veuillez visiter le site Web du Collège royal (royalcollege.ca/moc). Pour un soutien personnalisé, veuillez communiquer avec le Centre des services du Collège royal (1-800-461-9598) ou l'enseignant du développement professionnel continu (DPC) de votre région.

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

© Canadian IBD Today, 2024. Autorisé sous la licence CC BY-NC-ND 4.0

Pour en savoir plus sur nos politiques, veuillez visiter <https://catalytichealth.com/cibdt/>

COMITÉ DE RÉDACTION



TALAT BESSIOW, MDCM, M.Sc., FRCPC

Professeur agrégé de médecine, division de gastro-entérologie, Université McGill

Médecin titulaire, centre universitaire de santé McGill et hôpital général de Montréal

Vice-président, Consortium canadien de recherche en maladies inflammatoires de l'intestin

Rédacteur adjoint, Journal of the Canadian Association of Gastroenterology



CYNTHIA SEOW, MBBS (HONS), M.Sc., FRACP

Professeure de médecine, Division de gastro-entérologie et hépatologie, Université de Calgary

Rédactrice adjointe, 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 des Maladies inflammatoires de l'intestin de l'Hôpital d'Ottawa



REMO PANACCIONE, M.D., FRCPC

Professeur de médecine et Directeur de l'unité des maladies inflammatoires de l'intestin et Directeur de la recherche, Division de gastro-entérologie et hépatologie, Université de Calgary

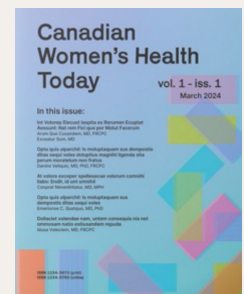
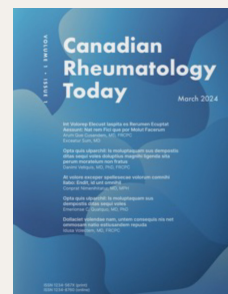
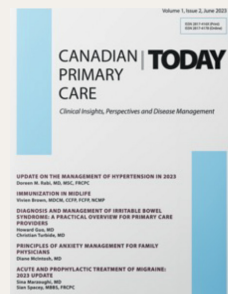
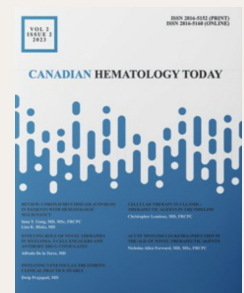
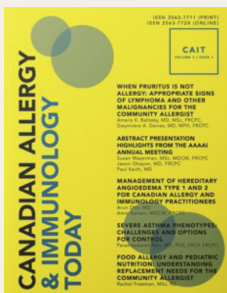
Doyen adjoint, Admissions MD, Université de Calgary

Chaire de Recherche en MII dotée de Crohn et Colite Canada, Maladie inflammatoire de l'intestin



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.



PAULO GUSTAVO KOTZE, M.D.

Paulo Gustavo Kotze est professeur associé principal de chirurgie à l'unité de chirurgie colorectale de l'hôpital universitaire Cajuru de l'Université catholique de Curitiba, Paraná, Brésil. Il a obtenu son diplôme de docteur en médecine à l'Université fédérale de Paraná en 1997 et a terminé sa formation en chirurgie générale à l'hôpital universitaire évangélique de Curitiba (2000). Il a également obtenu une bourse de perfectionnement en recherche en chirurgie colorectale à l'hôpital de l'université fédérale du Paraná (2002). D^r Kotze a accompli sa maîtrise en chirurgie à l'Université catholique en 2008 et a été nommé au poste de professeur adjoint de chirurgie à la faculté de médecine de cette même université en 2011. En 2015, il a obtenu son doctorat durant lequel il a étudié l'influence du traitement biologique sur les résultats chirurgicaux dans la maladie de Crohn à l'Université de Campinas, à São Paulo, au Brésil (UNICAMP) en 2015. D^r Kotze a également participé au programme de visiteurs-stagiaires spécialisés à l'unité des MII de l'Université de Calgary (Cumming school of medicine), au Canada, de 2017 à 2018. Il est actuellement professeur du programme de troisième cycle en sciences de la santé à l'Université catholique de Paraná. D^r Kotze est un chirurgien universitaire expérimenté dans les MII, auteur de trois livres, de plus de 200 articles à comité de lecture dans PubMed et de multiples chapitres de livres consacrés à la maladie de Crohn et à la colite ulcéreuse. Il s'intéresse particulièrement aux domaines de la chirurgie, aux traitements biologiques et à l'épidémiologie des MII. Il participe activement au comité de direction du groupe d'étude brésilien sur les MII (GEDIIB) et est actuellement corédacteur du Journal of Coloproctology (périodique de la société brésilienne des chirurgiens colorectaux), ainsi que membre du comité de rédaction international des journaux Lancet Gastroenterology and Hepatology, Journal of Crohn's and Colitis, Colorectal Disease, Intestinal Research, Therapeutic Advances in Gastroenterology, Techniques in Coloproctology, et British Journal of Surgery. Il occupe également une fonction d'examineur pour plusieurs revues internationales, notamment Gut, Alimentary Pharmacology and Therapeutics, Clinical Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterology. D^r Kotze a été membre du comité de S-ECCO (chirurgiens de l'ECCO) de 2015 à 2018 et membre de l'EduCOM (comité d'éducation) de l'ECCO, de 2018 à 2022. En 2020, il a été sélectionné comme membre actif à part entière de l'IOIBD (International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease). Il est également chercheur principal au Conseil national de la recherche du Brésil (CNPq).

Affiliations de l'auteur : Professeur, Programme de troisième cycle en sciences de la santé, Université catholique du Paraná (PUCPR), Curitiba, Brésil

LE RÔLE DE LA CHIRURGIE D'EMBLÉE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE CROHN ILÉALE

Introduction

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une inflammation transmurale qui peut toucher n'importe quelle partie du tractus gastrointestinal. Parmi les différents phénotypes de la MC, l'atteinte de la partie terminale de l'iléon, aussi désignée par MC iléale, pose des difficultés particulières de prise en charge en raison du risque de complications telles que les sténoses, les fistules et les abcès.¹ Alors que le traitement médical reste la pierre angulaire de la prise en charge de la MC, le rôle de la chirurgie, en particulier l'intervention chirurgicale d'emblée (résection précoce), a attiré de plus en plus l'attention au cours des dernières années.²

La décision de procéder à une intervention chirurgicale dès le début de la prise en charge de

la maladie, plutôt que de se fier uniquement au traitement médical, fait l'objet d'un débat continu dans le domaine. L'intervention chirurgicale d'emblée (avant les traitements médicaux innovants) peut apporter des bienfaits tels que la disparition rapide des symptômes, l'évitement d'un traitement immunosuppresseur à long terme et la prévention de la progression de la maladie. Toutefois, les préoccupations concernant la morbidité postopératoire et le risque de récurrence associés à l'intervention chirurgicale justifient une profonde réflexion.³

Des études récentes ont fourni de précieux renseignements sur l'efficacité et l'innocuité de la chirurgie d'emblée dans la MC iléale. L'étude PREDICT, menée par Agrawal et al, a démontré les résultats favorables d'une intervention chirurgicale précoce dans une cohorte de patients atteints de MC iléo-cæcale,

soulignant ainsi la possibilité d'améliorer les résultats cliniques et de réduire l'utilisation des soins de santé par rapport à une prise en charge médicale avec des agents anti-TNF (facteur de nécrose tumorale). Plus important encore, parmi les patients, environ la moitié n'a pas eu besoin de traitement médical après cinq ans de suivi, ce qui démontre la durabilité de la rémission induite par la chirurgie dans les stades précoces de la MC.⁴ L'étude marquante LIRIC (Laparoscopic Ileocecal Resection versus Conventional Medical Management for Patients with Luminal Crohn's Disease) a également évalué le rôle de la résection iléo-cæcale laparoscopique par rapport à l'utilisation de l'infliximab chez des patients atteints de MC iléo-cæcale localisée sans complication et a permis d'alimenter le débat sur l'intervention chirurgicale d'emblée dans cette population de patients.⁵ L'étude a démontré qu'après cinq ans de suivi, 48 % des patients prenant de l'infliximab avaient besoin d'une résection chirurgicale, ce qui donne à penser que le traitement médical ne prévient pas une résection chirurgicale chez tous les patients, mais peut différer la chirurgie chez beaucoup d'entre eux.⁶

Dans cet examen narratif, nous visons à évaluer d'un œil critique la documentation existante sur l'intervention chirurgicale d'emblée dans la MC iléale. Nous tentons également de clarifier l'approche optimale de la prise en charge chirurgicale des patients atteints de MC iléale et de fournir des lignes directrices pour la prise de décision clinique dans cette entité pathologique difficile. Enfin, nous discutons des approches chirurgicales utilisées dans le cadre de cette stratégie.

Justification d'une intervention chirurgicale plus précoce dans la maladie de Crohn touchant la partie terminale de l'iléon

Bien que le traitement médical demeure le pilier de la prise en charge de la MC luminale, les limitations des interventions pharmacologiques, notamment le risque d'effets indésirables et la survenue d'un état réfractaire au traitement, soulignent l'importance d'envisager une intervention chirurgicale dès le début de la maladie.⁷ Actuellement, les stratégies optimales faisant appel à des traitements innovants ne permettent la cicatrisation de la muqueuse que chez une proportion

limitée de patients. Par exemple, selon les données de l'étude CALM, la surveillance étroite et l'utilisation précoce de l'adalimumab n'ont permis la cicatrisation de la muqueuse que chez 48 % des patients.⁸ En l'absence de facteurs prédictifs de la réponse au traitement médical, la sélection des patients en vue d'un traitement innovant ou d'une résection chirurgicale découle d'une discussion approfondie avec les patients sur leurs objectifs et leurs attentes quant à l'évolution de leur maladie.

Une raison convaincante d'envisager une intervention chirurgicale précoce dans la MC luminale touchant la partie terminale de l'iléon est la possibilité de réduire la morbidité liée à la maladie et d'améliorer les résultats à long terme. Kotze et al ont mené une étude de cohorte rétrospective pour évaluer la morbidité postopératoire dans les interventions chirurgicales non urgentes de la MC et ont mis en relief le taux significativement plus faible de complications médicales et chirurgicales postopératoires chez les patients atteints de la maladie depuis moins de cinq ans.⁹ Les interventions chirurgicales effectuées cinq ans après le diagnostic ont été associées à un risque plus élevé de mise en place d'une stomie (RC : 3,203; IC à 95 % : 1,011 à 10,151; P = 0,048). Avellaneda et al ont en outre indiqué des résultats favorables après une intervention chirurgicale précoce qui a mené à une réduction de l'incidence des complications postopératoires chez les patients présentant un phénotype luminal par rapport aux patients présentant une maladie compliquée, avec sténose fibreuse et complications pénétrantes.¹⁰

Les progrès et les inconvénients potentiels de l'intervention chirurgicale d'emblée dans la MC iléale sont décrits dans le **Tableau 1**. Une intervention chirurgicale plus précoce offre l'avantage de traiter rapidement la pathologie sous-jacente et de réduire ainsi le risque de progression de la maladie et l'apparition de complications irréversibles telles qu'une sténose ou des complications pénétrantes. Une intervention chirurgicale précoce prévient les hospitalisations et les interventions effractives à répétition ainsi que l'utilisation à long terme de médicaments immunosuppresseurs, ce qui améliore la qualité de vie des patients et réduit l'utilisation des ressources de santé.¹¹ L'efficacité limitée des stratégies médicales optimisées, le taux réduit de

Intervention chirurgicale précoce dans la MC luminale localisée à la partie terminale de l'iléon	
Bienfaits	Inconvénients
• Rétablissement de la charge inflammatoire au niveau initial (aucune maladie résiduelle) • Rémission durable • Possibilité d'éviter les traitements innovants à long terme • Taux plus élevés de procédures minimalement effractives (laparoscopie, robotique) avec de faibles taux de conversion • Réduction des coûts directs et indirects	• Possibilité de complications postopératoires • Mise en place nécessaire de stomies en cas de complications spécifiques telles que des fuites et des obstructions anastomotiques • Image corporelle et esthétique

Tableau 1. Bienfaits et inconvénients potentiels de la chirurgie d'emblée dans la MC luminale touchant la partie terminale de l'iléon; avec l'aimable autorisation de Paulo Gustavo Kotze, M.D.

morbidité de la chirurgie dans le phénotype luminal et la possibilité d'une maîtrise complète de la maladie sans médicaments entrent donc dans la logique des avantages potentiels d'une résection chirurgicale précoce dans la MC luminale localisée à la partie terminale de l'iléon.

Données disponibles à l'appui d'une intervention chirurgicale plus précoce

L'étude LIRIC, menée par Ponsien et al, a comparé l'efficacité de la résection iléo-cæcale laparoscopique avec la prise en charge médicale classique chez des patients atteints de MC luminale.⁵ Sur les 143 patients participant à l'étude LIRIC, 134 (94 %), dont 69 dans le groupe ayant subi la résection et 65 dans le groupe traité par infliximab, ont été évalués à long terme et les données ont fait l'objet d'une publication.⁶ Le suivi médian était de 63,5 mois (écart interquartile : 39,0 à 94,5). Parmi les patients ayant subi la chirurgie, 18 (26 %) des 69 patients ont commencé un traitement par anti-TNF et aucun n'a eu besoin d'une seconde résection. Au total, 29 (42 %) patients du groupe ayant subi la résection n'ont pas eu besoin de médicaments supplémentaires pour la MC, mais 14 (48 %) de ces patients ont reçu un traitement prophylactique par immunomodulateurs. Dans le groupe sous infliximab, 31 (48 %) des 65 patients ont subi une résection en raison de la MC, et le traitement par anti-TNF a été maintenu, changé ou intensifié chez les 34 autres patients. Ces résultats placent la résection laparoscopique précoce au rang de traitement efficace et durable chez les patients présentant une MC iléale limitée.

L'étude PREDICT, menée par Agrawal et al, a évalué de manière prospective les résultats d'une intervention chirurgicale précoce par rapport à l'utilisation d'agents anti-TNF chez des patients danois atteints de MC. L'intervention a été pratiquée en tant que traitement primaire un an après le diagnostic.⁴ Au total, 1 279 patients participaient à l'étude. Parmi eux, 45,4 % ont subi une résection iléo-colique et 54,6 % ont reçu des agents anti-TNF. Le paramètre composite (défini par au moins un des critères suivants : MC

périanales, besoin de stéroïdes, hospitalisations ou nouvelle résection) a été atteint chez 273 patients (taux d'incidence, 110/1 000 années-personnes) dans la cohorte ayant subi l'intervention chirurgicale et chez 318 patients (taux d'incidence, 202/1 000 années-personnes) ayant reçu des agents anti-TNF. Le risque lié au paramètre composite était 33 % plus faible avec l'intervention chirurgicale qu'avec les agents anti-TNF (rapport des risques ajusté, 0,67; intervalle de confiance à 95 %, 0,54 à 0,83). La chirurgie a été associée à un risque réduit du besoin de stéroïdes et d'une intervention chirurgicale (supplémentaires) en raison de la MC. La proportion de patients ne prenant aucun traitement médical cinq ans après l'intervention chirurgicale était de 49,7 %, ce qui démontre l'effet durable de la chirurgie pratiquée en tant que traitement primaire, avec une maîtrise constante de la maladie au fil du temps.

Le consortium de l'étude SURGICROHN-LATAM a décrit la morbidité postopératoire à la suite de résections iléo-cæcales après avoir comparé les résultats des patients ayant subi une résection plus précoce (phénotype luminal) avec ceux des patients atteints d'une maladie compliquée (phénotype sténotique ou pénétrant).¹⁰ Au total, 337 patients ont été inclus dans l'analyse, dont 60 (17,80 %) dans le phénotype luminal. Les patients présentant une maladie compliquée avaient un besoin accru d'intervention chirurgicale urgente (26,71 p/r à 15 %, P = 0,056), requéraient un temps opératoire plus long (164,25 p/r à 90,53 minutes, P < 0,01), et présentaient des taux plus faibles d'anastomose primaire (90,23 p/r à 100 %, P = 0,012), une incidence plus élevée de complications postopératoires globales (33,21 p/r à 16,67 %, P = 0,013), un nombre plus élevé de nouvelles interventions (13,36 p/r à 3,33 %, P = 0,026), des taux plus élevés de fuites anastomotiques majeures et de plus longs séjours à l'hôpital. Ces résultats démontrent le taux réduit de morbidité associé à l'intervention chirurgicale dans la MC luminale par rapport à la maladie compliquée, ce qui place la chirurgie au rang de procédure plus sûre si elle est pratiquée par un spécialiste avant la progression de la maladie. Les

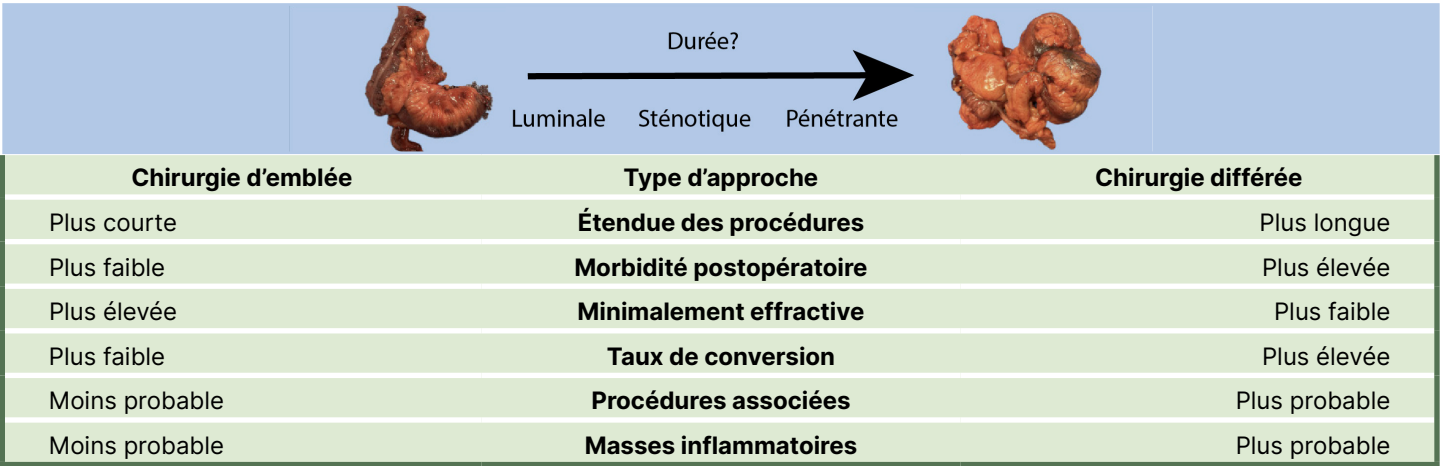


Figure 1. Caractéristiques chirurgicales de la chirurgie d'emblée (plus précoce) par rapport aux interventions tardives dans la MC l'iléale; avec l'aimable autorisation de Paulo Gustavo Kotze, M.D.

taux accrus de complications chez les patients dont l'intervention chirurgicale avait été reportée sont probablement liés à un état nutritionnel inadéquat, à l'utilisation de stéroïdes, à des masses inflammatoires plus importantes et à des difficultés peropératoires dues à l'étendue de la maladie. La **Figure 1** compare de façon détaillée les diverses variables entre la chirurgie d'emblée et les interventions tardives.

Options chirurgicales pour la chirurgie d'emblée dans la maladie de Crohn iléale

Dans le phénotype luminal, les interventions minimalement effractives par laparoscopie multitrocart, monotrocart ou par plateformes robotiques représentent le pilier de l'approche chirurgicale.¹² Le besoin de passer à une chirurgie ouverte est réduit en raison de l'anatomie préservée de la maladie, en l'absence de masses inflammatoires ou de complications pénétrantes.

Dans la plupart des centres du monde entier, la laparoscopie multitrocart est la méthode privilégiée pour pratiquer les résections iléo-cæcales.¹³ Généralement, quatre trocars sont mis en place avant la résection pour libérer la partie terminale de l'iléon, le cæcum et le côlon transverse proximal des structures rétropéritonéales et de l'épiploon. Les vaisseaux iléo-coliques sont ligaturés et la résection peut être effectuée. L'anastomose peut être pratiquée par voie intracorporelle (à l'aide d'agrafeuses endoscopiques et d'une incision de Pfannenstiel pour le prélèvement), ou par voie extracorporelle (à l'aide de petites incisions sur la ligne médiane pour le prélèvement et d'agrafeuses linéaires classiques pour la réalisation de l'anastomose). Par rapport à une intervention chirurgicale ouverte classique, les procédures laparoscopiques minimisent le traumatisme chirurgical, réduisent la douleur postopératoire et accélèrent le rétablissement. Les patients qui subissent une intervention chirurgicale laparoscopique restent moins longtemps à l'hôpital et reprennent plus rapidement leurs activités normales, ce qui accroît leur satisfaction et améliore leur qualité de vie. Dans la mesure où elle permet d'éviter les grandes incisions abdominales et de minimiser la manipulation des tissus, la laparoscopie réduit le risque de complications des plaies, d'infections du site chirurgical et de hernies incisionnelles. De plus, l'approche laparoscopique réduit les pertes de sang peropératoires et l'iléus postopératoire, ce qui contribue à une phase postopératoire plus confortable et à un rétablissement plus rapide.

Les données probantes à l'appui de l'intervention chirurgicale monotrocart pour la résection iléo-cæcale dans la MC continuent de s'accumuler et de démontrer sa faisabilité, sa sécurité et ses avantages potentiels par rapport à la laparoscopie multitrocart classique.^{14,15} Des études menées récemment ont montré que l'intervention laparoscopique monotrocart offre des résultats chirurgicaux comparables à ceux de la laparoscopie multitrocart tout en apportant des

bienfaits supplémentaires tels qu'une réduction de la douleur postopératoire, des séjours plus courts à l'hôpital et de meilleurs résultats esthétiques. Les patients qui subissent des résections par la méthode monotrocart ont besoin de doses plus faibles d'analgésiques que les patients subissant une laparoscopie multitrocart, et ceci fait ressortir la possibilité d'un meilleur rétablissement postopératoire grâce à l'intervention monotrocart. De plus, l'intervention monotrocart offre l'avantage d'une incision unique et moins visible. L'esthétique est donc meilleure ainsi que la satisfaction des patients, ce qui peut être particulièrement pertinent pour les patients plus jeunes ou ceux chez qui l'esthétique est un élément important.

La chirurgie robotique représente une option prometteuse pour les résections iléo-cæcales dans la MC et offre plusieurs avantages potentiels par rapport aux approches laparoscopiques traditionnelles. Des études ayant évalué l'utilisation de la chirurgie robotique dans la MC ont démontré sa faisabilité, sa sécurité et son efficacité pour atteindre les objectifs chirurgicaux.¹⁵ Les plateformes robotiques favorisent la dextérité des chirurgiens, leur précision et leur offrent une meilleure visualisation tridimensionnelle qui leur permet d'effectuer méticuleusement la dissection et la suture dans des espaces anatomiques limités. Cela peut être particulièrement avantageux dans les cas complexes de MC présentant des adhérences denses, des fistules ou une atteinte des structures adjacentes, lorsqu'une manipulation précise des tissus est essentielle pour minimiser les complications peropératoires et obtenir des résultats optimaux. Des données récentes suggèrent que la résection iléo-cæcale robotique dans la MC peut mener à de meilleurs résultats à court terme par rapport aux techniques laparoscopiques classiques.¹⁶ Des études ont fait état de temps opératoires plus courts, de pertes de sang moindres et de taux plus faibles de conversion à la chirurgie ouverte grâce aux approches robotiques. La chirurgie robotique offre également la possibilité d'un rétablissement postopératoire plus rapide, de séjours plus courts à l'hôpital et d'une réduction de la douleur postopératoire par rapport à la laparoscopie traditionnelle. Ces résultats soulignent les avantages potentiels de la chirurgie robotique pour optimiser les résultats périopératoires et favoriser le rétablissement des patients après une résection iléo-cæcale due à la MC.

Commentaire personnel sur le rôle de la chirurgie d'emblée dans la maladie de Crohn iléale

L'article original de Burrill Crohn, publié en 1932, portait sur une première série de cas comprenant 14 patients, qui tous avaient subi une résection iléo-cæcale dans le cadre du traitement de leur maladie.¹⁷ Actuellement, plus de 90 ans après cette première description, les données disponibles suggèrent qu'en cas de MC localisée à la partie terminale de l'iléon, la

résection chirurgicale joue toujours un rôle important dans la prise en charge multidisciplinaire.

Il est clair que les interventions chirurgicales pratiquées dans des centres tertiaires par des chirurgiens expérimentés, avec une approche minimalement effractive, sont sûres et associées à des taux réduits de complications postopératoires. Par conséquent, il est important d'en discuter au moins de l'option chirurgicale avec les patients au même titre que les traitements médicaux innovants, afin de souligner les avantages et les inconvénients potentiels de chaque stratégie. L'innocuité des traitements médicaux reste cependant un élément important dans la prise de décision. De plus, dans la vie quotidienne moderne où les jeunes gens préfèrent passer du temps à travailler ou à s'amuser plutôt que de se rendre dans des cliniques pour subir une perfusion, le côté pratique de la chirurgie, qui offre la possibilité d'éviter un traitement médical durant un certain temps, peut représenter une option privilégiée pour certains patients. Il est également extrêmement important de souligner que, malgré le risque réduit de fuite anastomotique (environ 3,5 %), cette complication peut survenir et entraîner le besoin d'une iléostomie temporaire susceptible d'affecter la qualité de vie des patients. Un autre point dont il faut discuter dans le cadre de la prise de décision partagée est que la chirurgie d'emblée n'évite pas le besoin d'une surveillance étroite et continue par des analyses de biomarqueurs, des examens d'imagerie et d'endoscopie visant à une détection précoce d'une récurrence, où un traitement médical sera essentiel.

Dans le cadre d'une discussion sur la stratégie thérapeutique multidisciplinaire idéale pour la MC luminale touchant la partie terminale de l'iléon, la chirurgie d'emblée joue donc un rôle important en tant qu'option sûre et durable, si elle est pratiquée par des chirurgiens expérimentés dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MII). La difficulté actuelle dans la pratique clinique est le manque de biomarqueurs validés permettant de prédire la réponse à un traitement médical. Si il était possible de prédire exactement quels patients ont moins de probabilités de répondre à un traitement médical optimisé et les orienter directement vers la chirurgie d'emblée, cela pourrait représenter un algorithme plus fiable pour éviter le sous-traitement médical et le surtraitement chirurgical. Bien qu'une stratégie axée sur les biomarqueurs fasse encore défaut, des discussions multidisciplinaires personnalisées entre cliniciens, notamment des gastroentérologues, des chirurgiens spécialisés dans les MII, et les patients ainsi que leur famille, représentent la meilleure approche du traitement de la MC luminale touchant la partie terminale de l'iléon à l'heure actuelle.

Coordonnées :

Dr Paulo Kotze
Courriel : pgkotze@hotmail.com

Divulgence de renseignements financiers :

Honoraires de consultant ou de conférencier : Abbvie, Celltrion, Janssen, Pfizer et Takeda; **Subventions scientifiques :** Pfizer, Takeda

Références :

1. Roda G, Chien Ng S, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2020 Dec 1;6(1).
2. Yamamoto T, Lightner AL, Spinelli A, et al. Perioperative management of ileocecal Crohn's disease in the current era. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Sep 1 [cited 2024 May 27];14(9):843-55.
3. Avellaneda N, Kotze PG. Author's reply: "Early surgery for Crohn's disease-An appeal for a reassessment of biologics." *Dig Liver Dis.* 2023 Dec 1;55(12):1777-8.
4. Agrawal M, Ebert AC, Poulsen G, et al. Early ileocecal resection for Crohn's disease is associated with improved long-term outcomes compared with anti-tumor necrosis factor therapy: a population-based cohort study. *Gastroenterol.* 2023 Oct 1;165(4):976-985.e3.
5. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, A, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Nov 1;2(11):785-92.
6. Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIRIC trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Oct 1;5(10):900-7.
7. Vieujean S, Kotze PG, Netter P, et al. Stemming the tide with ileocecal Crohn's disease: when is pharmacotherapy enough? *Expert Opin Pharmacother.* 2023;24(14):1595-607.
8. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Dec 23;390(10114):2779-89.
9. Kotze PG, Magro DO, Martinez CAR, et al. Long Time from Diagnosis to Surgery May Increase Postoperative Complication Rates in Elective CD Intestinal Resections: An Observational Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2018 Apr 23;2018:4703281.
10. Avellaneda N, Coy CSR, Fillmann HS, et al. Earlier surgery is associated to reduced postoperative morbidity in ileocaecal Crohn's disease: Results from SURGICROHN - LATAM study. *Dig Liver Dis.* 2023 May 1;55(5):589-94.
11. Maruyama BY, Ma C, Panaccione R, Kotze PG. Early Laparoscopic ileal resection for localized ileocecal Crohn's disease: hard sell or a revolutionary new norm? *Inflamm Intest Dis.* 2021 Jan 19;7(1):13-20.
12. Avellaneda N, Maroli A, Tottrup A, et al. Short and long-term outcomes of surgery for inflammatory (uncomplicated) ileocecal Crohn's disease: Multicentric retrospective analysis of 211 patients. *Dig Liver Dis.* 2024 May 1;56(5):730-6.
13. Maggiori L, Panis Y. Laparoscopy in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(1):183-94.
14. Bhattacharya P, Hussain MI, Zaman S, et al. Single-incision versus multi-port laparoscopic ileocolic resections for Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Minim Access Surg.* 2023 Oct 1;19(4):518-28.
15. Gardenbroek TJ, Verlaan T, Tanis PJ, et al. Single-port versus multiport laparoscopic ileocecal resection for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2013 Nov 1;7(10):e443-8.
16. Zaman S, Mohamedahmed AYY, Abdelrahman W, et al. Minimally invasive surgery for Inflammatory Bowel Disease: a systematic review and meta-analysis of robotic versus laparoscopic surgical techniques. *J Crohns Colitis.* 2024 Mar 11; epub ahead of print.
17. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. *JAMA.* 1984 Jan 6;251(1):73-9.

NATASHA KLEMM, M.D.



D^{re} Klemm accomplit sa cinquième année de résidence en gastro-entérologie à l'Université de la Colombie-Britannique. Elle a terminé ses études de médecine à l'Université du Manitoba en 2019 et son programme de résidence en médecine interne à l'Université de la Colombie-Britannique en 2022. Au cours de sa formation, elle a publié des articles ayant trait à divers sujets de gastro-entérologie. Elle s'intéresse tout particulièrement aux maladies inflammatoires de l'intestin et, au terme de son programme de résidence, elle accomplira une surspécialisation en MII au Beth Israel Deaconess Medical Center de Boston.

Affiliations de l'auteur : Division de gastro-entérologie, département de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique).

YVETTE LEUNG, M.D.



D^{re} Yvette Leung est diplômée de l'école de médecine Cumming de l'Université de Calgary et a accompli son programme de résidence en médecine interne à l'Université de la Colombie-Britannique. Elle a ensuite effectué une spécialisation en gastro-entérologie à l'Université de Calgary et une surspécialisation en MII à l'Université de Chicago. Elle a commencé sa carrière en tant qu'enseignante clinique à la clinique des MII de l'Université de Calgary, puis a rejoint en 2016 le Centre des MII de Vancouver en Colombie-Britannique. Elle dirige la clinique des MII et de la grossesse et est une chercheuse active dans le cadre d'études cliniques. En dehors de son travail, elle profite du grand air de la Côte-Nord avec son époux et ses deux enfants.

Affiliations de l'auteur : Division de gastro-entérologie, département de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique).

COLITE ULCÉREUSE GRAVE ET AIGÜË : EXAMEN DE LA PRISE EN CHARGE ET DES NOUVEAUX TRAITEMENTS

Principaux points à retenir :

- La colite ulcéreuse grave aiguë (CUGA) présente un risque considérable de colectomie et de complications. Par conséquent, les décisions concernant le traitement médical ou chirurgical doivent être prises dès le début de l'hospitalisation afin de minimiser la morbidité.
- Selon les dernières données, les inhibiteurs de JAK seraient une nouvelle possibilité de traitement de la CUGA.
- Il manque encore de données dans un contexte contrôlé et à répartition aléatoire pour bien comprendre le moment optimal et la séquence des traitements innovants de la CUGA.

Introduction

La colite ulcéreuse grave aiguë (CUGA) est une urgence médicale, accompagnée d'un taux de mortalité global de 1 %.¹ Les patients atteints de colite ulcéreuse présentent un taux d'exacerbations graves de 20 à 25 % nécessitant une hospitalisation pour un traitement médical urgent, voire chirurgical.²⁻⁴ Le taux de nouvelle hospitalisation pour CUGA est de

34,4 % et celle-ci se produit généralement dans les 24 mois suivant la première admission.⁵ Le traitement requiert une approche multidisciplinaire centrée sur le patient qui comprend la gastro-entérologie, la chirurgie colorectale et le soutien nutritionnel afin de minimiser les complications de la maladie, les effets indésirables du traitement et les coûts des soins de santé.⁶ Les cliniciens et les patients disposent d'un nombre croissant d'options de traitement et doivent tenir

compte de problèmes d'innocuité supplémentaires. Nous examinons l'approche actuelle de la prise en charge et résumons les nouvelles données sur l'utilisation de nouveaux agents pour traiter la CUGA.

Prise en charge initiale :

La CUGA est largement définie par les critères de Truelove et Witts (Tableau 1), qui requièrent au moins six selles, et au moins un marqueur de maladie systémique.⁴ Le nombre de marqueurs positifs est en corrélation avec le risque de colectomie.⁷ D'autres critères moins souvent utilisés comprennent la classification Mayo modifiée et la classification de Montréal.² Une étude menée récemment par Adams et al. a validé des valeurs seuils de la protéine c-réactive (CRP) ≥ 100 mg/L, de l'albumine ≤ 25 g/L, et de l'indice endoscopique de gravité de la colite ulcéreuse (UCEIS) ≥ 4 comme étant les facteurs prédictifs de non-réponse aux stéroïdes.⁸ Les patients atteints de CUGA nécessitent une hospitalisation et une évaluation approfondie pour définir les facteurs déclenchants, tels que l'utilisation d'AINS et les complications de la maladie. L'examen physique permet d'évaluer l'état nutritionnel et de dépister les signes d'un abdomen en phase aiguë. Les examens initiaux comprennent une formule sanguine complète (FSC), un bilan des taux électrolytiques, un bilan hépatique, une mesure du taux d'albumine, du taux de CRP et des analyses des selles pour déterminer les infections coexistantes, dont les entéropathogènes de type Clostridioides difficile (*C. difficile*). Une radiographie abdominale permet d'établir une dilatation intestinale de référence et de détecter l'air libre causé par une perforation. La réalisation d'une tomodensitométrie ne doit être demandée qu'occasionnellement afin de minimiser l'exposition cumulative aux rayonnements dans une cohorte majoritairement jeune. Dans les 72 heures, et idéalement dans les 24 heures, une sigmoïdoscopie souple sans préparation est effectuée afin d'évaluer le degré d'inflammation de la muqueuse et d'obtenir un nombre suffisant de biopsies des zones gravement touchées en vue de la détection du cytomégalo virus (CMV). L'insufflation doit être minimale pour limiter le risque de perforation et prévenir l'aggravation des symptômes. Un diagnostic prébiologique est entrepris, dont un test cutané de la tuberculose ou des tests de libération d'interféron gamma (IGRA), une radiographie thoracique et des analyses sérologiques pour détecter une hépatite B.

La prise en charge initiale implique une réanimation liquidienne et une alimentation à base de liquides clairs ou une alimentation entérale pauvre en résidus. L'alimentation entérale est privilégiée; toutefois, une nutrition parentérale peut être nécessaire chez les patients gravement malnutris. Pour induire une rémission, les patients reçoivent 60 mg/jour de méthylprednisolone en doses fractionnées; des doses plus élevées ne sont pas corrélées à un taux de colectomie plus faible.² Selon les données récentes,

l'instauration immédiate d'un traitement innovant, évitant potentiellement les corticostéroïdes, peut être raisonnable chez les patients exposés à un risque élevé d'échec du traitement par corticostéroïdes.⁸ Une consultation chirurgicale précoce est suggérée afin de discuter de la réalisation d'une colectomie comme traitement de première intention et de secours.^{9,10} Une prophylaxie de la thrombo-embolie veineuse (TEV) est nécessaire en raison du risque important de TEV par rapport à la population générale.^{2,9,10}

La réponse au traitement est évaluée quotidiennement à l'aide d'un graphique des selles, d'un examen physique, de la formule sanguine complète et du taux de CRP. Toute aggravation clinique, y compris une distension abdominale, justifie une radiographie abdominale urgente afin d'évaluer les complications, notamment la présence d'un mégacôlon et d'une perforation. Un niveau élevé de suspicion clinique et une surveillance étroite sont indispensables, car les corticostéroïdes peuvent masquer l'intensité de la douleur abdominale.

Remarque particulière sur les opiacés :

L'utilisation d'opiacés chez les patients hospitalisés atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (MII) n'améliore pas les scores de douleur et est associée à un risque accru d'infections, d'obstructions intestinales, de perforations et de mortalité.¹¹ Il est préoccupant de constater que des doses d'opiacés similaires à celles des utilisateurs réguliers de ces produits sont souvent prescrites aux patients atteints de MII n'en ayant jamais pris et qu'ils sortent souvent de l'hôpital avec de nouvelles prescriptions d'opiacés.¹¹ Les meilleures pratiques comprennent la prescription d'analgésiques avec de l'acétaminophène et l'évitement des opiacés autant que possible. Une consultation dans un service de traitement de la douleur est recommandée en cas de besoins accrus en analgésiques.

Réponse aux corticostéroïdes

Le troisième jour de l'admission, le risque des patients est stratifié selon les critères d'Oxford : les patients ayant plus de huit selles par jour, ou plus de trois selles par jour et un taux de CRP supérieur à 45 mg/L sont probablement réfractaires aux corticostéroïdes et présentent un taux de colectomie de 85 %.³ Un tiers des patients ne répondent pas aux corticostéroïdes et nécessitent un traitement médical ou une intervention chirurgicale de secours.³ Les facteurs prédictifs d'un profil réfractaire aux corticostéroïdes sont un taux d'albumine inférieur à 30 g/L, un taux de CRP supérieur à 30 mg/L et les signes endoscopiques de gravité.⁷ Un modèle de prédiction du risque validé récemment, qui incorpore des taux de CRP ≥ 100 mg/L (1 point), d'albumine ≤ 25 g/L (1 point) et un score UCEIS ≥ 4 (1 point) et UCEIS ≥ 7 (2 points), s'est avéré précis pour prédire la non-réponse aux CS.⁸ Des outils de ce type peuvent

contribuer à l'identification précoce des patients qui ont besoin d'un traitement de secours.

Les patients qui répondent aux corticostéroïdes reçoivent un traitement par méthylprednisolone durant trois à cinq jours avant de passer à une dose de prednisone orale de 40 à 60 mg/jour. Le traitement d'entretien est généralement commencé dans les deux semaines suivant le congé de l'hôpital, avec une réduction progressive des corticostéroïdes.² Bien que les patients qui répondent aux corticostéroïdes présentent des taux de colectomie plus faibles, les taux de nouvelle hospitalisation sont similaires à ceux des patients réfractaires aux corticostéroïdes.⁵

Traitement médical de secours

Infliximab

L'infliximab (IFX) est un agent anti-facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) et un traitement de secours établi pour les CUGA réfractaires aux corticostéroïdes. Le taux de colectomie à court terme chez les patients recevant de l'IFX à une dose de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 est de 29 % par rapport à 67 % chez ceux recevant le placebo.¹² La CUGA est associée à des pertes importantes d'IFX dans les selles et des stratégies posologiques accélérées ont été évaluées. Les stratégies comprennent une dose initiale de 10 mg/kg d'IFX ou des perfusions administrées à intervalles plus courts.¹³ Une méta-analyse récente n'a pas trouvé de différence significative dans les taux de colectomie à court ou à long terme entre les groupes recevant le traitement accéléré et le traitement standard, bien qu'une analyse de sous-groupe ait montré une tendance à des taux de colectomie plus faibles avec l'IFX à une dose de 10 mg/kg à 3, 12 et 24 mois de suivi.¹³ Ainsi, les lignes directrices actuelles ne font pas de recommandations sur le schéma posologique accéléré de l'IFX.⁹ D'un point de vue pragmatique, un schéma posologique accéléré d'IFX peut être nécessaire pour certains patients. Si une intervention chirurgicale est requise malgré le traitement de secours par IFX, des données récentes n'ont pas montré de différence significative en ce qui concerne les complications infectieuses ou chirurgicales, les réinterventions, les réadmissions ou la mortalité.¹³

Cyclosporine

La ciclosporine (CsA) est un inhibiteur de la calcineurine qui est initialement devenu un traitement de secours fondamental après que Lichtiger et al. aient rapporté une réponse clinique significative avec la CsA administrée par voie intraveineuse à une dose de 4 mg/kg par rapport au placebo dans la colite ulcéreuse (CU) grave réfractaire aux corticostéroïdes.¹⁴ Des taux de réponse similaires ont été observés avec la CsA à une dose de 2 mg/kg par voie intraveineuse (IV) par rapport à la CsA à une dose de 4 mg/kg IV.^{9,10,15} Une méta-analyse, qui incluait les études CYSIF et

CONSTRUCT, a comparé la CsA (2 mg/kg IV) à l'IFX (5 mg/kg) en tant que traitement de secours de la CUGA. Dans une analyse de sous-groupe d'études contrôlées à répartition aléatoire (ECRA), les taux regroupés de réponse au traitement n'étaient pas significativement différents entre les traitements en ce qui concerne la réponse à court terme (IFX : 43,8 % p/r à CsA : 41,7 %), la réponse à 3 mois (IFX : 26,6 % p/r à CsA : 26,4 %), les taux de colectomie à 12 mois, et les effets indésirables.¹⁶ Toutefois, dans l'analyse de sous-groupe d'études sans répartition aléatoire, l'IFX était favorisé par rapport à la CsA quant à la réponse au traitement à court terme (74,8 % p/r à 55,4 % respectivement) et au taux de colectomie à 12 mois (20,7 % p/r à 36,8 %, respectivement).¹⁶ Les effets indésirables comprennent les infections, l'hypertension, l'insuffisance rénale, les convulsions et les tumeurs malignes, qui nécessitent une surveillance étroite.¹⁶ En raison de son profil d'innocuité et de la nécessité d'ajuster la dose, la CsA est moins souvent utilisée que l'IFX dans la prise en charge de la CUGA.¹⁷ Après une réponse à la CsA, les patients sont généralement maintenus sous thiopurines; toutefois, de nouvelles données suggèrent le védolizumab et l'ustékinumab comme traitements d'entretien de la CUGA.¹⁸

Tacrolimus

Le tacrolimus est un inhibiteur de la calcineurine dont il a été démontré qu'il améliorait les résultats cliniques chez les patients atteints de CU réfractaire aux stéroïdes. Toutefois, les résultats à long terme du tacrolimus sont pires que ceux de l'IFX dans la CU réfractaire aux corticostéroïdes.¹⁸ Il existe peu de données sur son utilisation comme traitement de secours dans la CUGA. Une étude de cohorte récente sur la CUGA a rapporté des taux plus élevés de colectomie à court terme, d'abandon du traitement et de nouvelles hospitalisations avec le traitement par tacrolimus par rapport à l'IFX.¹⁹ Le tacrolimus n'est actuellement pas recommandé dans les lignes directrices thérapeutiques.^{9,10}

Tofacitinib

Le tofacitinib est une petite molécule administrée par voie orale qui cible sélectivement la signalisation de la Janus kinase (JAK) 1-3. Le tofacitinib suscite un intérêt croissant et est de plus en plus utilisé dans la CUGA étant donné son début d'action rapide, en particulier chez les patients exposés à l'IFX. Un examen systématique de 148 cas de CUGA, dont ceux de l'étude GETAID, a évalué le tofacitinib comme traitement de secours chez les patients exposés à l'IFX ou comme traitement séquentiel après l'échec du traitement de secours par IFX ou CsA. Les doses d'induction de tofacitinib étaient de 10 mg deux fois par jour ou trois fois par jour, et les taux regroupés de survie sans colectomie à 30, 90 et 180 jours étaient de 85 %, 86 % et 69 %, respectivement.²⁰ Lors du suivi, les taux de rémission clinique et endoscopique étaient respectivement de 35 à 69 % et de 55 %.²⁰

Une étude observationnelle monocentrique a suggéré qu'un traitement de courte durée par tofacitinib à une dose de 10 mg 3 f.p.j. suivie de tofacitinib à une dose de 10 mg PO 2 f.p.j. pourrait être plus efficace que le tofacitinib à une dose de 10 mg PO 2 f.p.j.²¹ Les préoccupations antérieures concernant le risque de TEV, de tumeurs malignes et d'événements cardiovasculaires n'ont pas été observées dans les données d'innocuité à long terme en situation réelle.²² À l'exception d'un risque accru de zona, les taux d'effets indésirables sont similaires à ceux des autres traitements de la CU.²²

Upadacitinib

L'upadacitinib est un nouvel inhibiteur sélectif de JAK-1 montrant un début d'action rapide et une efficacité clinique chez les patients atteints de CU ayant déjà reçu des produits biologiques et du tofacitinib.²³ Bien que les données soient limitées à des rapports de cas et à de petites études, l'utilisation de l'upadacitinib chez les patients atteints de CUGA exposés aux anti-TNF est prometteuse.^{24,25} Dans une étude incluant six patients ayant déjà été exposés à l'IFX et atteints de CUGA réfractaire aux corticostéroïdes, l'upadacitinib a été administré comme traitement de secours à une dose quotidienne orale de 45 mg.²⁶ Au septième jour, tous les patients ont montré une réponse clinique et à la semaine 16, cinq patients n'avaient pas subi de colectomie.²⁶ D'autres études sont nécessaires avant que l'upadacitinib puisse être recommandé comme traitement de secours.

Vedolizumab

Le vedolizumab cible spécifiquement l'intestin en inhibant sélectivement l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ et est indiqué comme traitement de première intention dans les cas de CU modérée à grave. Le vedolizumab n'est pas adapté comme traitement de secours dans la CUGA en raison de son long délai d'action. Toutefois, il peut constituer une solution de rechange au traitement d'entretien par thiopurine après un traitement d'induction par inhibiteur de la calcineurine. Un examen récent portant sur 156 patients atteints de CUGA, dont beaucoup avaient déjà été exposés aux anti-TNF, a montré un taux de 65 à 69 % de patients n'ayant pas eu besoin d'une colectomie lorsque le vedolizumab était associé à la CsA ou au tacrolimus dans le cadre d'un traitement de transition.¹⁸ L'étude la plus vaste incluait 71 patients atteints de CU grave dont 76 % présentaient une CUGA. Le vedolizumab a été administré après un traitement de secours par CsA ou tacrolimus, et les taux de patients sans colectomie à 3, 12 et 24 mois étaient respectivement de 93 %, 67 % et 55 %.¹⁹ Il n'existe actuellement aucun ECRA évaluant le vedolizumab dans la CUGA.

Ustékinumab

L'ustékinumab est un anticorps anti-IL 12/23 approuvé pour le traitement de la CU modérée à grave. Son utilisation dans la CUGA a suscité de l'attention,

car de nombreux patients ont déjà été exposés aux anti-TNF, au vedolizumab et à de petites molécules. La documentation est limitée à trois études rétrospectives dans lesquelles la majorité des patients avaient déjà été exposés aux anti-TNF et au vedolizumab. L'ustékinumab a été instauré après un traitement de secours par inhibiteur de la calcineurine et, lors du suivi, aucun des patients n'avait subi de colectomie.¹⁸ Bien que la petite taille des échantillons limite l'extrapolation à la pratique clinique, les conditions sont réunies pour une évaluation ultérieure.

Chirurgie

De plus en plus, les options chirurgicales sont discutées comme une solution de rechange à la prise en charge par des médicaments chroniques de la CU. Ces options comprennent une colectomie partielle et une iléostomie avec réalisation d'une éventuelle nouvelle anastomose et création d'un réservoir iléal et d'une anastomose ultérieure. Toutefois, les patients restent méfiants à l'égard d'une stomie et des complications potentielles, telles qu'une pochte. Une colectomie pratiquée en urgence comporte des risques de morbidité et de mortalité plus élevés que la colectomie non urgente, et la compréhension des facteurs pronostiques facilite la discussion sur les résultats du traitement. Les facteurs prédictifs de la colectomie comprennent des taux d'albumine inférieurs à 30 g/L, des taux de CRP supérieurs à 30 mg/L, une infection à *C. difficile*, les signes endoscopiques de gravité, un traitement antérieur par thiopurine ou anti-TNF α , et le risque est en corrélation avec le nombre de facteurs prédictifs présents.^{5,7,13} Les patients qui évitent la colectomie dans les trois mois suivant la première crise présentent un taux de survie sans colectomie de 93,5 %, 81,5 % et 79,4 % à un, trois et cinq ans, respectivement.⁵ Le mégacôlon toxique, la perforation et l'hémorragie massive sont des complications de la CUGA et des indications pour une colectomie urgente.² Les premières études rétrospectives ont signalé une augmentation des complications postopératoires, telles que l'infection, la septicémie et les fuites chez les patients ayant récemment pris des produits biologiques.²⁷ Toutefois, des méta-analyses récentes n'ont pas montré un risque accru de complications postopératoires chez les patients atteints de CU et de maladie de Crohn (MC) exposés aux anti-TNF et au vedolizumab.²⁷ De plus, l'intervalle de temps entre la dernière dose d'anti-TNF et l'intervention chirurgicale n'a pas d'incidence sur le risque de complications postinfectieuses et les taux sériques détectables ne sont pas associés à un risque accru d'infection.²⁷ L'utilisation d'un traitement innovant ne devrait pas influencer sur la prise de décision chirurgicale.

Traitement de secours séquentiel :

Le traitement de secours séquentiel fait référence à l'utilisation de l'IFX après le traitement de secours par CsA, ou vice versa, dans le but d'éviter une colectomie dans la CUGA. Gisbert et al. ont montré que le taux de

patients sans colectomie dans le cadre d'un traitement séquentiel par IFX après l'administration de CsA était de 58 %, et de 42 % lorsque la CsA était administrée après l'IFX.¹⁸ Toutefois, la taille de l'échantillon était trop petite pour effectuer une comparaison de l'efficacité, et le taux global d'effets indésirables et de mortalité était respectivement de 26 % et de 0,88 %, ce qui est comparable aux résultats des méta-analyses précédentes.¹⁸ Les risques de cette stratégie sont notamment le report d'une intervention chirurgicale nécessaire et une immunosuppression additive entraînant une augmentation des infections.¹⁸

Surveillance thérapeutique des médicaments

La surveillance thérapeutique des médicaments (STM) peut être une stratégie utile pour guider le schéma posologique des anti-TNF dans la CU modérée à grave. L'optimisation des concentrations de médicaments dans la CUGA peut théoriquement améliorer les résultats. Les patients atteints de CUGA et réfractaires aux corticostéroïdes présentent de meilleurs taux de rémission clinique et endoscopique et des taux plus faibles de colectomie lorsque les taux d'IFX sont détectables.²⁸ Des taux réduits d'IFX sont courants dans la CUGA étant donné la charge inflammatoire importante et l'augmentation de perte fécale et de clairance de l'IFX. L'élaboration de stratégies visant à optimiser la posologie des médicaments reste difficile en raison de leur pharmacocinétique et de la disponibilité limitée de la STM dans les centres de soins.²⁸ De plus, il existe peu de données sur l'utilisation de la STM dans le cadre d'un schéma posologique accéléré de l'IFX et les niveaux cibles optimaux pour la CUGA demeurent inconnus.²⁸

Antibiotiques

La documentation n'est pas à l'appui de l'utilisation d'antibiotiques pour induire une rémission dans la CU. Une revue Cochrane récente, qui incluait principalement des patients atteints de CU grave, n'a pas montré de différence entre les antibiotiques et le placebo en ce qui concerne l'induction.²⁹ Nous ne disposons pas de données spécifiques à la CUGA. D'après les études précédentes de cet examen, les lignes directrices nord-américaines recommandent d'éviter l'utilisation d'antibiotiques dans le traitement de la CUGA.^{9,10}

Conclusion :

La CUGA présente un risque considérable de colectomie et de complications. Les patients nécessitent une surveillance étroite et la détection précoce d'une réponse limitée aux corticostéroïdes, ce qui demande un traitement médical de secours ou une intervention chirurgicale précoce. Pour les patients réfractaires aux corticostéroïdes, la CsA et l'IFX représentent les piliers du traitement. Toutefois, l'arrivée récente de traitements à base de petites molécules et des derniers produits biologiques

a suscité un regain d'intérêt pour les stratégies innovantes de prise en charge de la CUGA. De plus en plus, les patients sont exposés à plus d'un traitement innovant avant l'hospitalisation; par conséquent, décider s'il faut tenter un autre traitement dans le cadre de la CUGA n'est pas chose simple. Nous recommandons que tous les patients atteints de CUGA soient pris en charge ou transférés dans un centre spécialisé, si possible, dans lequel les chirurgiens colorectaux et les gastro-entérologues collaborent étroitement afin d'optimiser les résultats sur le plan de l'innocuité pour cette affection potentiellement mortelle.

Coordonnées :

Yvette Leung, M.D.

Courriel : leungyvette@hotmail.com

Divulgence de renseignements financiers

N.K. : aucune déclaration

Y.L. : aucune déclaration

Références :

1. Dong C, Metzger M, Holsbø E, Perduca V, Carbonnel F. Systematic review with meta-analysis: mortality in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(1):8-33. doi:10.1111/apt.15592
2. Nakase H. Acute severe ulcerative colitis: optimal strategies for drug therapy. *Gut Liver.* 2023;17(1):49-57. doi:10.5009/gnl220017
3. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut.* 1996;38(6):905-910. doi:10.1136/gut.38.6.905
4. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1954;2(4884):375-378. doi:10.1136/bmj.2.4884.375
5. Festa S, Scribano ML, Pugliese D, Bezzio C, Principi M, Ribaldone DG, et al. Long-term outcomes of acute severe ulcerative colitis in the rescue therapy era: a multicentre cohort study. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(4):507-516. doi:10.1177/2050640620977405
6. Kaplan GG, Kuenzig ME, Windsor JW, Bernstein CN, Bitton A, Coward S, et al. The 2023 impact of inflammatory bowel disease in Canada: COVID-19 and IBD. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2023;6(Suppl 2):S76-S82. doi:10.1093/jcag/gwad019
7. Gupta V, Mohsen W, Chapman TP, Satsangi J. Predicting outcome in acute severe colitis-controversies in clinical practice in 2021. *J Crohns Colitis.* 2021;15(7):1211-1221. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa265
8. Adams A, Gupta V, Mohsen W, Chapman TP, Subhaharan D, Kakkadasam Ramaswamy P, et al. Early management of acute severe UC in the biologics era: development and international validation of a prognostic clinical index to predict steroid response. *Gut.* 2023;72(3):433-442. doi:10.1136/gutjnl-2022-327533
9. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S. AGA Clinical Practice Guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1450-1461. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.006
10. Bitton A, Buie D, Enns R, Feagan BG, Jones JL, Marshall JK, et al. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(2):179-194; author reply 195. doi:10.1038/ajg.2011.386
11. Berry SK, Takakura W, Bresee C, Melmed GY. Pain in Inflammatory bowel disease is not improved during hospitalization: the impact of opioids on pain and healthcare utilization. *Dig Dis Sci.* 2020;65(6):1777-1783. doi:10.1007/s10620-019-05906-x
12. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1805-1811. doi:10.1053/j.gastro.2005.03.003
13. Nalagatla N, Falloon K, Tran G, Borren NZ, Avalos D, Luther J, et al. Effect of accelerated infliximab induction on short- and long-term outcomes of acute severe ulcerative colitis: a retrospective multicenter study and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(3):502-509.e501. doi:10.1016/j.cgh.2018.06.031
14. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med.* 1994;330(26):1841-1845. doi:10.1056/nejm199406303302601

15. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1025-1031. doi:10.1016/s0016-5085(03)01214-9
16. Narula N, Marshall JK, Colombel JF, Leontiadis GI, Williams JG, Muqtadir Z, et al. Systematic review and meta-analysis: infliximab or cyclosporine as rescue therapy in patients with severe ulcerative colitis refractory to steroids. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(4):477-491. doi:10.1038/ajg.2016.7
17. Eronen H, Oksanen P, Jussila A, Huhtala H, Helavirta I, Ilus T. Long-term outcomes of patients with acute severe ulcerative colitis treated with cyclosporine rescue therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2023;58(5):483-488. doi:10.1080/00365521.2022.2143727
18. Gisbert JP, García MJ, Chaparro M. Rescue therapies for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: a review. *J Crohns Colitis*. 2023;17(6):972-994. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad004
19. Takahashi T, Shiga H, Tarasawa K, Shimoyama Y, Naito T, Moroi R, et al. Comparative effectiveness of tacrolimus and infliximab in hospitalized patients with ulcerative colitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2024;15(1):e00642. doi:10.14309/ctg.0000000000000642
20. Steenholdt C, Dige Ovesen P, Brynskov J, Benedict Seidelin J. Tofacitinib for acute severe ulcerative colitis: a systematic review. *J Crohns Colitis*. 2023;17(8):1354-1363. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad036
21. Bernstein JA, Sheehan JL, Dias M, Bernstein EM, Steiner CA, Johnson LA, et al. Tofacitinib for biologic-experienced hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis: a retrospective case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(10):2112-2120.e1. doi:10.1016/j.cgh.2021.05.038
22. Sandborn WJ, D'Haens GR, Sands BE, Panaccione R, Ng SC, Lawendy N, et al. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: an integrated summary of up to 7.8 years of safety data from the Global Clinical Programme. *J Crohns Colitis*. 2023;17(3):338-351. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac141
23. Krugliak Cleveland N, Friedberg S, Choi D, Hunold T, Choi NK, Garcia NM, et al. P724 Upadacitinib is effective and safe in tofacitinib-experienced patients with ulcerative colitis: a prospective real-world experience. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023;17(Supplement_1):i854-i856. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac190.0854
24. Zinger CH, Ringel Y, Eitan M, Openheim M, Kayless H, Stein A, et al. Upadacitinib for acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(10):1667-1669. doi:10.1093/ibd/izad180
25. Ali NM, Shehab MA. Upadacitinib as a rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *Am J Case Rep*. 2023;24:e940966. doi:10.12659/ajcr.940966
26. Gilmore R, Tan WL, Fernandes R, An YK, Begun J. Upadacitinib salvage therapy for infliximab-experienced patients with acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2023;17(12):2033-2036. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad115
27. Lee KE, Sizemore JA, Kim G, Shen B, Sands BE. Impact of biologics and small molecule agents on postoperative complications in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2024. doi:10.1097/dcr.0000000000003222
28. Gordon BL, Battat R. Therapeutic drug monitoring of infliximab in acute severe ulcerative colitis. *J Clin Med*. 2023;12(10). doi:10.3390/jcm12103378
29. Gordon M, Sinopoulou V, Grafton-Clarke C, Akobeng AK. Antibiotics for the induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;5(5):Cd013743. doi:10.1002/14651858.CD013743.pub2

Diagnostic de la CUGA selon les critères de Truelove et Witts :

- ≥ 6 selles/jour ET
- Temp. $\geq 37,8$ °C;
- VS > 30 mm/h
- Fréquence cardiaque ≥ 90 battements/min;
- Hémoglobine < 105 g/L; ou

Examens :

- Laboratoire : FSC, électrolytes, créatinine, urée, bilan hépatique, albumine, CRP
- Analyses des selles : culture et sensibilité, C. diff, œufs et parasites
- Imagerie : radiographie abdominale ou thoracique
- Endoscopie : Sigmoidoscopie flexible dans les 72 heures
- Préparation au traitement de secours : test de dépistage de la tuberculose, interféron gamma (IGRA), sérologies de l'hépatite B, cholestérol

Traitement :

- Réanimation liquidienne
- NPO ou régime à base de liquides clairs
- Méthylprednisolone à 60 mg/jour en doses fractionnées 2 f.p.j. ou 3 f.p.j.
- Prophylaxie de la TVP

Jour 3 — Évaluation à l'aide des critères d'Oxford :

- Selles > 8 /jour ou
- Selles > 3 /jour et CRP > 45 mg/L

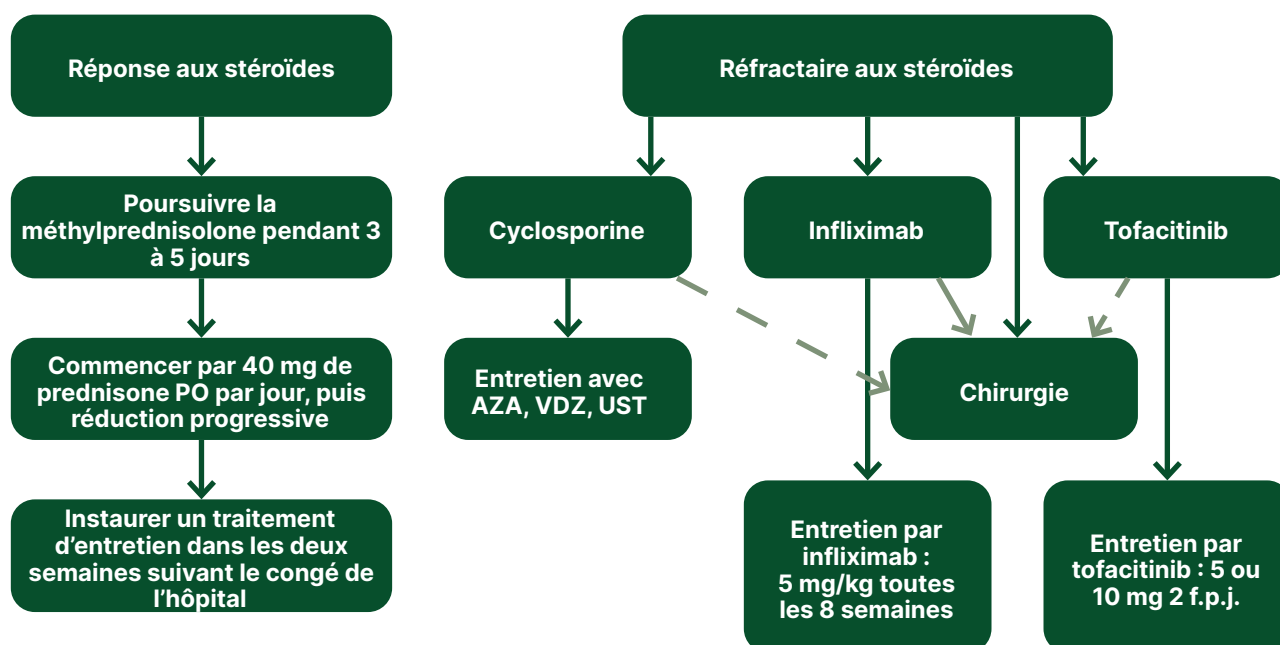


Tableau 1 : Examens et prise en charge de la CUGA; avec l'aimable autorisation de Natasha Klemm, M.D.

Perles cliniques

- La CUGA est potentiellement mortelle
- Un tiers des patients sont réfractaires aux stéroïdes
- Les facteurs prédictifs d'un profil réfractaire aux stéroïdes sont notamment : albumine < 30 g/L; CRP > 30 mg/L; et signes endoscopiques de gravité
- L'infliximab et la cyclosporine sont les piliers du traitement médical de secours
- Étant donné que les patients sont de plus en plus exposés aux traitements biologiques, de nouveaux agents sont nécessaires comme traitement médical de secours
- De nouveaux agents, tels que le tofacitinib, améliorent la survie sans colectomie chez les patients atteints de CUGA réfractaire aux stéroïdes
- Les facteurs prédictifs de colectomie en cas de profil réfractaire aux stéroïdes sont notamment : albumine < 30 g/L, CRP > 30 mg/L, infection à C. difficile, signes endoscopiques de gravité et traitement antérieur par thiopurine ou anti-TNF α
- La surveillance thérapeutique des médicaments pourrait jouer un rôle dans la prise en charge de la CUGA, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires avant sa mise en œuvre dans la pratique clinique

MICHAEL STEWART, M.D., FRCPC



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

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

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

Principaux points à retenir :

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

Introduction

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

Effets indésirables liés au traitement

Infections

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

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

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

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

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

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

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

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

Statut Vaccinal

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

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

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

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

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

Hématologique et Métabolique

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

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

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

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

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

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

Cardiovasculaire

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thrombo-embolique

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

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

Hépatique

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

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

Neurologique

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

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

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

Ophthalmologique

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

Immunologique

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

Tumeur Maligne

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

STRATÉGIE DE SURVEILLANCE THÉRAPEUTIQUE

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

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

Classe thérapeutique	Traitement médicamenteux	Évaluation avant traitement	Surveillance continue
Anti-facteur de nécrose tumorale α (TNF α)	Infliximab	FSC, fonction hépatique, hépatite virale (VHB, VHC), statut tuberculeux, exposition à des agents pathogènes opportunistes. Examen des vaccins (aucun vaccin vivant pendant le traitement). Contre-indication si : • Infection active. • Cytopénie profonde. • Insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA. • Sclérose en plaques ou névrite optique préexistante.	FSC tous les trois à six mois. Bilan hépatique tous les trois à six mois. Tb/hépatite virale en cas de voyage ou d'exposition à risque élevé. Surveiller les signes et symptômes d'infection en tenant compte des agents pathogènes atypiques/opportunistes. Envisager un frottis annuel et un examen de la peau, surtout en cas de traitement immunosuppresseur concomitant. Vaccin antigrippal annuel et vaccin contre la COVID-19 conformément aux recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).
	Adalimumab		
	Golimumab		
	Certolizumab		
Anti-intégrine	Védolizumab	Examen des vaccins (aucun vaccin vivant pendant le traitement). Envisager une évaluation du statut tuberculeux.	FSC tous les trois à six mois. Bilan hépatique tous les trois à six mois. Vaccin antigrippal annuel et vaccin contre la COVID-19 conformément aux recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).
Anti-interleukine	Ustékinumab	FSC, fonction hépatique, hépatite virale (VHB, VHC), statut tuberculeux, exposition à des agents pathogènes opportunistes. Examen des vaccins (aucun vaccin vivant pendant le traitement).	FSC tous les trois à six mois. Bilan hépatique tous les trois à six mois. Surveiller les signes et symptômes d'infection en tenant compte des agents pathogènes atypiques/opportunistes. Vaccin antigrippal annuel et vaccin contre la COVID-19 conformément aux recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).
	Risankizumab		
	Mirikizumab		

Inhibiteurs de Janus kinase	Tofacitinib	FSC, fonction hépatique, hépatite virale (VHB, VHC), statut tuberculeux, exposition à des agents pathogènes opportunistes. Bilan lipidique initial et évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire. Si le patient a plus de 65 ans ou des antécédents de maladie cardiovasculaire, utiliser la dose efficace la plus faible en accordant une attention particulière aux risques et aux bienfaits. Planification familiale, le cas échéant. Ajustement de la dose (5 mg 2 f.p.j.) si : • TFG_e < 60. • Inhibiteurs puissants du CYP3A4. • Inhibiteur modéré du CYP3A4 et inhibiteur puissant du CYP2C19. Contre-indication si : • Cytopénie préexistante (NAN < 1,0 × 10⁹ cellules/L, HGB < 90 g/L, NAL < 0,5 × 10⁹ cellules/L). • Insuffisance rénale (TFG_e < 15 ml/min) ou hépatique grave. • Inducteurs puissants du CYP3A4. Examen des vaccins (recombiné contre le zona fortement recommandé, aucun vaccin vivant pendant le traitement).	FSC tous les trois à six mois. • Interrompre le traitement si HGB < 80 g/L ou diminution > 20 g/L; ou NAN de 0,5 à 1,0 × 10⁹ cellules/L. • Interrompre si NAN < 0,5 × 10⁹ cellules/L ou NAL < 0,5 × 10⁹ cellules/L. Lipid Bilan hépatique aux semaines 4 et 8, puis tous les trois à six mois. Bilan lipidique aux semaines 4 et 8 t (tofacitinib)/semaine 12 (upadacitinib); puis tous les six mois. Coordonner la prise en charge de l'hypercholestérolémie avec les soins primaires/le service de cardiologie, conformément aux lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie de 2021. Confirmation périodique de l'observance des médicaments. Examen périodique de la planification familiale, le cas échéant. Surveiller les signes et symptômes d'infection en tenant compte des agents pathogènes atypiques/opportunistes. Envisager un examen annuel de la peau. Vaccin antigrippal annuel et vaccin contre la COVID-19 conformément aux recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).
	Upadacitinib		
Modulateurs du récepteur de la sphingosine-1-phosphate (S1PR)	Ozanimod	FSC, fonction hépatique, hépatite virale (VHB, VHC), statut tuberculeux, exposition à des agents pathogènes opportunistes. Évaluation cardiaque : ECG, fréquence cardiaque, tension artérielle. Évaluation ophtalmologique (en cas de diabète sucré, d'uvéite ou de maladie rétinienne). Planification familiale, le cas échéant. Prudence si : • Maladie pulmonaire préexistante. • Médicaments qui ralentissent le rythme cardiaque ou la conduction AV. Contre-indication si : • Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la MAO. • Insuffisance hépatique grave. • Infarctus du myocarde, angine de poitrine instable, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque décompensée ou avancée, dans les six mois. • Anomalies de la conduction cardiaque (bloc du nœud AV, bloc SA) sans stimulateur cardiaque. • Œdème maculaire. • Maladie respiratoire grave (fibrose pulmonaire, asthme ou bronchopneumopathie chronique obstructive); spirométrie si indiquée. Examen des vaccins (recombiné contre le zona fortement recommandé, aucun vaccin vivant pendant le traitement).	FSC tous les trois à six mois. • Interruption du traitement si NAL < 0,2 × 10⁹ cellules/L. Bilan hépatique tous les trois à six mois. Évaluer les troubles visuels. Surveiller régulièrement la tension artérielle. Confirmation périodique de l'observance des médicaments. Examen périodique de la planification familiale, le cas échéant. Surveiller les signes et symptômes d'infection en tenant compte des agents pathogènes atypiques/opportunistes. Envisager un examen annuel de la peau. Vaccin antigrippal annuel et vaccin contre la COVID-19 conformément aux recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).
	Étrasimod		

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

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

Coordonnées :

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

Divulgence de renseignements financiers

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

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

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

Références :

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

- Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)-Part 2: Inactivated Vaccines. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2021;4(4):e72-e91. doi:10.1093/jcag/gwab016
27. Hastings R, Ding T, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Moots RJ, et al. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):764-769. doi:10.1002/acr.20037
 28. Bessissow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(4):312-323. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05189.x
 29. Winter RW, Friedman S, Nielsen J, Kjeldsen J, Nørgård BM, Larsen MD. Infliximab is not associated with a general long-term weight gain in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide study. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(5):777-784. doi:10.14309/ajg.0000000000001721
 30. Csontos Á A, Molnár A, Piri Z, Katona B, Dakó S, Pálfi E, et al. The effect of anti-TNF α induction therapy on the nutritional status and dietary intake in inflammatory bowel disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(1):49-56. doi:10.15403/jgld.2014.1121.251.tnf
 31. Davies SC, Nguyen TM, Parker CE, MacDonald JK, Jairath V, Khanna R. Anti-IL-12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):Cd012804. doi:10.1002/14651858.CD012804.pub2
 32. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, et al. IM-UNITI: three-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):23-32. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz110
 33. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffladeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113-2128. doi:10.1016/s0140-6736(22)00581-5
 34. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *Lancet*. 2023;401(10383):1159-1171. doi:10.1016/s0140-6736(23)00061-2
 35. Panhwar MS, Mansoor E, Al-Kindi SG, Sinh P, Katz J, Oliveira GH, et al. Risk of myocardial infarction in inflammatory bowel disease: a population-based National study. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(6):1080-1087. doi:10.1093/ibd/izy354
 36. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-1695. doi:10.1056/NEJMc043430
 37. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-3140. doi:10.1161/01.Cir.0000077913.60364.D2
 38. Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med*. 2003;138(10):807-811. doi:10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00008
 39. Vuyyuru SK, Solitano V, Hogan M, MacDonald JK, Zayadi A, Parker CE, et al. Efficacy and safety of IL-12/23 and IL-23 inhibitors for Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2023;68(9):3702-3713. doi:10.1007/s10620-023-08014-z
 40. Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):496-497. doi:10.1056/NEJMc1707500
 41. Sleutjes JAM, Roeters van Lennep JE, van der Woude CJ, de Vries AC. Lipid changes after induction therapy in patients with inflammatory bowel disease: effect of different drug classes and inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(4):531-538. doi:10.1093/ibd/izac100
 42. Sandborn WJ, Lawendy N, Danese S, Su C, Loftus EV, Jr., Hart A, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis: final analysis of OCTAVE Open, an open-label, long-term extension study with up to 7.0 years of treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(4):464-478. doi:10.1111/apt.16712
 43. Adorni MP, Papotti B, Borghi MO, Raschi E, Zimetti F, Bernini F, et al. Effect of the JAK/STAT inhibitor tofacitinib on macrophage cholesterol metabolism. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16). doi:10.3390/ijms241612571
 44. Taxonera C, Olivares D, Alba C. Real-world effectiveness and safety of tofacitinib in patients with ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(1):32-40. doi:10.1093/ibd/izab011
 45. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-326. doi:10.1056/NEJMoa2109927
 46. Kristensen LE, Danese S, Yndestad A, Wang C, Nagy E, Modesto I, et al. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(7):901-910. doi:10.1136/ard-2022-223715
 47. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, Bhatt DL, Giles JT, Ytterberg SR, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):119-129. doi:10.1136/ard-2022-222259
 48. Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, Peterfy CG, Durez P, Tanaka Y, et al. Long-term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study. *RMD Open*. 2022;8(1). doi:10.1136/rmdopen-2021-002012
 49. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*. 2010;375(9715):657-663. doi:10.1016/s0140-6736(09)61963-2
 50. Bernstein CN, Nugent Z, Singh H. Persistently high rate of venous thromboembolic disease in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(7):1476-1484. doi:10.14309/ajg.0000000000001237
 51. Olivera PA, Zuily S, Kotze PG, Regnault V, Al Awadhi S, Bossuyt P, et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(12):857-873. doi:10.1038/s41575-021-00492-8
 52. Nguyen GC, Elnahas A, Jackson TD. The impact of preoperative steroid use on short-term outcomes following surgery for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(12):1661-1667. doi:10.1016/j.crohns.2014.07.007
 53. Desai RJ, Pawar A, Khosrow-Khavar F, Weinblatt ME, Kim SC. Risk of venous thromboembolism associated with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):121-130. doi:10.1093/rheumatology/keab294
 54. Ma C, Panaccione R, Xiao Y, Khandelwal Y, Murthy SK, Wong ECL, et al. REMIT-UC: real-world effectiveness and safety of tofacitinib for moderate-to-severely active ulcerative colitis: a Canadian IBD Research Consortium

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

FARHAD PEERANI, M.D.

Farhad Peerani a obtenu son diplôme en médecine de l'Université de la Colombie-Britannique et a effectué des programmes de résidence en médecine interne et en gastro-entérologie à l'Université de l'Alberta. Il a accompli une surspécialisation de deux ans en recherche clinique sur la maladie inflammatoire de l'intestin (MII) à l'Université de l'Alberta et à l'hôpital Mount Sinai de New York. Il a ensuite été nommé professeur adjoint de médecine à l'Université de l'Alberta le 1^{er} juillet 2016. Il est directeur du programme de bourses de recherche sur les MII et trésorier du Consortium canadien de recherche sur les MII. Dans ses recherches, il s'intéresse tout particulièrement à l'efficacité en situation réelle des traitements biologiques et à base de petites molécules, aux MII chez les personnes âgées et au phénotype de la cholangite sclérosante primitive liée aux MII.

Affiliations de l'auteur : Division de gastro-entérologie, Université de l'Alberta, Edmonton, Alberta

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

Introduction

La prise en charge optimale des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) peut être problématique dans le meilleur des cas; toutefois, cette notion devient plus pertinente lorsqu'on en vient au traitement de la population de niche des personnes qui sont atteintes de MII à un âge avancé. La prévalence des MII chez les Canadiens âgés a presque doublé en l'espace de cinq ans, passant de 1/160 en 2018 à 1/88 en 2023.¹ Alors que la majorité des patients atteints de MII reçoivent le diagnostic entre 20 et 40 ans, 10 à 15 % le reçoivent au-delà de 60 ans.² Les patients qui sont atteints de colite ulcéreuse (CU) à un âge avancé présentent plus souvent une colite du côté gauche avec une étendue moindre de la maladie, tandis que les patients qui sont atteints de la maladie de Crohn (MC) à un âge avancé présentent typiquement un phénotype inflammatoire colique. Bien que les patients qui sont atteints de MII à un âge avancé présentent généralement des antécédents moins agressifs, ils sont exposés à un risque d'intervention chirurgicale similaire à celui des personnes atteintes de MII à l'âge adulte et la majorité d'entre eux reçoivent des traitements non innovants.³ Le manque de connaissances et d'aisance des médecins dans le traitement des MII chez les personnes âgées contribue probablement au maintien inapproprié des patients sous un traitement par stéroïdes et/ou 5-aminosalicylates à long terme.

La documentation existante sur les MII chez les personnes âgées ne fait souvent pas la différence entre les patients atteints de MII lorsqu'ils sont enfants ou adultes et les patients atteints de MII à un âge avancé;

cet article abordera donc la prise en charge commune de ces deux groupes. Néanmoins, il est important de noter que ces deux groupes ont probablement des mécanismes physiopathologiques différents qui sous-tendent leur maladie respective, ce qui peut se répercuter sur les décisions thérapeutiques.⁴ Malheureusement, la majorité des données probantes permettant de guider la prise de décision dans les MII chez les personnes âgées sont dérivées d'analyses rétrospectives de données en situation réelle ou d'ensembles de données administratives sur la santé, ainsi que d'analyses post-hoc d'études contrôlées à répartition aléatoire (ECRA). Outre l'efficacité des médicaments, la prise en charge nuancée des patients âgés atteints de MII exige de tenir compte de la fragilité et des affections concomitantes pour aider à contextualiser les risques du traitement par immunosuppresseurs. Non seulement l'innocuité des traitements est subordonnée aux propriétés immunosuppressives intrinsèques du médicament, mais l'efficacité du médicament doit également être considérée au regard de la maîtrise efficace de l'activité de la maladie et de l'obtention d'une rémission sans corticostéroïdes.

Fragilité

Bien que l'Organisation européenne de la maladie Crohn et de la colite ait fixé un seuil de 60 ans pour définir les MII apparaissant à un âge avancé, l'âge chronologique seul ne suffit pas pour évaluer correctement l'aptitude d'un patient à suivre un traitement pour sa MII. La fragilité est un concept

multidimensionnel qui couvre les aspects du bien-être psychosocial, du soutien social, de la cognition, des affections concomitantes, de la nutrition et de l'état fonctionnel reflétant la capacité physiologique d'une personne à résister à des facteurs de stress tels que l'immunosuppression ou une intervention chirurgicale. Selon un examen systématique effectué récemment, la majorité de la documentation sur les patients atteints de MII tourne autour d'indices de fragilité modifiés qui n'ont pas été validés dans la population atteinte de MII.⁵ Cet examen systématique s'est penché sur les résultats non chirurgicaux des MII où la fragilité prédisait les hospitalisations, les réadmissions, la durée du séjour et la mortalité. Il a été démontré qu'un traitement efficace des MII diminue la fragilité, soulignant l'importance de ne pas sous-traiter les patients âgés atteints de MII dans le bon contexte clinique.⁶ Les prochaines études aideront à clarifier les outils de stratification du risque de fragilité pour le traitement des MII chez les personnes âgées; toutefois, les médecins peuvent intégrer directement dans leur clinique des mesures de la force de préhension et l'échelle de fragilité clinique⁷ pour mieux comprendre l'âge biologique de leurs patients âgés atteints de MII.

Innocuité

Infection

Bien que l'âge avancé et les affections concomitantes augmentent le risque d'infection chez les patients recevant un traitement biologique ou par petites molécules, le type de traitement innovant semble également jouer un rôle. La documentation contient peu de données sur l'innocuité chez les personnes âgées et les données existantes proviennent principalement de l'utilisation du traitement par anti-TNF dans des cohortes observationnelles en situation réelle. Dans le rapport de la Mayo Clinic portant sur 100 patients consécutifs atteints de MII et d'une infection opportuniste, les patients recevant de l'infliximab présentaient un RC de 11,1 ($P = 0,07$) de contracter une infection, le risque le plus élevé étant observé chez les patients âgés de plus de 50 ans.⁸ Dans une étude de cohorte multicentrique italienne, 11 % des patients âgés de plus de 65 ans et traités par infliximab ou adalimumab ont contracté des infections graves, par rapport à 0,5 % des patients de plus de 65 ans ne recevant pas de traitement biologique et 2,6 % des patients de moins de 65 ans recevant un traitement biologique.⁹ Par contre, dans une analyse post-hoc de quatre ECRA, bien que les patients de ≥ 60 ans atteints de CU présentaient un risque initial accru d'effets indésirables graves, aucune augmentation du risque n'a été attribuée au traitement par anti-TNF.¹⁰ Alors que les données sur l'efficacité en situation réelle montrent l'existence d'un biais confusionnel, les données des ECRA souffrent d'un manque de généralisation, car les patients participant aux études cliniques ont tendance à être plus robustes que ceux que nous examinons

dans la clinique. Bien que les données relatives à d'autres traitements innovants chez les personnes âgées soient rares, le védolizumab, l'ustékinumab, le risankizumab et l'ozanimod présentent généralement des profils d'effets indésirables plus favorables que le tofacitinib et l'upadacitinib en ce qui concerne le risque infectieux.¹¹ Enfin, quoique les traitements d'association ne soient souvent pas utilisés chez les personnes âgées en raison de problèmes d'innocuité, une analyse post-hoc de l'étude REACT n'a pas montré une augmentation des effets indésirables chez les patients de 60 ans atteints de MC $\geq$ qui avaient été exposés à un traitement d'association précoce par immunosuppresseurs.¹²

Risque de thrombose ou CV

Les inhibiteurs de Janus kinase (JAK) tels que le tofacitinib et l'upadacitinib doivent être utilisés avec prudence dans la population âgée atteinte de MII après avoir soigneusement pesé les risques et les bienfaits du traitement. Les données d'innocuité de l'étude ORAL Surveillance ont révélé des taux accrus d'effets indésirables cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes (à l'exception des cancers de la peau non-mélanome), d'infections graves, de thrombo-embolies veineuses (TEV) et de mortalité chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) $\geq$ âgés de 50 ans et $\geq$ présentant un facteur de risque supplémentaire de maladie cardiovasculaire, qui étaient traités par tofacitinib par rapport à un traitement par anti-TNF.¹³ Il convient de noter que ces données proviennent d'une cohorte de patients atteints de PR et que 7,8 années de données sur l'innocuité issues d'études cliniques ayant évalué le tofacitinib dans la CU n'ont pas montré de risques similaires, ce qui est très rassurant.¹⁴ En ce qui concerne les modulateurs du récepteur de la sphingosine-1-phosphate, la présence d'affections cardiovasculaires préexistantes dans les six mois précédant l'instauration du traitement, telles que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque décompensée et le bloc AV de type II du deuxième ou du troisième degré, doit être prise en compte et serait une contre-indication à l'instauration d'un traitement par ozanimod ou étrasimod. Bien que le traitement par anti-TNF soit contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV selon la New York Heart Association, il pourrait offrir un bienfait protecteur en réduisant le risque de TEV et d'événements artériels chez les patients atteints de MII.¹⁵

Tumeur maligne

En raison du risque de lymphome lié à l'azathioprine, qui est proche de 1:350 par an lorsque les patients ont plus de 50 ans,¹⁷ il est conseillé d'utiliser le méthotrexate plutôt que l'azathioprine si un immunomodulateur est cliniquement indiqué chez les patients ayant des antécédents d'immunogénicité et/ou une maladie réfractaire. La décision concernant

l'arrêt du traitement par azathioprine chez un patient âgé atteint de MII en rémission est légèrement plus controversée en raison du taux de rechute cumulé sur cinq ans de 46 % signalé auparavant.¹⁷ Les risques d'exacerbations de la maladie doivent être évalués en fonction des risques d'infection et de tumeur maligne (cancer de la peau non-mélanome, lymphome).

Interactions médicamenteuses

La polypharmacie est fréquente chez les patients âgés atteints de MII.¹⁸ Il incombe donc au médecin prescripteur d'être conscient des interactions médicamenteuses potentielles. En ce qui concerne les patients âgés atteints de MII et traités à l'azathioprine, il est important de garder à l'esprit que les interactions avec l'allopurinol, un médicament couramment prescrit contre la goutte, peuvent augmenter considérablement le risque de dépression médullaire osseuse.¹⁹ De plus, l'utilisation concomitante de l'azathioprine et de la warfarine¹⁹ réduit l'effet anticoagulant de la warfarine. Alors que l'ozanimod est principalement métabolisé par la voie du CYP2C8,²⁰ les inhibiteurs de JAK sont métabolisés par la voie du CYP3A4.²¹ Il faut garder à l'esprit que des prescriptions concomitantes d'inducteurs majeurs du CYP2C8 et du CYP3A4 tels que la rifampicine, la phénytoïne et la carbamazépine peuvent diminuer la biodisponibilité des traitements à base de petites molécules.

Efficacité

Les données sur l'efficacité des traitements innovants chez les patients âgés atteints de MII sont rares et concernent essentiellement l'utilisation du traitement par anti-TNF en raison de sa longue présence sur le marché. Alors que selon certaines études rétrospectives, les patients âgés atteints de MII sont plus susceptibles de présenter une perte de réponse secondaire aux traitements par anti-TNF²³ et sont moins susceptibles d'obtenir une réponse clinique à court terme,²³ une analyse post-hoc des ECRA chez les patients atteints de CU n'a montré aucune différence dans l'induction ou le maintien de la rémission entre les patients âgés et jeunes.²⁴ Les données en situation réelle pourraient être faussées par le fait que la probabilité d'instaurer un traitement innovant chez des patients âgés atteints de MII est plus faible et que ceux-ci peuvent donc présenter une maladie plus réfractaire au moment où ils reçoivent le traitement. Les cliniciens sont également plus susceptibles d'interrompre le traitement en raison d'effets indésirables dans la population des patients âgés atteints de MII. Il est intéressant de noter que selon une étude rétrospective multicentrique japonaise, le traitement par anti-TNF pourrait être moins efficace chez les patients qui sont atteints de MII à un âge avancé et n'ont jamais pris de produits biologiques.²⁵ Toutefois, bien que l'immunosénescence puisse laisser supposer que l'immunogénicité joue un rôle moindre avec l'âge, une analyse post-hoc de l'étude REACT

contredit cette hypothèse.²⁶ Des résultats mitigés ont été signalés lors de la comparaison du traitement par anti-TNF avec le védolizumab chez les personnes âgées.^{27,28}

Conclusion

Les décisions thérapeutiques concernant les personnes âgées sont complexes et doivent tenir compte de la fragilité, des affections concomitantes, de la qualité de vie, des restrictions de mobilité (obstacle aux déplacements pour les perfusions intraveineuses et les rendez-vous à la clinique), des limitations physiques (difficultés à s'administrer soi-même des traitements par voie rectale ou des injections sous-cutanées), de la réponse sous-optimale à la vaccination et des soutiens psychosociaux. Étant donné que les patients âgés atteints de MII présentent un risque accru de morbidité et de mortalité postopératoires,^{29,30} il est impératif que l'âge ne s'insinue pas dans le processus décisionnel concernant l'intensification du traitement des MII ou la proposition d'une intervention chirurgicale en temps opportun. Les algorithmes proposés pour le traitement des patients âgés atteints de CU et de MC sont décrits respectivement dans la **Figure 1** et la **Figure 2**. Bien que l'American Gastroenterological Association ait publié des lignes directrices de pratique clinique au sujet des MII chez les personnes âgées,³¹ il existe encore un manque important de connaissances chez les médecins, qui, espérons-le, sera comblé par de futures études cliniques.

Perles cliniques

- Lorsque vous envisagez un traitement pour des patients âgés atteints de MII, ne tombez pas dans le piège de l'âge, mais évaluez plutôt si votre patient est « en forme » ou « fragile ».
- Évitez d'instaurer un traitement par azathioprine chez les patients atteints de MII ≥ 50 ans.
- Les traitements par anti-TNF sont les traitements innovants les plus étudiés chez les patients âgés atteints de MII, avec un signal d'augmentation des infections et peut-être de diminution de l'efficacité, en particulier chez les patients atteints de MII à un âge avancé.
- Demandez une échocardiographie de référence chez les patients âgés atteints de MII avant d'instaurer un traitement par anti-TNF.
- Envisagez l'utilisation d'une dose d'induction plus faible d'inhibiteurs de JAK chez les patients ayant des antécédents de facteurs de risque cardiovasculaire ou de thrombose et ne recevant pas de traitement antiplaquettaire ou anticoagulant concomitant.
- Une équipe de soins de santé multidisciplinaire comprenant des médecins de famille, des

infirmiers ou infirmières spécialisés dans les MII, des gastro-entérologues, des chirurgiens colorectaux, des diététiciens, des

pharmaciens, des psychiatres et des gériatres est idéale pour fournir des soins optimaux.

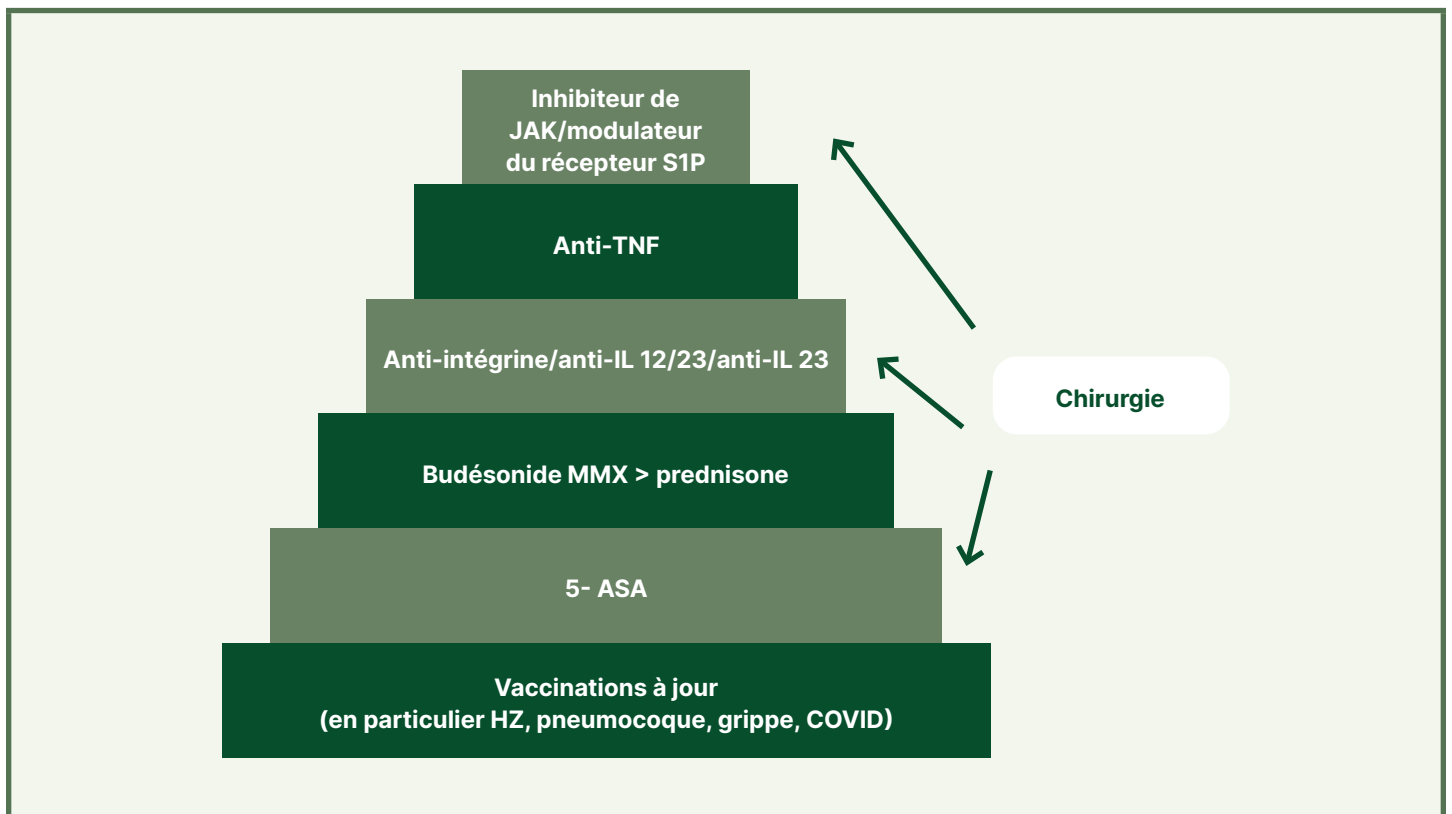


Figure 1. Algorithme de traitement proposé pour la RCH chez les personnes âgées ; avec l'aimable autorisation de Farhad Peerani, M.D. JAK, Janus kinase ; S1P, sphingosine 1-phosphate ; TNF, facteur de nécrose tumorale ; IL, interleukine ; MMX, multimatrice ; ASA, acide acétylsalicylique ; HZ, herpès zoster

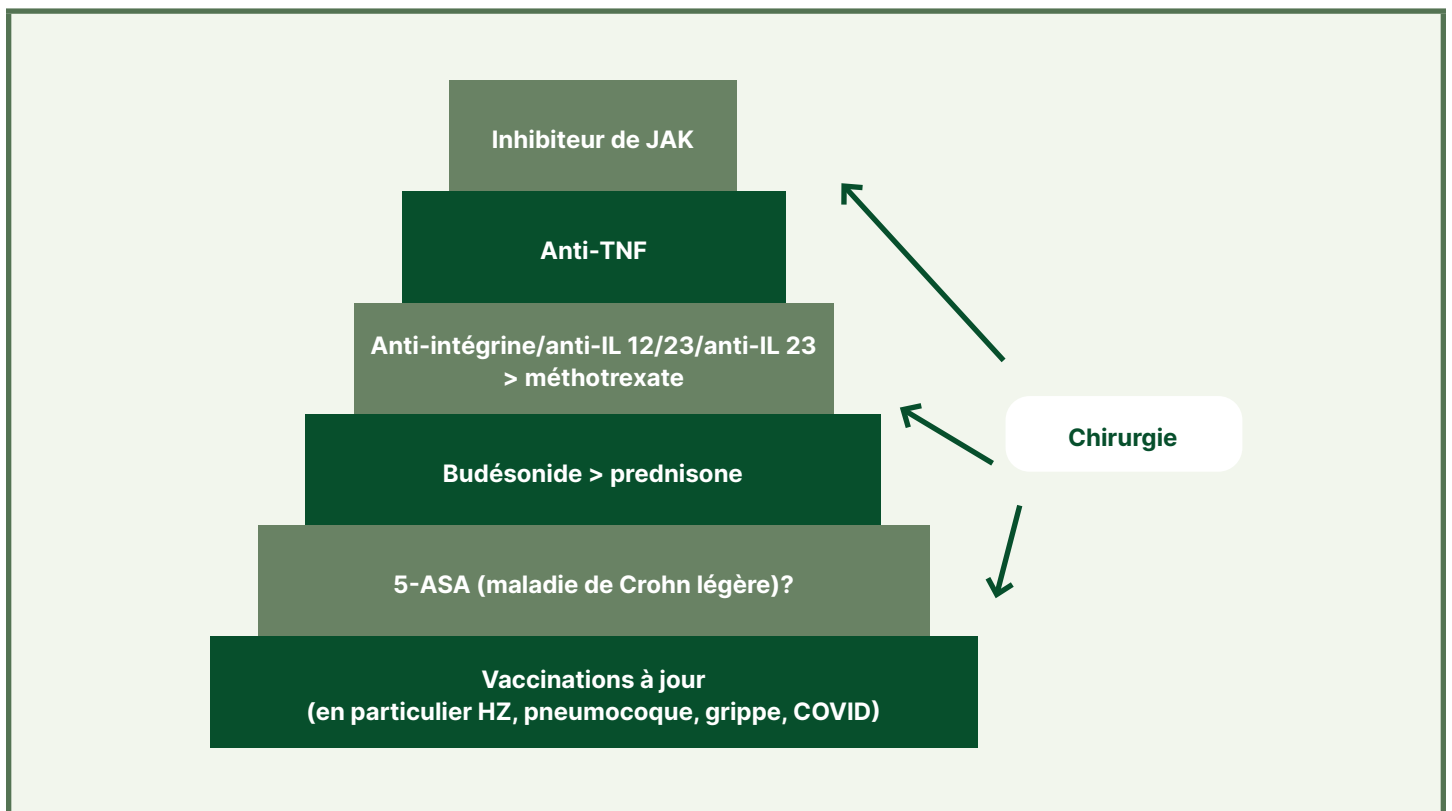


Figure 2. Algorithme de traitement proposé pour la MC chez les personnes âgées ; avec l'aimable autorisation de Farhad Peerani, M.D. JAK, Janus kinase ; TNF, facteur de nécrose tumorale ; IL, interleukine ; ASA, acide acétylsalicylique ; HZ, herpès zoster

Coordonnées :

Farhad Peerani, M.D.
Courriel : peerani@ualberta.ca

Divulgence de renseignements financiers :

Conseiller : Takeda et Ferring; **Conférencier :** Janssen, Takeda, AbbVie et Pfizer

Conseils consultatifs : Janssen, Fresenius Kabi, Ferring, Takeda, AbbVie and BioJAMP

References:

1. Shaffer SR, Kuenzig ME, Windsor JW, et al. The 2023 Impact of inflammatory bowel disease in Canada: special populations-IBD in seniors. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2023;6(Suppl 2)
2. Ruel J, Ruane D, Mehandru S, et al. IBD across the age spectrum: is it the same disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(2):88-98.
3. Rozich JJ, Dulai PS, Fumery M, et al. Progression of elderly onset inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(11):2437-47 e6.
4. Meng G, Monaghan TM, Duggal NA, et al. Microbial-immune crosstalk in elderly-onset inflammatory bowel disease: uncharted territory. *J Crohns Colitis*. 2023;17(8):1309-25.
5. Bedard KR, Tandon P, Abalde JG, et al. Association between frailty or sarcopenia and adverse outcomes in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Gastro Hep Advances*. 2022;1(2):241-50.
6. Kochar BD, Cai W, Ananthakrishnan AN. Inflammatory bowel disease patients who respond to treatment with anti-tumor necrosis factor agents demonstrate improvement in pre-treatment frailty. *Dig Dis Sci*. 2022;67(2):622-8.
7. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489-95.
8. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol*. 2008;134(4):929-36.
9. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):30-5.
10. Cheng D, Cushing KC, Cai T, et al. Safety and efficacy of tumor necrosis factor antagonists in older patients with ulcerative colitis: patient-level pooled analysis of data from randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(5):939-46 e4.
11. Clement B, De Felice K, Afzali A. Indications and safety of newer IBD treatments in the older patient. *Curr Gastroenterol Rep*. 2023;25(7):160-8.
12. Singh S, Stitt LW, Zou G, et al. Early combined immunosuppression may be effective and safe in older patients with Crohn's disease: post hoc analysis of REACT. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(9):1188-94.
13. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2022;386(4):316-26.
14. Sandborn WJ, D'Haens GR, Sands BE, et al. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: an integrated summary of up to 7.8 years of safety data from the Global Clinical Programme. *J Crohns Colitis*. 2023;17(3):338-51.
15. Olivera PA, Zuily S, Kotze PG, et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(12):857-73.
16. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):847-58 e4; quiz e48-50.
17. Iborra M, Herreras J, Bosca-Watts MM, et al. Withdrawal of azathioprine in inflammatory bowel disease patients who sustain remission: new risk factors for relapse. *Dig Dis Sci*. 2019;64(6):1612-21.
18. Kochar B, Rusher A, Araka E, et al. Prevalence and appropriateness of polypharmacy in older adults with inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci*. 2024;69(3):766-74.
19. Turbayne AK, Sparrow MP. Low-dose azathioprine in combination with allopurinol: the past, present and future of this useful duo. *Dig Dis Sci*. 2022; 67(12):5382-91.
20. Ng HJ, Crowther MA. Azathioprine and inhibition of the anticoagulant effect of warfarin: evidence from a case report and a literature review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4(1):75-7.
21. Tran JQ, Zhang P, Ghosh A, et al. Single-dose pharmacokinetics of ozanimod and its major active metabolites alone and in combination with gemfibrozil, itraconazole, or rifampin in healthy subjects: a randomized, parallel-group, open-label study. *Adv Ther*. 2020;37(10):4381-95.
22. Menon S, Riese R, Wang R, et al. Evaluation of the effect of tofacitinib on the pharmacokinetics of oral contraceptive steroids in healthy female volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2016;5(5):336-42.
23. Porcari S, Viola A, Orlando A, et al. Persistence on anti-tumor necrosis factor therapy in older patients with inflammatory bowel disease compared with younger patients: data from the Sicilian Network for Inflammatory Bowel Diseases (SN-IBD). *Drugs Aging*. 2020;37(5):383-92.
24. Lobaton T, Ferrante M, Rutgeerts P, et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(4):441-51.
25. Amano T, Shinzaki S, Asakura A, et al. Elderly onset age is associated with low efficacy of first anti-tumor necrosis factor treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Sci Rep*. 2022;12(1):5324.
26. Paul S, Roblin X. Letter: immunogenicity of anti-TNF in elderly IBD patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(3):336.
27. Singh S, Iversen AT, Allin KH, et al. Comparative outcomes and safety of vedolizumab vs tumor necrosis factor antagonists for older adults with inflammatory bowel diseases. *JAMA Netw Open*. 2022;5(9)
28. Kochar B, Pate V, Kappelman MD, et al. Vedolizumab is associated with a lower risk of serious infections than anti-tumor necrosis factor agents in older adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(6):1299-305 e5.
29. Bollegala N, Jackson TD, Nguyen GC. Increased postoperative mortality and complications among elderly patients with inflammatory bowel diseases: an analysis of the National Surgical Quality Improvement Program Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(9):1274-81.
30. Boyd T, Araka EB, Kochar B, et al. Differences in management and outcomes of older and younger adults with severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2024;18(4):570-7.
31. Ananthakrishnan AN, Nguyen GC, Bernstein CN. AGA clinical practice update on management of inflammatory bowel disease in elderly patients: Expert Review. *Gastroenterol*. 2021;160(1):445-51.

MARIE-LYNE BÉLAIR, M.D., FRCSC



D^{re} Marie-Lyne Bélaïr a accompli ses études de médecine ainsi que son programme de résidence en ophtalmologie à l'Université de Montréal. Elle a ensuite suivi une sous-spécialité en maladies inflammatoires oculaires et uvéite au Wilmer Eye Institute de l'hôpital Johns Hopkins à Baltimore, dans le Maryland. Depuis 2006, D^{re} Bélaïr pratique l'ophtalmologie clinique et chirurgicale au centre universitaire d'ophtalmologie de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont à Montréal. D^{re} Bélaïr s'intéresse surtout aux traitements médicaux et chirurgicaux des patients atteints d'uvéite. Elle a participé à de nombreuses études cliniques évaluant de nouveaux traitements immunosuppresseurs pour les uvéites graves non infectieuses. Elle a également donné de nombreux exposés pour les spécialistes en dehors du domaine de l'ophtalmologie afin d'accroître la collaboration dans le traitement des patients présentant des complications ophtalmiques liées aux maladies inflammatoires systémiques.

Affiliations de l'auteure : Département d'ophtalmologie, Université de Montréal, Montréal (Québec)

EVANGELINA ESPOSITO, M.D., CHM



Evangelina Esposito, M.D. ChM, a obtenu son diplôme de médecin à l'Université nationale de Córdoba en Argentine (2004-2009) et a effectué son programme de résidence en ophtalmologie à l'Université catholique de Córdoba (2011-2014) en Argentine, suivi d'une année durant laquelle elle a occupé la fonction de responsable des médecins résidents. Elle a terminé sa spécialisation en pathologie oculaire et oncologie oculaire à l'Université McGill, à Montréal (2015-2017). Le Conseil argentin d'ophtalmologie lui a décerné le prix de jeune ophtalmologiste distinguée en 2014, et la Fondation du centre de santé de l'Université McGill lui a accordé une bourse Léonard Ellen en pathologie oculaire en 2015. En 2019, elle a terminé sa maîtrise en ophtalmologie à l'Université d'Édimbourg. Elle occupe un poste de professeure de premier cycle et de troisième cycle à l'Université catholique de Córdoba. Elle a récemment reçu la bourse Besner-Valois pour continuer ses études à l'Université de Montréal. Elle poursuit actuellement une spécialisation en uvéite à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

Affiliations de l'auteure : Département d'ophtalmologie, Université de Montréal, Montréal (Québec)

COMPLICATIONS OPHTALMIQUES DES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

Principaux points à retenir :

- Les MEI oculaires sont plus fréquentes dans la MC que dans la CU.
- L'épisclérite et l'uvéite sont les MEI oculaires les plus courantes.
- Tous les patients atteints de MII doivent vérifier régulièrement leurs yeux et consulter un médecin s'ils présentent une rougeur oculaire, une douleur, une photosensibilité ou une vision floue.
- En présence de manifestations oculaires, un traitement rapide peut éviter la cécité. La sensibilisation et l'éducation des patients y contribuent énormément.
- Les complications oculaires peuvent résulter de l'histoire naturelle de la maladie, du traitement ou d'affections n'ayant aucun rapport, mais concomitantes. La sensibilisation est la clé d'une prise en charge adéquate.
- La collaboration entre gastro-entérologues et ophtalmologues est essentielle lors du choix du traitement pour les patients atteints de MII qui présentent une inflammation oculaire.

Introduction

La prévalence des maladies inflammatoires de l'intestin (MII), estimée à 843 pour 100 000 personnes (IP à 95 % de 828 à 859) (soit 0,843 % de la population) en 2023 est en hausse au Canada et devrait atteindre 1,1 % de la population canadienne d'ici 2035.¹ Par conséquent, les manifestations extra-intestinales et les complications augmenteront également. Jusqu'à 50 % des patients atteints de MII présenteront une manifestation extra-intestinale (MEI) au cours de leur maladie, les patients atteints de la maladie de Crohn (MC) étant plus souvent touchés que les patients atteints de colite ulcéreuse (CU).² Les manifestations oculaires sont la troisième MEI la plus courante après les atteintes articulaires et dermatologiques.³ Les troubles oculaires chez les patients atteints de MII peuvent correspondre à une MEI, à une complication du traitement systémique ou à une affection non liée à ce trouble. Tous les patients présentant un œil rouge, une photosensibilité, une perte de vision ou tout autre symptôme oculaire aigu doivent être rapidement examinés par un ophtalmologue. La détection précoce des maladies ophtalmiques et la prise en charge appropriée nécessitent une collaboration entre spécialistes et revêtent la plus haute importance pour éviter une perte de vision permanente.

Les manifestations oculaires les plus courantes signalées chez les patients atteints de MII sont l'épisclérite (2 à 5 %) et l'uvéite antérieure (0,5 à 3,5 %).³ Les autres manifestations moins courantes sont la sclérite, l'uvéite intermédiaire et postérieure, la vascularite rétinienne, les occlusions vasculaires rétiniennes, le syndrome inflammatoire orbitaire et la névrite optique.⁴ Les manifestations oculaires peuvent également être associées à des syndromes de malabsorption chez certains patients atteints de MII.⁵ Une carence secondaire en vitamine A peut entraîner une cécité nocturne et une kératoconjonctivite sicca (sécheresse oculaire).^{6,7}

Épisclérite et sclérite

L'épisclérite, qui est la complication ophtalmique la plus courante des MII, consiste en une inflammation des vaisseaux épiscléaux superficiels. Elle se manifeste par une gêne oculaire soudaine, une rougeur sectorielle ou diffuse, un larmoiement, une douleur minime ou une absence de douleur, et aucune modification de l'acuité visuelle. Elle est généralement unilatérale et peut également se présenter sous une forme nodulaire. Dans l'épisclérite, la rougeur va blanchir au cours du test diagnostique qui consiste à instiller une goutte de phényléphrine à 2,5 %. Comme d'autres manifestations oculaires, l'épisclérite peut survenir avant ou après le diagnostic de MII. L'épisclérite est associée à une MC active et peut être considérée comme un indicateur de l'activité de la maladie intestinale.⁸ Le traitement d'une MII active est généralement suffisant pour faire disparaître l'épisclérite, mais certains traitements topiques peuvent être ajoutés, tels que des lubrifiants, des corticostéroïdes topiques ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques (AINS). Il est parfois nécessaire de prescrire de AINS par voie orale, mais ils doivent être utilisés avec prudence en raison de leur effet sur l'inflammation intestinale.

Sclérite

La sclérite est une manifestation rare des MII, qui survient chez moins de 1 % des cas³ (**Tableau 1**). Contrairement à l'épisclérite, la sclérite n'est pas considérée comme un indice de l'activité d'une MII et peut survenir même lorsque la maladie intestinale est inactive. La sclérite se manifeste sous une forme plus grave que l'épisclérite. Les patients présentant une sclérite se plaignent généralement d'une rougeur oculaire intense et d'une douleur profonde (qui généralement les réveille la nuit). La rougeur ne blanchit pas lors de l'instillation de phényléphrine topique. Il n'y a généralement pas d'écoulement ni de photosensibilité et l'acuité visuelle reste normale, sauf en cas de forme grave de l'affection ou s'il existe une composante postérieure associée. La sclérite peut être associée à de multiples maladies systémiques, dont certaines sont

	Uvéite	Épisclérite	Sclérite
Présentation	Rougeur périlimbique, photosensibilité, vision floue	Œil rouge, douleur minime, blanchit avec la phényléphrine	Œil rouge, douleur profonde, teinte violette, ne blanchit pas avec la phényléphrine
Traitement de première ligne	corticostéroïdes topiques	Observation, AINS topiques, corticostéroïdes topiques	corticostéroïdes systémiques, AINS systémiques
Diagnostic différentiel d'une maladie sous-jacente	Idiopathique, traumatisme, maladies systémiques associées à l'antigène HLA-B27 comme les MII, autres maladies systémiques, postopératoire	Idiopathique, zona, rarement une maladie systémique	Maladie du tissu conjonctif, zona, syphilis, goutte

TABLEAU 1 : Uvéite par rapport à épisclérite par rapport à sclérite; avec l'aimable autorisation de Marie-Lyne Bélair, M.D., FRCSC et Evangelina Esposito, M.D., ChM

potentiellement mortelles. En raison de sa gravité, la sclérite requiert un traitement agressif pour éviter la cécité, dont un traitement systémique, qui commence par des AINS et nécessite souvent des corticostéroïdes systémiques et une immunosuppression.

Uvéite

L'uvéite est la deuxième manifestation oculaire la plus courante des MII (0,5 à 3,5 %) et est deux fois plus fréquente chez les patients atteints de MC que chez les patients atteints de CU.^{9,10} L'uvéite correspond à une inflammation aiguë du tractus uvéal ou de la couche moyenne de l'œil, qui comprend l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. Elle est classée comme uvéite antérieure, intermédiaire, postérieure ou panuvéite. L'uvéite antérieure (également appelée iritis ou iridocyclite) est une inflammation qui prédomine dans la chambre antérieure; on parle d'uvéite intermédiaire lorsque le vitré est atteint, d'uvéite postérieure lorsque l'inflammation touche la rétine et/ou la choroïde, et de panuvéite lorsque l'inflammation est également présente dans les trois parties de l'œil.¹¹ Chez les patients atteints de MII, l'uvéite est généralement antérieure et n'est pas corrélée à l'activité du tractus gastro-intestinal.¹² Toutefois, l'uvéite antérieure peut être considérée comme le marqueur d'une évolution plus grave de la maladie.¹³ L'uvéite antérieure est souvent associée à d'autres MEI telles que l'érythème noueux et les arthralgies. Il existe un lien bien établi entre la MC, la spondylarthrite ankylosante et l'uvéite antérieure. Les patients ont tendance à être positifs à l'antigène HLA-B27.⁴ Cliniquement, les symptômes de l'uvéite antérieure sont une rougeur, une photosensibilité, une douleur et une baisse de la vision. Dans les cas graves, l'uvéite antérieure peut se manifester par une accumulation de cellules inflammatoires dans la chambre antérieure appelée hypopion (**Figure 1**). Le traitement d'un épisode d'uvéite antérieure doit être instauré rapidement afin d'éviter les complications cécitantes potentielles telles que les synéchies postérieures, le glaucome, l'œdème maculaire, la cataracte, la kératopathie en bande et l'atteinte rétinienne. Le traitement initial consiste à administrer des corticostéroïdes topiques et des

gouttes cycloplégiques. Une injection périoculaire ou des corticostéroïdes systémiques peuvent être nécessaires dans les cas les plus graves. En cas de récurrences multiples ou d'évolution chronique, ou si le traitement topique entraîne des effets indésirables intolérables, un traitement par immunosuppresseurs peut être envisagé.

Il convient de prendre en considération certains éléments particuliers chez les enfants. Souvent, les enfants ne se plaignent pas d'une vision floue et l'uvéite peut être moins symptomatique. Dans cette tranche d'âge, il est particulièrement important de procéder à un suivi ophtalmologique régulier. La prévalence des manifestations oculaires des MII chez les enfants serait de 0,62 à 1,82 %, l'uvéite étant la plus fréquente.¹⁴

Diagnostic différentiel

L'uvéite peut être associée à des maladies inflammatoires autres que les MII. L'association la plus courante est la spondylarthrite ankylosante, un type d'arthrite inflammatoire associé à l'antigène HLA-B27. Il est important de ne pas supposer une origine inflammatoire chez tous les cas de MII présentant une uvéite. Il faut garder à l'esprit la possibilité de causes infectieuses et non infectieuses et réaliser les examens appropriés. Les causes infectieuses sont notamment la syphilis, le groupe des herpèsvirus (VHS, VZV, CMV), la maladie de Lyme et la tuberculose. Une rougeur oculaire peut également être associée à certaines pathologies ne nécessitant pas un traitement urgent, telles que la blépharite, la conjonctivite et la kératite sicca, ou à des pathologies nécessitant un traitement plus urgent, telles qu'un ulcère cornéen (une pathologie qui doit toujours être envisagée chez les porteurs de lentilles de contact), un traumatisme oculaire ou une endophtalmie (chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale oculaire récente ou une injection intra-oculaire thérapeutique pour d'autres causes).

Importance de la collaboration dans la prise de décision thérapeutique

Comme indiqué précédemment, la plupart des cas de MEI oculaires peuvent être traités avec des corticostéroïdes locaux ou périoculaires. Les cas plus graves ou les inflammations oculaires chroniques doivent être pris en charge par un traitement plus agressif et une approche à long terme. L'uvéite chronique ou à récurrences multiples nécessite un traitement immunosuppresseur afin d'éviter l'utilisation prolongée de corticostéroïdes et les effets indésirables qui y sont associés.¹⁵ Divers agents immunosuppresseurs sont utilisés dans le traitement de l'uvéite. Les antimétabolites tels que le méthotrexate, le mycophénolate mofétil et l'azathioprine sont fréquemment utilisés pour traiter une uvéite grave, mais non infectieuse. Lorsqu'un patient atteint de MII nécessite un traitement systémique, le choix de l'agent

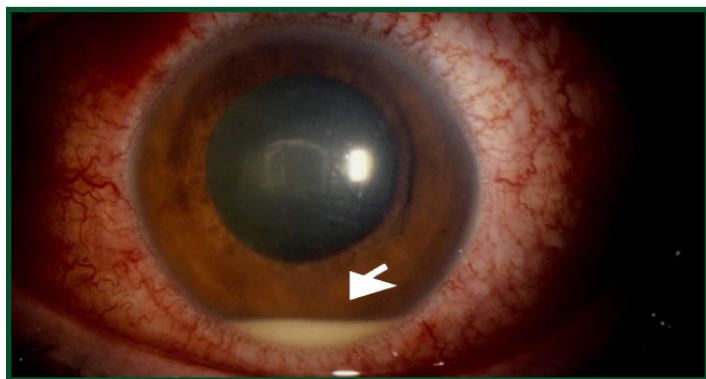


Figure 1. Photo montrant la présence d'un hypopion (ligne blanche — flèche) : signe d'une uvéite antérieure grave; avec l'aimable autorisation de Marie-Lyne Belair, MD, FRCSC et Evangelina Esposito, MD CHM

immunosuppresseur doit également tenir compte de la présence ou de l'absence de MEI oculaires. Les agents biologiques anti-facteur de nécrose tumorale (anti-TNF), principalement l'infliximab et l'adalimumab, sont efficaces pour traiter à la fois une MII et l'uvéïte. Ces agents sont approuvés pour le traitement des formes isolées non infectieuses de l'uvéïte intermédiaire, postérieure et de la panuvéïte. En présence d'une uvéïte antérieure associée à la spondylarthrite ankylosante, les agents anti-TNF se sont révélés efficaces pour réduire les exacerbations de l'uvéïte et améliorer la maîtrise de l'uvéïte chronique.^{16,17} Le védolizumab a été proposé récemment pour le traitement des MII, mais son contrôle inflammatoire sélectif de l'intestin semble limiter son effet sur la prévention des MEI, comme cela a été décrit dans une étude où les patients recevant ce médicament étaient plus susceptibles de présenter des MIE par rapport aux patients recevant des traitements par anti-TNF.¹⁸

Conclusion

L'atteinte oculaire est fréquente dans la MC et les MII actives. Les ophtalmologues doivent être conscients que l'inflammation oculaire peut précéder le diagnostic de MII. Les médecins qui traitent les patients atteints de MII doivent connaître les symptômes des manifestations extra-intestinales oculaires. Les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter un médecin s'ils présentent de tels symptômes. Ils doivent également se prêter à des examens oculaires réguliers afin de détecter une atteinte de l'œil et les effets indésirables potentiels du traitement de la MII. Un diagnostic et un traitement rapides sont importants pour prévenir une perte de vision irréversible.

Coordonnées :

D^{re} Marie-Lyne Bélair
Courriel : ml.belair@umontreal.ca

Divulgence de renseignements financiers :

M.B. : Honoraires de conférencière : Pfizer, Abbvie
E.E. : aucune déclaration

Références :

1. Kuenzig E, Kaplan G, Benchimol E. The Rising Burden Of Inflammatory Bowel Disease In Canada: Findings From The Crohn's And Colitis Canada 2023 Impact Of Inflammatory Bowel Disease In Canada Report. *Can IBD Today* [Internet]. 2024 Jun. 5 [cited 2024 Aug. 5];2(1):5-11. Available from: https://canadianibdtoday.com/article/view/2-1-Kuenzig_et_al
2. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al; European Crohn's and Colitis Organisation. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Mar;10(3):239-54.
3. Pytrus W, Akutko K, Pytrus T, et al. A review of ophthalmic complications in inflammatory bowel diseases. *J Clin Med*.

- 2022 Dec 15;11(24):7457.
4. Mady R, Grover W, Butrus S. Ocular complications of inflammatory bowel disease. *Scientific World Journal*. 2015;2015:438402.
5. Pereira A, Adekunle RD, Zaman M, et al. Association between vitamin deficiencies and ophthalmological conditions. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:2045-62.
6. da Rocha Lima B, Pichi F, Lowder CY. Night blindness and Crohn's disease. *Int Ophthalmol*. 2014;34:1141-1144.
7. Abegunde AT, Muhammad BH, Ali T. Preventive health measures in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22:7625-44.
8. Mintz R, Feller E, Bahr RL, et al. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(2):135-9.
9. Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes HV Jr, et al. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2017 Aug 28;23(32):5836-48.
10. Lin H, Zhang J, Liang C, et al. Differences in the prevalence of uveitis between Crohn's disease and ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2024 Jun;102(4):e485-e492.
11. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep;140(3):509-16.
12. Vera EL, Betancur Vasquez CB, Peinado Acevedo JS, et al. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Cureus*. 2023 Jun 12;15(6):e40299.
13. Biedermann L, Renz L, Fournier N, et al. Uveitis manifestations in patients of the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019 Aug 13;12:1756284819865142.
14. Ottaviano G, Salvatore S, Salvatoni A, et al. Ocular manifestations of paediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018 Jun 28;12(7):870-9.
15. Schwartzman S. Advancements in the management of uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Apr;30(2):304-15.
16. Levy-Clarke G, Nussenblatt R. Does anti-TNF therapy decrease the incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Feb;2(2):72-3.
17. Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):696-701.
18. Dubinsky MC, Cross RK, Sandborn WJ, et al. Extraintestinal manifestations in vedolizumab and anti-TNF-treated patients With inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Aug 16;24(9):1876-82.

VOL. 2
NUMÉRO 2
ÉTÉ
2024

Inscrivez-vous pour recevoir les prochains
numéros numériques et imprimés en visitant
notre site catalytichealth.com/cibdt.

Vous voulez en savoir plus?
Tous les anciens numéros sont disponibles en
ligne à l'adresse canadianibdtoday.com

