

**VOL 1
NUMÉRO 2
2023**

ISSN 2817-4143 (IMPRIMÉ)
ISSN 2817-4151 (EN LIGNE)

CANADIAN IBD TODAY

Connaissance cliniques, perspectives et
prise en charge de la maladie

APPROCHES CHIRURGICALES À LA MALADIE DE CROHN PÉRIANALE

Anthony de Buck van Overstraeten, M.D., MSc

MANIFESTATIONS CUTANÉES DES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN : PERLES CLINIQUES POUR LES GASTRO- ENTÉROLOGUES

Jennifer Lipson, M.D.

MALADIES ÉVITABLES PAR LA VACCINATION DANS LES MII : PERTINENCE, LIGNES DIRECTRICES ET CONSIDÉRATIONS POUR LA MISE EN ŒUVRE

Felix Zhou, M.D., Kyle Kilby M.D., Jennifer Jones M.D.

TRAITEMENT D'ASSOCIATION AVANCÉ DANS LES MII : PEUT-IL RÉUSSIR?

Virginia Solitano, M.D., Vipul Jairath, M.D.

MALADIE DE CROHN POSTOPÉATOIRE : TECHNIQUES DE PRISE EN CHARGE ACTUELLES ET NOUVELLES

Maxime Delisle, M.D., FRCPC

TABLE DES MATIÈRES

5

APPROCHES CHIRURGICALES À LA MALADIE DE CROHN PÉRIANALE

Anthony de Buck van Overstraeten, M.D., MSc

10

TRAITEMENT D'ASSOCIATION AVANCÉ DANS LES MII : PEUT-IL RÉUSSIR?

Virginia Solitano, M.D., Vipul Jairath, M.D.

15

MANIFESTATIONS CUTANÉES DES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN : PERLES CLINIQUES POUR LES GASTRO-ENTÉROLOGUES

Jennifer Lipson, M.D.

22

MALADIE DE CROHN POSTOPÉRATOIRE : TECHNIQUES DE PRISE EN CHARGE ACTUELLES ET NOUVELLES

Maxime Delisle, M.D., FRCPC

27

MALADIES ÉVITABLES PAR LA VACCINATION DANS LES MII : PERTINENCE, LIGNES DIRECTRICES ET CONSIDÉRATIONS POUR LA MISE EN ŒUVRE

Felix Zhou, M.D., Kyle Kilby M.D., Jennifer Jones M.D.

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

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

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

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

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

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

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

COMITÉ DE RÉDACTION



TALAT BESSISSOW
MDCM, MSC, FRCPC

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



CYNTHIA SEOW
MBBS (HONS), MSC, FRACP

Professeure de médecine, Division de gastro-entérologie & 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 de MII de l'Hôpital d'Ottawa



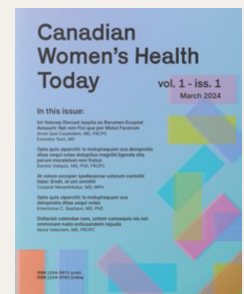
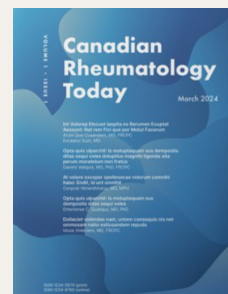
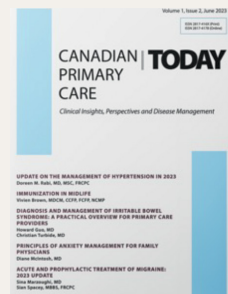
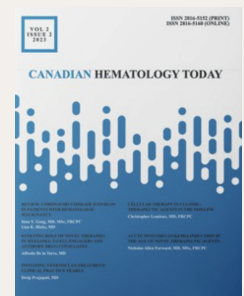
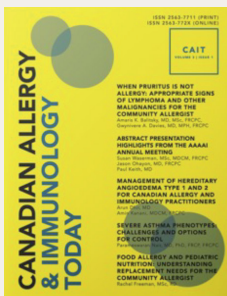
REMO PANACCIONE
M.D., FRCPC

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



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.



ANTHONY DE BUCK VAN OVERSTRAETEN M.D., MSc



Le Dr Anthony de Buck, M.D., MSc, est chirurgien spécialisé en chirurgie colorectale et exerce à l'hôpital Mount Sinai de Toronto. Il occupe également un poste de professeur agrégé à l'Université de Toronto. Sa solide formation en chirurgie et en médecine colorectale lui a permis d'apporter d'importantes contributions au domaine de la chirurgie colorectale et de la recherche sur les résultats cliniques des maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Le Dr de Buck a obtenu son diplôme en médecine à l'université de Louvain, en Belgique. En 2013, il a bénéficié d'une bourse de recherche qui lui a permis d'accroître davantage ses connaissances et ses compétences en médecine colorectale à l'Université de Toronto. Il a également accompli une maîtrise en épidémiologie clinique à l'Université de Toronto, dont il a retiré une connaissance approfondie des techniques de recherche pour étudier les résultats cliniques des MII.

Les travaux scientifiques du Dr de Buck concernent essentiellement la recherche sur les résultats cliniques des MII, avec un accent particulier sur les résultats fonctionnels et la qualité de vie des patients atteints de ces maladies chroniques. Sa détermination à améliorer les résultats des patients l'a poussé à mener de nombreuses études et à obtenir plusieurs subventions allouées par les pairs pour soutenir ses efforts de recherche. Chercheur éminent, il intervient activement dans des études multi-institutionnelles, dont des études contrôlées à répartition aléatoire (ECRA), qui visent à faire progresser notre compréhension des MII et de leur incidence sur la vie des patients. Outre ses activités de recherche, le Dr de Buck s'attache profondément à former la prochaine génération des professionnels de la santé. En qualité de professeur agrégé à l'Université de Toronto, il joue un rôle important dans l'enseignement et le mentorat des étudiants, des résidents et des boursiers, transmettant ses connaissances et son expertise afin de façonner l'avenir de la chirurgie colorectale et de la recherche sur les MII.

Affiliations :

Département de chirurgie, Système Sinai Health, Université de Toronto, Toronto, Ontario

APPROCHES CHIRURGICALES À LA MALADIE DE CROHN PÉRIANALE

Introduction

Près d'un tiers des patients atteints de la maladie de Crohn (MC) présentent des symptômes anaux.^{1,2} Outre les marisques et les fissures chroniques typiques, 50 % de ces patients développent des abcès périnaux et des fistules, qui comptent parmi les phénotypes de la MC les plus difficiles à traiter. Ces symptômes peuvent diminuer fortement la qualité de vie (QdV) des patients et entraîner un nombre important de journées perdues à l'école ou au travail, car ils surviennent souvent dans une population jeune et active.^{3,4}

Traitement pharmacologique

Le traitement pharmacologique est la pierre angulaire du traitement de la MC anale, bien qu'aucun des traitements actuellement disponibles n'ait démontré un taux élevé de réussite. Le chirurgien joue également un rôle important dans la prise en charge de la MC. En fait, la MC anale requiert le plus haut niveau d'interaction entre plusieurs disciplines, notamment une interaction entre le gastro-entérologue, le chirurgien et le radiologue. Une

collaboration étroite et la transition des soins entre ces disciplines, ainsi qu'avec les spécialistes des soins de santé paramédicaux, ont une incidence bénéfique sur les résultats des patients grâce à la prise en charge intégrée et la garantie d'un suivi optimal.

Mesures chirurgicales

Une rémission de la MC anale est extrêmement difficile à obtenir. L'objectif primaire du traitement est donc de maîtriser le risque de septicémie, ce qui doit être accompli avant l'instauration d'un traitement immunomodulateur. Les abcès nécessitent un drainage effectué par un chirurgien. La présence d'un abcès peut être évaluée par un examen clinique ou par une imagerie pelvienne (IRM, TDM ou échographie). Une bonne compréhension de l'anatomie périnéale est essentielle pour établir un diagnostic correct des abcès périnéaux, ainsi que pour déterminer la forme de drainage optimale et la plus sûre, qui évite toute lésion du sphincter ou augmente le degré de complication de la fistule. La classification de Park est généralement utilisée par le chirurgien pour comprendre et décrire l'anatomie de la fistule. Cette classification est

intéressante, car elle décrit adéquatement la relation entre la fistule et le sphincter anal dont dépend le choix du traitement chirurgical le plus favorable pour la réparation de la fistule. Le chirurgien doit veiller à évacuer suffisamment le contenu de l'abcès en créant un trajet fistuleux le plus court possible et en évitant une lésion du sphincter anal. Les abcès ischio-rectaux (les plus courants) nécessitent un drainage percutané par incision de la peau au point culminant de l'abcès. Cette incision doit être suffisamment large pour permettre un soin optimal de la plaie. Les abcès supra-lévatoriens résultant d'un trajet fistuleux dans le plan intersphinctérien doivent être drainés par voie intra-anales afin d'éviter la création d'une fistule supra-sphinctérienne.

Le risque de récurrence de l'abcès après le drainage est réduit par la mise en place d'un séton. Il s'agit d'un fil que l'on glisse dans le trajet fistuleux depuis l'orifice externe jusqu'à l'orifice interne de la fistule. Les deux extrémités du fil sont ensuite nouées pour former une boucle. Ce drain assure le maintien de l'ouverture externe de la fistule afin de permettre un meilleur drainage du contenu infecté et de réduire ainsi le risque de récurrence de l'abcès. Cette procédure est généralement bien acceptée par les patients. Bien que le séton puisse rester en place indéfiniment, les patients demandent souvent aux chirurgiens de le retirer à un moment ou l'autre de leur maladie.

Dès que le risque de septicémie aiguë est maîtrisé et que la question du traitement de la fistule se pose, les chirurgiens disposent de plusieurs techniques chirurgicales pour intervenir. Chaque technique chirurgicale vise à fermer l'orifice interne de la fistule, qui se trouve dans la zone de haute pression. Une fermeture efficace de cet orifice interne permet généralement la cicatrisation de toute la fistule. Cette procédure est toutefois plus compliquée qu'on ne le croit! Il est donc important que les patients aient des attentes raisonnables en ce qui concerne les taux de réussite du traitement des fistules. Ils doivent comprendre que, souvent, la maîtrise des symptômes est l'objectif le plus élevé que l'on puisse atteindre.

Malgré la disponibilité d'une imagerie de haute qualité, le chirurgien commence généralement par un examen sous anesthésie (ESA) qui lui permet d'explorer la fistule, d'en obtenir une bonne cartographie, et d'identifier d'éventuels trajets fistuleux secondaires, des fistules en fer à cheval ou des extensions fistuleuses au-dessus du plancher pelvien. De plus, le chirurgien évalue la qualité des tissus et le degré d'inflammation. Il exclut également la présence d'une sténose anale. Une sténose anale

est un important facteur prédictif d'échec chirurgical. Si un séton n'est pas déjà présent, il est souvent mis en place à ce moment-là afin de préparer la réparation chirurgicale. Le séton demeure dans le trajet fistuleux pour mieux maîtriser une septicémie et minimiser le risque de récurrence de l'abcès. Il n'existe pas de données strictes sur le moment du retrait d'un séton. Toutefois, dans l'étude PISA, les sétons ont été retirés 6 semaines après l'instauration du traitement par un agent anti-TNF afin d'augmenter les chances de fermeture sous traitement médical.⁵ En fait, le moment du retrait d'un séton reste à la discrétion du chirurgien, qui tente de trouver un juste équilibre entre la maîtrise adéquate du risque de septicémie et la possibilité d'une cicatrisation sans intervention chirurgicale.

Les techniques chirurgicales utilisées pour la fermeture des fistules liées à la MC ont été initialement décrites pour le traitement des fistules cryptoglandulaires. Seule une minorité de patients mentionnés dans la littérature sont des patients atteints de MC; les données probantes cliniques sont par conséquent assez limitées. Le taux de réussite est cependant plus faible chez les patients atteints de MC que chez les patients présentant des fistules cryptoglandulaires. Il est également important de noter que seuls certains patients sont admissibles à une réparation chirurgicale des fistules dues à la MC. En fait, les patients présentant des fistules très complexes (notamment des fistules supra-sphinctériennes et des fistules ayant plusieurs orifices internes), une sténose anale et une proctite évolutive sont de mauvais candidats à la réparation d'une fistule anale. Plus récemment, l'étude PISA-II menée auprès de patients atteints de MC et présentant une fistule péri-anales a comparé la cicatrisation radiologique des fistules après un traitement par agent anti-TNF de courte durée et la fermeture chirurgicale par rapport à un traitement par agent anti-TNF seul.⁵ Au terme d'un suivi de 18 mois, la cicatrisation radiologique était significativement plus fréquente dans le groupe ayant subi une chirurgie que dans le groupe traité par un agent anti-TNF seul (32 % p/r à 9 %, $p = 0,005$), ce qui valide davantage la réparation chirurgicale des fistules chez les patients atteints de MC. Il est cependant important d'envisager la fermeture au moment où le risque de septicémie et la maladie sont parfaitement maîtrisés.

Fistulotomie

Les fistules simples et superficielles peuvent être traitées efficacement par fistulotomie. Cette intervention présente un taux de réussite élevé, même chez les patients atteints de MC; toutefois, elle compromet partiellement la continence de l'anus en sectionnant une partie du sphincter. Cette technique

doit être utilisée avec une extrême prudence, surtout chez les patients atteints de MC, car le risque de récurrence menant à d'autres éventuelles interventions chirurgicales ultérieures est élevé; en outre, la consistance typique des selles des patients atteints de MC nécessite une fonction adéquate du sphincter.⁶ Cette technique doit donc être réservée à des patients soigneusement sélectionnés et présentant un faible risque d'incontinence. Les techniques d'épargne du sphincter sont par conséquent privilégiées chez les patients atteints de MC. Plusieurs techniques chirurgicales visent à fermer l'orifice interne sans rompre l'intégrité du sphincter.

Lambeau d'avancement rectal (LAR)

La première technique de préservation du sphincter est le lambeau d'avancement rectal (LAR). Cette technique vise à mobiliser un lambeau de muqueuse en forme de V pour couvrir l'orifice interne. Elle a été décrite à de nombreuses reprises dans la littérature, notamment dans une revue systématique faisant état d'un résultat global d'environ 60 %.⁷ Bien que les données spécifiques aux patients atteints de MC sont rares, des résultats médiocres à long terme ont souvent été signalés. La difficulté chez les patients atteints de MC est la présence d'une fibrose rectale qui limite la possibilité d'une mobilisation suffisante du lambeau. De plus, la présence d'une proctite est une contre-indication à cette approche. Une série de cas rétrospective effectuée récemment a fait état d'un taux de réussite plus faible pour le LAR que pour la ligature intersphinctérienne du trajet fistuleux (LITF) chez les patients atteints de MC.⁸

Ligature intersphinctérienne du trajet fistuleux (LITF)

Les chirurgiens peuvent recourir à la technique LITF plutôt que d'utiliser un LAR. Cette technique vise à disséquer le plan intersphinctérien en pratiquant une incision périanale semi-circulaire au niveau de la fistule.⁹ Après l'ouverture du plan intersphinctérien, la partie de la fistule située dans ce plan est isolée, ligaturée et sectionnée, ce qui permet de fermer l'orifice interne sans léser les sphincters. L'orifice externe de la fistule est laissé ouvert et devrait cicatriser secondairement après la cicatrisation de l'orifice interne. Une fois de plus, on ne dispose dans ce cas que de données limitées sur le taux de cicatrisation des patients atteints de MC, chez lesquels on a observé un taux de cicatrisation précoce de 65 % et un taux de cicatrisation tardive de presque 50 %.^{10,11} Le taux de guérison est inférieur à celui des fistules cryptoglandulaires et reflète la difficulté du traitement des fistules périanales liées à la MC.

Bouchon de fistule anale

Le bouchon de fistule anale est un bouchon de xénotransgreffe bioabsorbable constitué de sous-muqueuse intestinale porcine, qui est introduit dans la fistule pour obturer l'orifice interne tout en fournissant une matrice pour la régénération des tissus du trajet fistuleux.¹² Sa simplicité d'utilisation, qui ne requiert aucune dissection chirurgicale compliquée, a suscité un grand intérêt. Malheureusement, plusieurs études cliniques ont démontré que le bouchon n'apportait aucun avantage, notamment une étude à répartition aléatoire qui n'a montré aucun bienfait par rapport au placebo.^{13,14} Le bouchon ne devrait donc pas être utilisé dans le traitement des fistules liées à la MC.

Traitement de fistule anale assisté par vidéo (TFAAV) et fermeture au laser de fistule (FiLaC)

Les techniques de traitement de fistule anale assisté par vidéo (TFAAV) et de fermeture au laser de fistule consistent à introduire un endoscope ou une sonde dans le trajet fistuleux pour le cautériser et le désépithélialiser, ce qui déclenche le processus de cicatrisation.^{15,16} Toutefois, la fermeture de l'orifice interne reste une étape nécessaire à la cicatrisation. Ces approches doivent donc être considérées comme des techniques complémentaires à celles décrites précédemment. Le TFAAV présente l'avantage théorique de permettre une meilleure visualisation des trajets latéraux de la fistule principale et de procurer une meilleure compréhension de l'anatomie; l'intérêt de cette technique sur le taux de cicatrisation n'est toutefois pas connu.

Cellules souches mésenchymateuses (CSM)

Le dernier développement dans le traitement des fistules périanales associées à la MC est l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses. Cette technique a été décrite pour la première fois dans un rapport de cas en 2003 concernant une fistule rectovaginale qui s'était complètement cicatrisée après une injection de CSM.¹⁷ Depuis lors, plusieurs études de phase I et de phase II ont été menées et ont débouché sur la publication d'une étude clinique à répartition aléatoire (ECRA) de phase III qui a fait état de la cicatrisation de fistules chez 212 patients.¹⁸ Les fistules périanales ont cicatrisé chez 50 % des patients traités avec des CSM allogéniques dérivées du tissu adipeux par rapport à 34 % des patients du groupe placebo, ce qui était statistiquement significatif. À la suite de cette étude, les CSM ont été reconnues comme une forme viable de traitement en Europe; toutefois, le coût élevé de cette procédure constitue un obstacle important à son utilisation clinique. Une deuxième étude à répartition aléatoire

a terminé le recrutement de plus de 500 patients en février 2023 et les résultats sont attendus au cours de l'automne 2023.

Dérivation des matières fécales

Les patients présentant une maladie périanale symptomatique malgré une parfaite maîtrise du risque de septicémie et un traitement médical sont susceptibles de profiter notablement d'une dérivation des matières fécales, généralement à l'aide d'une iléostomie en boucle. Ce traitement permettra de mieux maîtriser les symptômes et de réduire l'incontinence fécale et le risque de septicémie. La difficulté est toutefois de décider du moment où il est raisonnable de fermer la stomie d'un patient. Le risque de récurrence de la maladie est élevé. Il est donc important d'informer les patients de ce risque important tout en sélectionnant rigoureusement les candidats.

Il est également important d'envisager l'utilisation d'une stomie de dérivation chez les patients atteints de MC. En minimisant l'inflammation active, le risque de septicémie, l'incontinence et la douleur, les stomies permettent une meilleure maîtrise des symptômes liés à la présence d'une fistule. La mise en place d'une stomie est généralement une décision grave pour les patients; toutefois, la majorité de ces patients connaissent une amélioration significative de leur QdV grâce à une stomie qui fonctionne correctement.¹⁹ Il est très important de choisir l'emplacement optimal de la stomie et d'éviter les plis cutanés et autres plis susceptibles d'accroître le risque de fuite. De plus une iléostomie requiert un prolapsus suffisant pour en assurer le bon fonctionnement. Le plus souvent, une stomie en boucle sera envisagée, car elle est théoriquement réversible et offre une certaine tranquillité d'esprit aux patients qui ne sont pas encore prêts à accepter une stomie permanente. Il est toutefois important d'informer le patient que la fermeture de sa stomie entraînera très probablement la réapparition des symptômes. Les cliniciens peuvent toutefois envisager la réparation de la fistule sous la protection d'une stomie comme une mesure destinée à faciliter la cicatrisation qui, si la réparation est efficace, permettra la fermeture de la stomie.

Conclusion

Bien que la prise en charge chirurgicale de la MC périanale pose des difficultés, les chirurgiens disposent de plusieurs options pour le traitement d'une cohorte sélectionnée de patients. Une collaboration étroite entre le gastro-entérologue et le radiologue est essentielle pour un traitement optimal. Dans la majorité des cas, les patients subissent une intervention chirurgicale associée à un traitement pharmacologique.

Correspondance :

Dr Anthony de Buck van Overstraeten
Courriel : anthony.debuck@utoronto.ca

Divulgence de renseignements financiers :

Honoraires des conférenciers :

AbbVie, Janssen Pharmaceuticals, Takeda

Références

1. Eglinton TW, Barclay ML, Geary RB, Frizelle FA. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(7):773-777. doi:10.1097/DCR.0b013e31825228b0
2. Wewer MD, Zhao M, Nordholm-Carstensen A, Weimers P, Seidelin JB, Burisch J. The Incidence and Disease Course of Perianal Crohn's Disease: A Danish Nationwide Cohort Study, 1997-2015. *J Crohns Colitis*. 2021;15(1):5-13. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa118
3. Vollebregt PF, van Bodegraven AA, Markus-de Kwaadsteniet TML, van der Horst D, Felt-Bersma RJF. Impacts of perianal disease and faecal incontinence on quality of life and employment in 1092 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(9):1253-1260. doi:10.1111/apt.14599
4. Lönnfors S, Vermeire S, Greco M, Hommes D, Bell C, Avedano L. IBD and health-related quality of life -- discovering the true impact. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1281-1286. doi:10.1016/j.crohns.2014.03.005
5. Meima-van Praag EM, van Rijn KL, Wasmann KATGM, et al. Short-term anti-TNF therapy with surgical closure versus anti-TNF therapy in the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease (PLISA-II): a patient preference randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(7):617-626. doi:10.1016/S2468-1253(22)00088-7
6. Park MY, Yoon YS, Kim HE, et al. Surgical options for perianal fistula in patients with Crohn's disease: A comparison of seton placement, fistulotomy, and stem cell therapy. *Asian J Surg*. 2021;44(11):1383-1388. doi:10.1016/j.asjsur.2021.03.013
7. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas - PubMed. Accessed February 17, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/myaccess.library.utoronto.ca/31183438/>
8. Ligation of the Intersphincteric Fistula Tract and Endorectal Advancement Flap for High Perianal Fistulas in Crohn's Disease: A Retrospective Cohort Study - PubMed. Accessed February 15, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/myaccess.library.utoronto.ca/31696918/>
9. Rojanasakul A, Pattanaarun J, Sahakitrungruang C, Tantiphachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. 2007;90(3):581-586.
10. Kamiński JP, Zaghiyan K, Fleshner P. Increasing experience of ligation of the intersphincteric fistula tract for patients with Crohn's disease: what have we learned? *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2017;19(8):750-755. doi:10.1111/codi.13668
11. Gingold DS, Murrell ZA, Fleshner PR. A prospective evaluation of the ligation of the intersphincteric tract procedure for complex anal fistula in patients with Crohn's disease. *Ann Surg*. 2014;260(6):1057-1061. doi:10.1097/SLA.0000000000000479
12. Safar B, Jobanputra S, Sands D, Weiss EG, Noguera JJ, Wexner SD. Anal fistula plug: initial experience and outcomes. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(2):248-252. doi:10.1007/DCR.0b013e31819c96ac
13. Senéjoux A, Siproudhis L, Abramowitz L, et al. Fistula Plug in Fistulising Ano-Perineal Crohn's Disease: a Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):141-148. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv162
14. Christoforidis D. Who benefits from the anal fistula plug? *Dis Colon Rectum*. 2010;53(8):1105-1106. doi:10.1007/DCR.0b013e3181e27efb
15. Meinerio P, Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech Coloproctology*. 2011;15(4):417-422. doi:10.1007/s10151-011-0769-2
16. Wilhelm A. A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech Coloproctology*. 2011;15(4):445-449. doi:10.1007/s10151-011-0726-0
17. García-Olmo D, García-Arriaza M, García LG, et al. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis*. 2003;18(5):451-454. doi:10.1007/s00384-003-0490-3
18. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2016;388(10051):1281-1290. doi:10.1016/S0140-6736(16)31203-X
19. Abdalla MI, Sandler RS, Kappelman MD, et al. The Impact of Ostomy on Quality of Life and Functional Status of Crohn's Disease Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(11):2658-2664. doi:10.1097/MIB.0000000000000930

VIRGINIA SOLITANO

M.D.

La D^{re} Solitano bénéficie d'une bourse de recherche postdoctorale sur les MII à l'université Western de London (Ontario) et d'une bourse de recherche en gastro-entérologie à l'université Humanitas de Milan (Italie). Dans le cadre de sa bourse de recherche sur les MII à l'Université de Western, elle se consacre à la conception et l'analyse d'études cliniques sur les MII, ainsi qu'au développement et à la validation d'indices sous la supervision du professeur Vipul Jairath.



Affiliations :

Université Western, London (Ontario), Canada

Département des sciences biomédicales, Université Humanitas, Pieve Emanuele, Milan, Italie

VIPUL JAIRATH

M.D.

Le Dr Jairath est professeur de médecine à la faculté de médecine et de médecine dentaire Schulich. Il est également titulaire de la chaire créée par John et Susan McDonald pour la recherche clinique sur les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) à l'Université Western. Il est directeur du programme de bourses de recherche postdoctorales sur les MII à l'Université Western et titulaire de la chaire de recherche du département de médecine. Ses recherches portent sur les traitements cliniques des MII, les études cliniques, le développement et la validation d'indices cliniques ainsi que des mesures des résultats rapportés par les patients. Il mène ses activités cliniques en milieu hospitalier universitaire et il occupe le poste de chercheur principal dans plusieurs études cliniques.



Affiliations :

Université Western, London (Ontario), Canada

TRAITEMENT D'ASSOCIATION AVANCÉ DANS LES MII : PEUT-IL RÉUSSIR?

Introduction

Le traitement d'association classique dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MII), qui consiste en un agent immunosuppresseur et un agent anti-TNF, est une stratégie bien intégrée dans la pratique clinique. Les études déterminantes SONIC et UC SUCCESS ont démontré que l'association d'une thiopurine et de l'infliximab était plus efficace qu'une monothérapie, et était associée à des taux plus élevés de cicatrisation de la muqueuse et de rémission sans traitement par corticostéroïdes.^{1,2}

Le principal avantage de ce traitement d'association classique découle de l'effet de l'immunomodulateur sur la pharmacocinétique des agents anti-TNF, avec un taux plus faible d'anticorps anti-médicament détectés chez les sujets recevant un traitement d'association.³ Malgré l'augmentation de l'arsenal thérapeutique et des efforts déployés pour la mise en œuvre d'études cliniques sur les MII, les taux de rémission clinique à un an sont toujours de l'ordre de 30 % à 50 %, ⁴⁻⁷ ce qui indique qu'un plafond thérapeutique pourrait avoir été atteint avec l'utilisation d'agents en monothérapie. De plus, les agents qui se sont avérés efficaces pour le traitement de maladies lumineales peuvent ne pas l'être pour les manifestations extra-intestinales (MEI) ou pour les maladies inflammatoires à médiation immunitaire (MIMI) concomitantes.⁸ C'est pourquoi le concept de traitement d'association avancé (TAA), qui consiste en l'administration conjointe d'au moins deux agents biologiques, ou d'un agent biologique et d'une petite molécule, semble constituer une approche thérapeutique pour les patients atteints d'une MII réfractaire, ainsi que pour les patients atteints simultanément d'une MII et d'une MIMI, ou d'une MII associée à des MEI.⁹

Données probantes cliniques pour le TAA

Études cliniques et rapports antérieurs

Plusieurs séries de cas et études incluant de petites cohortes ont fourni des exemples intéressants d'utilisation efficace du TAA chez des patients atteints d'une MII réfractaire ou chez des patients atteints simultanément d'une MII et d'une MIMI (par exemple, maladie psoriasique, polyarthrite rhumatoïde [PR], spondylarthrite [SpA]) ou de MEI (notamment, érythème noueux, pyoderma gangrenosum, uvéite).

Parmi les études de cohorte, Yang et al ont rapporté les résultats de 22 patients atteints de longue date

de la maladie de Crohn (MC) et traités dans un centre canadien et un centre américain. La majorité avait déjà subi des résections chirurgicales et n'avait pas répondu à un nombre médian de quatre médicaments biologiques.¹⁰ Le traitement le plus couramment administré était le védolizumab en association avec l'ustékinumab, probablement en raison de leurs différents profils d'innocuité favorables.

Une étude de cohorte rétrospective italienne a rapporté de meilleurs résultats pour l'ensemble des 16 patients atteints d'une MII ou de MEI, toutes de nature évolutive (notamment, SpA et maladie psoriasique évolutives), et traités par TAA.¹¹ Dans cette série de cas, seuls trois effets indésirables ont été signalés (une réaction cutanée après l'administration de certolizumab, une lésion hépatique induite par le médicament et un abcès périanal); cependant, aucun de ces effets n'était grave.

Selon une revue systématique complétée par une méta-analyse qui portait sur 30 études menées auprès de 279 patients atteints d'une MII, la principale indication du TAA était une MII réfractaire, suivie par les MEI concomitantes ou une maladie rhumatologique.¹² Le traitement le plus fréquemment administré était un agent anti-TNF associé à des anti-intégrines (48 %), suivi de l'ustékinumab associé à une anti-intégrine. Sur une période de suivi médiane de 32 semaines, les taux groupés de rémission clinique et endoscopique étaient respectivement de 59 % (IC à 95 % = 42 % à 74 %) et de 34 % (IC à 95 % = 23 % à 46 %). Étonnamment, les taux de réussite étaient plus élevés chez les patients recevant un TAA en raison de MEI concomitantes, ce qui corrobore l'hypothèse selon laquelle l'inhibition de plus d'un mécanisme d'action unique pourrait maîtriser adéquatement la maladie dans plusieurs systèmes organiques. Selon les données relatives à l'innocuité, les taux d'effets indésirables, d'infections et de tumeurs malignes étaient similaires à ceux observés chez les patients sous monothérapie par anti-TNF (taux groupé d'effets indésirables de 31,4 %, IC à 95 % = 12,9 % à 53,7 %).¹³

L'ECRA mené par Sands et al en 2007 constitue la première tentative de TAA pour les MII.¹⁴ Dans cette étude, 79 patients atteints de MC évolutive (score de l'indice d'activité de la maladie de Crohn [CDAI] supérieur ou égal à 150) et sous traitement par infliximab ont été répartis aléatoirement selon un rapport 2:1 pour recevoir trois perfusions intraveineuses de natalizumab (300 mg; n = 52) ou un placebo (n = 27)

toutes les quatre semaines. Les patients ont reçu de l'infliximab (5 mg/kg) toutes les huit semaines pendant au moins dix semaines avant la répartition aléatoire et tout au long de l'étude. La proportion de patients ayant présenté des effets indésirables était similaire dans le groupe traité par l'association et le groupe sous monothérapie (27 % p/r à 30 %, respectivement). Même si la puissance de l'étude n'était pas suffisante pour détecter des différences statistiques quant à l'efficacité, une proportion plus élevée de patients du groupe recevant l'association est parvenue à une rémission clinique sur toute la durée de l'étude par rapport au groupe sous monothérapie. Toutefois, l'utilisation du natalizumab est associée à un risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive et il n'est approuvé par la FDA que pour la MC modérée à grave.

L'étude VEGA de phase II, contrôlée et menée à double insu, dont les résultats ont été publiés en ligne en février 2023, a démontré que l'association des agents anti-TNF golimumab et anti-interleukine-23 guselkumab était plus efficace pour le traitement d'induction à court terme de la CU que l'un ou l'autre agent administré seul.¹⁵

VEGA était une étude de validation du concept menée dans 54 hôpitaux, centres médicaux universitaires ou cabinets privés dans neuf pays. Les critères d'admissibilité étaient les suivants : adultes âgés de ≥ 18 à 65 ans présentant un diagnostic confirmé de CU au moins trois mois avant la sélection et atteints d'une CU évolutive modérée à grave (score Mayo de 6 à 12), avec un sous-score initial défini centralement de 2 ou plus pour l'endoscopie.

Trois cent cinquante-huit patients ont été répartis aléatoirement (1:1:1) pour recevoir un traitement d'association (golimumab à 200 mg par voie sous-cutanée à la semaine 0, golimumab à 100 mg par voie sous-cutanée aux semaines 2, 6 et 10, et guselkumab à 200 mg par voie intraveineuse aux semaines 0, 4 et 8, suivi d'une monothérapie par guselkumab à 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines pendant 32 semaines, $n = 71$); monothérapie par golimumab (golimumab à 200 mg par voie sous-cutanée à la semaine 0, puis golimumab à 100 mg par voie sous-cutanée à la semaine 2 et toutes les 4 semaines par la suite, durant 34 semaines, $n = 72$); ou monothérapie par guselkumab (guselkumab à 200 mg par voie intraveineuse aux semaines 0, 4 et 8, puis guselkumab à 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines par la suite, durant 32 semaines, $n = 71$).

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la réponse clinique à la semaine 12 (définie comme une diminution ≥ 30 % par rapport au score de Mayo

total et une réduction absolue ≥ 3 points avec une diminution du score de saignement rectal ≥ 1 point ou un score de saignement rectal de 0 ou 1). Une proportion plus élevée de patients recevant un traitement d'association a obtenu une réponse clinique (59/71, 83,1 %) après 12 semaines p/r à une monothérapie par guselkumab (53/71, 74,6 %, p nominale = 0,2155) ou golimumab (44/72, 61,1 %, p nominale = 0,0032). Étonnamment, le critère composite, comprenant l'amélioration endoscopique et la rémission histologique, a été atteint chez environ deux fois plus de patients recevant le TAA par rapport à la monothérapie (40,8 % p/r à 26,8 % et 15,3 % avec le guselkumab et le golimumab, respectivement). Conformément aux données d'innocuité recueillies grâce aux expériences en situation réelle, un seul patient parmi les 71 participants sous TAA a signalé une infection grave de grippe et de septicémie. Des infections ont été signalées chez 14 % des patients recevant un traitement d'association ou la monothérapie par guselkumab p/r à un taux de 22 % chez les patients recevant la monothérapie par golimumab.

Études cliniques en cours

Plusieurs études cliniques évaluant le TAA pour les MII sont en cours. EXPLORER est une étude ouverte, non contrôlée, qui évalue le rôle d'une trithérapie associant le védolizumab, l'adalimumab et le méthotrexate oral pour l'induction d'une rémission endoscopique chez des patients sélectionnés ayant reçu un diagnostic récent de MC (dans les 24 mois) et exposés à un risque élevé de complications (score endoscopique simplifié pour la maladie de Crohn [SES-CD]) ≥ 7 , ou ≥ 4 en cas de maladie iléale isolée).¹⁶ Selon une analyse intermédiaire, le critère principal de rémission endoscopique (SES-CD de 0 à 2) à 26 semaines a été atteint chez 34,5 % des patients, et plus de 50 % des patients étaient en rémission clinique à cette date. DUET-MC et DUET-CU sont des études de phase IIb à répartition aléatoire, contrôlées par un agent actif et un placebo, qui sont en cours et évaluent l'efficacité et l'innocuité du TAA d'induction et d'entretien par guselkumab et golimumab chez des participants atteints de MC et de CU modérées à graves, respectivement.

Le TAA ne doit être administré que dans des cas cliniques spécifiques, après un examen approfondi des besoins du patient et de tout problème d'innocuité potentiel. Plus précisément, le TAA doit être envisagé pour le traitement d'une maladie luminale médicalement réfractaire à toutes les monothérapies disponibles, en présence de MEI ou de MIMI concomitantes, ou de phénotypes à très haut risque tels qu'une maladie étendue de

l'intestin grêle, ainsi qu'une maladie structurante et pénétrante présentant un haut risque de complications. Lors de l'utilisation du TAA pour une autre pathologie inflammatoire concomitante non traitée, les cliniciens doivent tenir compte des voies inflammatoires et des cascades en aval qui sont ciblées par un TAA potentiel, tout en évitant les agents présentant plusieurs interactions croisées (tels qu'un anti-12/23 associé à un anti-IL-23). Enfin, il faut éviter les agents biologiques ayant déjà mené à une immunogénicité. Selon les données cliniques actuellement disponibles, le védolizumab et l'ustékinumab semblent représenter les traitements biologiques d'ancrage les mieux appropriés en raison de leurs profils d'innocuité favorables.^{17,18}

Une approche individualisée du traitement est essentielle en cas de manque de données cliniques à l'appui de ce qui semble être l'association optimale. Par exemple, chez les personnes présentant des MEI/MIMI concomitantes et une réponse d'un tissu cible, tel que la peau ou les articulations, à un agent anti-TNF ou à des antagonistes d'IL-12/23, l'ajout d'un composé sélectif de l'intestin tel que le védolizumab semble raisonnable en cas de maladie luminale évolutive. L'ajout du védolizumab ou d'une petite molécule orale telle que le tofacitinib pour le traitement de la CU doit être envisagé chez les phénotypes à très haut risque présentant une réponse partielle au blocage de l'axe IL-12/23 et des antécédents de perte de réponse, d'intolérance au traitement par au moins un inhibiteur du TNF, ou les deux. Il convient également de prendre les décisions en fonction du mode d'administration choisi (par exemple, voie sous-cutanée ou orale), des affections concomitantes individuelles, des échecs de traitements antérieurs et du sous-type de la maladie.

Malgré le nombre croissant d'études observationnelles, le TAA demeure une pratique hors indication et des études cliniques en situation réelle ainsi que des ECRA de plus grande envergure sont nécessaires pour mieux évaluer l'efficacité et l'innocuité de cette approche thérapeutique.

Conclusion

Le concept du TAA est intéressant en tant que méthode permettant d'élever le plafond thérapeutique pour les MII. Actuellement, son utilisation est strictement hors indication, et il devrait être réservé à des cas spécifiques tels que ceux présentés dans cet article (**Tableau 1**). Les risques et les avantages potentiels doivent être clairement documentés et, dans l'idéal, la décision d'instaurer le traitement doit être prise au sein d'une équipe pluridisciplinaire. Outre le traitement d'association classique, un TAA comprenant au moins deux traitements ciblés avancés s'est avéré utile pour des cas cliniques spécifiques après une évaluation minutieuse des besoins du patient, ainsi que des problèmes d'innocuité potentiels. Grâce à l'ajout de l'ozanimod, de l'upadacitinib et d'autres médicaments anti-IL-23 (tels que le risankizumab, le guselkumab et le mirikizumab), on prévoit d'évaluer prochainement de nouvelles associations médicamenteuses aux profils d'efficacité et d'innocuité variés susceptibles d'enrichir l'arsenal thérapeutique actuel contre les MII. Toutes les données probantes disponibles doivent être considérées comme suggestives d'hypothèses pour de futures études cliniques bien contrôlées et suffisamment puissantes, menées idéalement auprès de patients à haut risque.

Population	Patients atteints de MII réfractaires à tous les traitements médicaux Patients présentant des phénotypes à haut risque (maladie étendue de l'intestin grêle et maladie évoluant vers une forme sténosante ou fistulisante) Patients présentant une MIMI concomitante (p. e.x, maladie psoriasique, PR, SpA) ou des MEI (p. ex. érythème noueux, pyoderma gangrenosum, uvéite)
TAA	Préférence pour les agents dont le profil d'innocuité est le plus favorable (p. ex. védolizumab et ustékinumab comme traitement d'ancrage) Préférence pour les agents anti-TNF contre la MC, en particulier la MC iléale ou en cas d'atteinte intestinale (p. ex. fistule, sténoses, maladie périanale complexe) Préférence pour le védolizumab chez les patients atteints de CU Préférence pour les agents anti-TNF ou l'ustékinumab (ou un bloqueur anti-IL-23); ou un inhibiteur de JAK chez les patients présentant des MEI ou des MIMI
Contexte	Les risques et les avantages potentiels doivent être clairement documentés; dans l'idéal, la décision d'instaurer un traitement doit être prise au sein d'une équipe multidisciplinaire.

Tableau 1. Recommandations pratiques pour l'utilisation du TAA dans la pratique clinique; avec l'aimable autorisation de Vipul Jairath, MD et de Virginia Solitano, MD

Correspondance :

Dr Vipul Jairath

Courriel : vjairath@uwo.ca

Divulgence de renseignements financiers :

V.J.: honoraires de consultation/conseils consultatifs :

AbbVie, Alimentiv, Arena Pharmaceuticals, Asahi Kasei Pharma, Asieris, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Celltrion, Eli Lilly, Ferring, Flagship Pioneering, Fresenius Kabi, Galapagos, GlaxoSmithKline, Genentech, Gilead, Janssen, Merck, Metacrine, Mylan, Pandion, Pendopharm, Pfizer, Protagonist, Prometheus, Reistone Biopharma, Roche, Sandoz, Second Genome, Sorriso Pharmaceuticals, Takeda, Teva, TopiVert, Ventyx, et Vividion;

Honoraires de conférencier : AbbVie, Ferring, Bristol Myers Squibb, Galapagos, Janssen, Pfizer, Shire, Takeda, et Fresenius Kabi

V.S.: Aucun

Références

1. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0904492>. 2010;362(15):1383-1395. doi:10.1056/NEJMoa0904492
2. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(2). doi:10.1053/J.GASTRO.2013.10.052
3. Colombel JF, Adedokun OJ, Gasink C, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Improves Infliximab Pharmacokinetic Features and Efficacy: A Post Hoc Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1525-1532.e1. doi:10.1016/J.CGH.2018.09.033
4. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-1549. doi:10.1016/S0140-6736(02)08512-4
5. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52-65. doi:10.1053/J.GASTRO.2006.11.041
6. Rosario M, Dirks NL, Gastonguay MR, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(2):188-202. doi:10.1111/APT.13243
7. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-1960. doi:10.1056/NEJMoa1602773
8. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. *N Engl J Med*. 2021;385(7):628-639. doi:10.1056/NEJMra1909094
9. Danese S, Solitano V, Jairath V, Peyrin-Biroulet L. The future of drug development for inflammatory bowel disease: the need to ACT (advanced combination treatment). *Gut*. Published online 2022. doi:10.1136/GUTJNL-2022-327025
10. Yang E, Panaccione N, Whitmore N, et al. Efficacy and safety of simultaneous treatment with two biologic medications in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(11):1031-1038. doi:10.1111/APT.15719
11. Privitera G, Onali S, Pugliese D, et al. Dual Targeted Therapy: a possible option for the management of refractory Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;15(2):335-339. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJAA149
12. Ahmed W, Galati J, Kumar A, et al. Dual Biologic or Small Molecule Therapy for Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Published online 2021. doi:10.1016/J.CGH.2021.03.034
13. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, 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
14. Sands BE, Kozarek R, Spainhour J, et al. Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(1):2-11. doi:10.1002/IBD.20014
15. Feagan BG, Sands BE, Sandborn WJ, et al. Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): a randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Published online February 2023. doi:10.1016/S2468-1253(22)00427-7
16. Colombel JF, Ungaro RC, Sands BE, et al. 885: TRIPLE COMBINATION THERAPY WITH VEDOLIZUMAB, ADALIMUMAB, AND METHOTREXATE IN PATIENTS WITH HIGH-RISK CROHN'S DISEASE: INTERIM ANALYSIS FROM THE OPEN-LABEL, PHASE 4 EXPLORER TRIAL. *Gastroenterology*. 2022;162(7):S-215. doi:10.1016/S0016-5085(22)60514-6
17. Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018;53(9):1048-1064. doi:10.1007/S00535-018-1480-0
18. Sandborn WJ, Rebeck R, Wang Y, et al. Five-year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: the IM-UNITI trial. *Clinical gastroenterology and hepatology*. Published online 2021. doi:10.1016/j.cgh.2021.02.025

JENNIFER LIPSON

M.D.



La D^{re} Lipson est dermatologue médicale à Ottawa et exerce au centre West Ottawa Specialty Care. Elle est chargée de cours à l'Université d'Ottawa et médecin associée à l'hôpital d'Ottawa et au centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario (Children's Hospital of Eastern Ontario - CHEO). Elle est membre du comité de la réunion semestrielle clinique et scientifique de dermatologie à Ottawa, du comité de surspécialité en dermatologie du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, et du comité de direction de la section de dermatologie de l'Association médicale de l'Ontario. Ses domaines d'intérêt clinique comprennent les maladies inflammatoires à médiation immunitaire, l'acné hormonale et le cancer de la peau.

Affiliations :

Université d'Ottawa, Ottawa, Ontario

Hôpital d'Ottawa, Ottawa, Ontario

Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Ottawa, Ontario

MANIFESTATIONS CUTANÉES DES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN : PERLES CLINIQUES POUR LES GASTRO-ENTÉROLOGUES

Introduction

Alors que les connaissances des cliniciens sur la relation entre les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) et le système tégumentaire continuent de s'approfondir, les gastro-entérologues et les dermatologues doivent connaître les associations de maladies concernées et comprendre l'incidence des traitements sur ces affections immunitaires afin de prendre en charge ces patients présentant des pathologies complexes sur le plan médical.

Manifestations extra-intestinales (MEI)

Les MII, la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU) s'accompagnent d'une diversité de manifestations extra-intestinales (MEI) qui affectent divers systèmes de l'organisme. La peau est l'un des systèmes les plus fréquemment touchés. Au moins 10 % des patients atteints d'une MII présentent des MEI muco-cutanées, le plus souvent en présence de la MC, où elles ont été signalées chez jusqu'à 44 %

des patients.^{1,2} Dans certains cas, les manifestations muco-cutanées sont les symptômes d'une MII.³ Les facteurs de risque de la MC et de la CU associées à des manifestations muco-cutanées sont notamment le sexe féminin, un jeune âge au moment du diagnostic et l'atteinte des yeux ou des articulations. Les risques supplémentaires liés à la MC comprennent les antécédents familiaux de MII et les maladies nécessitant un traitement immunomodulateur.⁴

Les MEI muco-cutanées possibles des MII sont nombreuses; il est donc préférable de les classer en fonction de leur origine physiopathologique, notamment les manifestations spécifiques des MII, les manifestations réactives, les manifestations associées; les carences nutritionnelles et les manifestations liées au traitement (**Tableau 1**). En raison de leur grand nombre, il n'est pas possible d'examiner chaque manifestation associée; seules les MEI muco-cutanées courantes et importantes seront

abordées dans cette revue. Le **Tableau 2** précise les manifestations dermatologiques associées aux carences nutritionnelles.

Manifestations muco-cutanées spécifiques des MII

Les mécanismes par lesquels les manifestations muco-cutanées spécifiques des MII touchent la peau sont les mêmes que ceux qui affectent le tractus gastro-intestinal (GI). Cette catégorie est la plus fréquente et comprend la MC métastatique (MCM), la MC orale et les lésions contiguës (ulcères périanaux, fissures/fistules).²

La MCM est une entité extrêmement rare. Il n'existe pas de données précises sur la prévalence et l'incidence de cette affection, qui demeure le plus probablement sous-diagnostiquée en raison de sa morphologie variée.² Cette entité survient généralement dans le cadre d'une maladie GI bien

établie. La manifestation cutanée précédant la maladie GI est plus souvent observée chez les enfants et se manifeste par des lésions cutanées et génitales. Il ne semble pas y avoir de lien entre l'activité de la MCM et l'activité de la maladie. La MCM peut présenter de nombreuses morphologies, notamment des plaques érythémateuses, des nodules et des ulcérations linéaires qui apparaissent plus souvent que des pustules, des papules ou des lésions de type abcès. L'atteinte la plus fréquente concerne les parties génitales; elle se retrouve chez deux tiers des enfants et la moitié des adultes atteints de MCM. Pour cette raison, on classe généralement la MCM en deux catégories : MCM génitale et MCM non génitale.² La MCM génitale peut se manifester par un œdème génital, des fissures en coup de couteau, des papules évoquant des condylomes et des marisques qui présentent des granulomes à l'examen histologique.² La MC vulvaire se présente sous quatre

Lésions spécifiques des MII	Manifestations réactives	Manifestations associées	Carences nutritionnelles	Lésions liées au traitement
- Fissures et fistules (périanales et péristomiales) - Maladie de Crohn métastatique - Maladie de Crohn orale	- Ulcères aphteux - Épidermolyse bulleuse acquise - Erythème noueux - Syndrome de Sweet - Polyartérite noueuse - Pyoderma gangrenosum	- Hippocratisme digital - Hidradénite suppurée - Lichen plan - Dermatose à IgA linéaire - Érythème palmaire - Psoriasis - Vitiligo	- Acrodermatite entéropathique - Glossite - Pellagre - Phrynodermie - Scorbut	- Alopécie - Éruption cutanée médicamenteuse/syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse - Dermatoses neutrophiles - Modifications cutanées induites par le TNF-alpha - Nécrolyse épidermique toxique/syndrome de Steven Johnson

Tableau 1. MEI muco-cutanées courantes et importantes.

Carence nutritionnelle	Nom	Manifestations cutanées
Vitamine B		Stomatite, glossite, chéilite angulaire
Niacine (B3)	Pellagre	Photosensibilité, éruption semblable à des coups de soleil (poitrine, dos des mains, dos des pieds) susceptible de former des cloques, puis de devenir épaisse, rugueuse et hyperpigmentée. Collier de Casal (pigmentation autour du cou). Inflammation périgénitale et glossite.
Zinc	Acrodermatite entéropathique	Dermatite acrale (coudes, genoux, doigts, orteils) et dermatite périorificielle (bouche, anus), alopécie, glossite et dystrophie unguéale
Vitamine C	Scorbut	Ecchymose, hémorragie sous-folliculaire, poils en tire-bouchon, papilles folliculaires hyperkératosiques, hémorragies linéaires sous-unguéales, gencives rouges hémorragiques
Vitamine A	Phrynodermie	Papules hyperkératosiques sur les parties antérolatérales des cuisses et les parties postérolatérales des bras
Vitamine K		Purpura

Tableau 2. Manifestations associées aux carences nutritionnelles.

formes principales : ulcération, enflure vulvaire, lésions hypertrophiques et suppuration chronique.⁵ La MCM non génitale touche le plus souvent les jambes, l'abdomen, le tronc et les zones intertrigineuses; elle touche rarement le visage. Comme la MCM est rare, le traitement repose sur des données anecdotiques issues de rapports de cas et de séries de cas, et aucun des traitements disponibles n'est vraiment fiable quant à l'efficacité.² Les traitements signalés comme étant efficaces comprennent les glucocorticostéroïdes intralésionnels et systémiques, le métronidazole oral, les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale α (TNF α), l'azathioprine, le méthotrexate, la ciclosporine, la thalidomide et l'excision chirurgicale.²

Le processus granulomateux de la MC s'étend à la cavité orale (MC orale) chez 8 à 9 % des patients. Il peut se manifester sous la forme d'un aspect pavé de la muqueuse, d'ulcères linéaires profonds, d'excroissances indurées de la muqueuse, d'une gingivite ou d'une enflure du visage, de la langue ou des lèvres. Les lèvres sont le siège le plus courant de l'enflure et peuvent présenter des fissures verticales douloureuses. Cette entité est appelée chéilite granulomateuse (**Figure 1**).⁶ Les lésions orales répondent généralement au traitement de la maladie sous-jacente; toutefois, un traitement local par stéroïdes topiques ou intralésionnels, des inhibiteurs topiques de la calcineurine, des anesthésiques topiques, des bains de bouche à base d'acide acétylsalicylique (AAS), des anti-inflammatoires non stéroïdiens sous forme de pâte et des lavages antiseptiques peuvent également être utilisés pour prévenir l'infection.

Il existe une controverse quant au fait de considérer les fissures et fistules périanales comme des MEI ou non. Les lignes directrices 2016 de l'Organisation européenne de la maladie de Crohn et de la colite (ECCO) ne les définissent pas comme des MEI lorsqu'elles surviennent dans le tractus GI.^{3,7}

Manifestations réactives

L'érythème noueux (EN) (7,4 %), le pyoderma gangrenosum (PG) (2,3 %) et la stomatite aphteuse sont les MEI muco-cutanées les plus courantes dans la catégorie des manifestations réactives.⁷

L'**EN** est un processus inflammatoire aigu du tissu adipeux sous-cutané (panniculite) qui se manifeste par l'apparition rapide de nodules douloureux, profonds et non ulcéreux, de 1 cm à 5 cm, qui ressemblent à des ecchymoses allant du violet au brun (**Figure 2**). Il touche le plus généralement les tibias, mais les nodules peuvent apparaître n'importe où sur le corps. Les patients peuvent présenter une fièvre, des



Figure 1. Chéilite granulomateuse typique avec enflure et fissuration des lèvres.

maux et des arthralgies. L'EN est l'affection cutanée la plus courante chez les patients atteints d'une MII, bien qu'il ne soit certainement pas uniquement propre aux MII. L'EN se retrouve chez près de 10 % des patients atteints de CU et jusqu'à 15 % des patients atteints de MC.¹ Il est généralement présent dans le contexte d'une MII établie; toutefois, il est antérieur à la MII dans 15 % des cas.⁸ L'EN est plus fréquent chez les femmes, les patients arthritiques et les patients positifs à l'antigène HLA-B27. Chez les patients atteints de MC, il est souvent associé à une atteinte colique.¹ L'activité de l'EN coïncide en général avec celle de la MII, et survient souvent pendant les poussées de MII; toutefois, la gravité des poussées cutanées ne reflète pas nécessairement la gravité des poussées de MII.^{1,3,7} Dans la majorité des cas l'EN est un processus spontanément résolutif ou disparaît grâce au traitement de la maladie sous-jacente. Les mesures de soutien telles que l'élévation des jambes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour soulager la douleur et la compression sont utiles. Certains cas peuvent nécessiter des corticostéroïdes systémiques, des anti-inflammatoires d'épargne stéroïdienne tels que la colchicine, la dapsone et l'iodure de potassium, et de temps en temps des immunomodulateurs tels que le méthotrexate, l'azathioprine ou les inhibiteurs du TNF α . Étonnamment, l'infliximab peut traiter et parfois déclencher l'EN, surtout chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA).⁸

Le **pyoderma gangrenosum** (PG) est une dermatose neutrophile qui peut à la fois être idiopathique et liée à diverses maladies systémiques. Il est le plus souvent associé à une MII systémique, avec une incidence allant jusqu'à 3 %.³ La prévalence est plus élevée chez les patients atteints de CU, ou présentant des

antécédents familiaux de CU, chez les femmes, en cas d'atteinte colique, de stomie permanente, d'atteinte oculaire et d'EN.³ Les patients atteints d'une MII et de PG sont plus susceptibles de présenter une arthrite et une uvéite.⁷ Le PG a des présentations variables dont cinq sous-types sont reconnus. Les sous-types les plus courants associés à une MII sont les formes ulcéreuses et pustuleuses, suivies des formes péristomiales, bulleuses et végétantes.¹ Le PG apparaît sous la forme d'une papule, d'une pustule ou d'un nodule qui s'ulcère rapidement et se transforme en un ulcère très douloureux présentant un contour inflammatoire classique de couleur gris argent, des bords érodés d'aspect déchiqueté et un suintement purulent (**Figure 3**).¹ En raison de son apparence et de la douleur intense qu'il provoque, le PG fait souvent l'objet d'un diagnostic erroné et est traité comme une infection. Les éléments diagnostiques du PG comprennent la pathergie (survenant dans une zone traumatisée) et, dans 30 % des cas, la survenue d'une pustule, bien qu'elle passe souvent inaperçue avant de s'ulcérer. Le PG se manifeste le plus souvent au niveau des extenseurs des membres inférieurs et d'une zone péristomiale, mais il peut survenir n'importe où sur le corps.¹ Le PG guérit généralement en formant des « cicatrices cribriformes » qui ont l'aspect d'un nid d'abeilles. Comme dans le cas de l'EN, les patients affectés par un PG peuvent présenter de la fièvre, des malaises et des arthralgies. Contrairement à l'EN, qui survient généralement dans le contexte d'une MII bien établie, le PG peut précéder, coïncider ou apparaître après le début d'une MII.³ Son activité ne coïncide généralement pas avec l'activité de la MII sous-jacente, à l'exception de la forme pustuleuse.

Beaucoup considèrent la pyostomatite végétante, qui est une éruption pustuleuse érosive des lèvres et de la muqueuse orale, comme une variante muqueuse du PG pustuleux. On pense que sa fréquence est plus élevée chez les hommes âgés de 20 à 59 ans et qu'il survient généralement au cours d'une MII bien établie.³

Le traitement du PG consiste à d'abord traiter l'inflammation par des anti-inflammatoires et/ou des immunomodulateurs, puis à traiter l'ulcère par des produits appropriés de soins des plaies. Le traitement initial peut comprendre des stéroïdes intralésionnels et des stéroïdes topiques puissants et/ou des inhibiteurs topiques de la calcineurine si l'affection est légère ou à un stade précoce. Si l'affection est plus grave, on utilise souvent la prednisone et/ou la ciclosporine, le mycophénolate mofétil ou un inhibiteur du TNF α . Il faut éviter un débridement en raison du risque de pathergie. Malheureusement, le



Figure 3. *Pyoderma gangrenosum* avec un bord classique déchiqueté, gris argent, et des plages épithéliales entre les ulcérations.

Crédit photo : Healthmd.net

taux de récurrence du PG peut atteindre 25 %.³

Le **syndrome de Sweet**, également connu sous le nom de dermatose neutrophilique aiguë fébrile, est une autre dermatose neutrophilique moins fréquente observée dans diverses situations inflammatoires, médicamenteuses ou malignes. Il peut survenir dans le contexte d'une MII, tant lors d'une poussée de MII que d'une maladie quiescente.⁹ Il est plus fréquent dans la MC, chez les femmes âgées de 30 à 50 ans et dans la MC avec atteinte colique¹. Le syndrome de Sweet se manifeste par des papules, des plaques, des pustules et parfois des bulles ou des « pseudobulles » œdémateuses et douloureuses de couleur rouge-violet, le plus souvent localisées au niveau de la tête et des mains. Les patients présentent souvent des symptômes systémiques comprenant fièvre, malaises et arthralgies et, moins souvent, une atteinte des organes internes. Le syndrome de Sweet est souvent spontanément résolutif. Le traitement est très similaire à celui de l'EN et du PG, à savoir des anti-inflammatoires topiques et systémiques; cette maladie est très sensible aux stéroïdes systémiques.⁹

Le **syndrome arthrocutané associé à une maladie intestinale** est une dermatose neutrophile extrêmement rare qui a été signalée chez des patients atteints d'une MII ou ayant subi une dérivation gastrique. Il se manifeste par de la fièvre, des arthralgies, des myalgies, des douleurs abdominales

et des lésions cutanées polymorphes évoquant un PG, un EN ou une hidradénite suppurée (HS). On pense qu'il est secondaire au développement de complexes immunitaires résultant d'une prolifération de bactéries dans l'intestin.¹ Il est traité par une chirurgie, des antibiotiques et des stéroïdes systémiques.

Les **ulcères aphteux** touchent environ 20 % de la population générale et jusqu'à 33 % des patients atteints de MC.³ La stomatite aphteuse se manifeste par des ulcères récurrents, douloureux, ronds ou ovales présentant un bord érythémateux de couleur crème. La présence d'une stomatite aphteuse doit éveiller une suspicion de MII, surtout chez les enfants qui en sont atteints, car elle survient plus souvent dans cette population et peut précéder le diagnostic de MII.⁶ Les aphtes buccaux sont corrélés à une maladie GI évolutive et une positivité à l'antigène HLA-B27.¹

La **polyartérite noueuse cutanée (PANc)** est une vascularite récurrente peu fréquente des petits et moyens vaisseaux de la peau. Environ 10 % de tous les cas de PANc sont associés à une MII et l'affection peut précéder le diagnostic de MII. La PANc se manifeste par des nodules érythémateux, le plus souvent au niveau des membres inférieurs. Sur le plan clinique, elle peut évoquer l'EN, le PG ou la MC métastatique. Le diagnostic nécessite une biopsie. L'activité de la maladie ne coïncide pas avec l'activité de la MII sous-jacente.³

L'**épidermolyse bulleuse acquise (EBA)** est une maladie bulleuse auto-immune extrêmement rare causée par des auto-anticorps dirigés contre le collagène VII. Elle se manifeste par des bulles non inflammatoires dans les zones traumatisées, le plus souvent sur les mains et les pieds. Les bulles guérissent en formant des cicatrices et des grains de milium. Trente pour cent des patients atteints d'EBA sont également atteints d'une MII et d'une MC, plus souvent que d'une CU, et la majorité des patients présentent des antécédents de MII de longue durée. La concomitance de l'EBA et d'une MII serait due au phénomène d'extension d'épitopes.¹ Le traitement de la MII sous-jacente permet généralement une amélioration des lésions cutanées associées.¹

Manifestations associées

De nombreuses maladies inflammatoires intestinales sont associées aux MII. Une étude clinique menée récemment a montré que la rosacée, le psoriasis et la dermatite atopique sont fortement corrélés aux MII, tandis que le vitiligo et la pelade le sont beaucoup moins ou pas du tout.³

Psoriasis

L'association entre le psoriasis et les MII est complexe. L'incidence du psoriasis, en particulier du psoriasis en plaques, est plus élevée chez les patients atteints de MC (11,2 %) et de CU (5,7 %).¹ De plus, les patients atteints de psoriasis sont prédisposés aux MII. La gravité du psoriasis n'est pas corrélée à l'activité des MII. Certains traitements utilisés pour traiter les MII peuvent en outre déclencher un psoriasis médicamenteux. La concomitance de ces affections inflammatoires et leur chevauchement thérapeutique semble indiquer des voies génétiques et inflammatoires communes; il a été établi que ces affections partagent des caractéristiques génétiques.

Le psoriasis peut être déclenché ou exacerbé par plusieurs médicaments, notamment les inhibiteurs du TNF α . Le psoriasis médicamenteux survient chez 2 % des patients traités par des inhibiteurs du TNF α et semble se manifester le plus souvent chez les patients atteints d'une MC sous-jacente et traités par infliximab.^{1,10} Les aspects pris en compte pour le psoriasis induit par le TNF α sont notamment une plus grande proportion de patients présentant une atteinte pustuleuse palmoplantaire, une atteinte pustuleuse généralisée, une atteinte rétro-auriculaire grave, une atteinte alopeciante grave du cuir chevelu, et plus d'une morphologie (au lieu d'un psoriasis en plaques typique).¹⁰ Heureusement, la plupart des patients se sont rétablis (47 %) ou leur état s'est amélioré (46 %) après l'arrêt du traitement par inhibiteur du TNF α . Près de 50 % des patients n'ont pas présenté d'amélioration après le passage à un autre inhibiteur du TNF α .¹⁰ Des rapports préliminaires suggèrent que le phénomène peut également survenir avec d'autres agents biologiques, tels que l'ustékinumab et le védolizumab.¹¹

Le **lichen plan oral** peut être associé aux MII. Il se présente sous la forme de plaques blanches réticulées dans la bouche (muqueuse buccale, langue, gencive) susceptibles de s'ulcérer. De plus, des éruptions lichénoïdes orales ont été signalées lors de la prise des inhibiteurs du TNF α sulfasalazine et mésalazine. Le **lichen plan cutané**, qui se présente sous la forme de papules aplaties et de plaques violacées qui causent des démangeaisons, a également été signalé comme une affection secondaire aux inhibiteurs du TNF α .^{6,12,13}

L'**hidradénite suppurée (HS)** est une maladie inflammatoire chronique qui se manifeste par des comédons ouverts, des kystes, des nodules, des cicatrices et des trajets fistuleux; elle survient principalement dans les plis cutanés. La prévalence

	Plus courant dans la MC que dans la CU	Plus courant chez les femmes (F) que chez les hommes (H)	Coïncide généralement avec la MII	Manifestations associées	Répond généralement au traitement de la maladie sous-jacente
Érythème noueux	MC > CU	F > H	Oui	Arthrite et uvéite	Oui
Pyoderma gangrenosum	CU > MC (similaire)	H > F	Pas nécessairement	Risque accru d'uvéite et d'arthrite	Non
Syndrome de Sweet	MC > CU	F > H	Pas nécessairement	Fièvre, arthralgies, autres MEI	Oui
Stomatite aphteuse	MC > CU	H > F Enfant > Adulte	Oui	HLA B27+	Parfois
EBA	MC > CU	-	-	-	Oui
PAN	MC > CU	-	Non	-	Non
PsO	MC > CU	-	Non	-	Non

Tableau 3. Caractéristiques des principales MEI muco-cutanées réactives et associées aux MII.

de cette maladie est 9 fois plus élevée chez les patients atteints d'une MII. Dans les cas d'HS, la MC est souvent circonscrite au gros intestin. Elle précède l'HS, qui est souvent localisée dans les zones périnéales ou périanales.¹⁴

Étonnamment, les syndromes rares **SAPHO** (synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite) et **PAPA** (arthrite purulente, PG, acné) peuvent être associés aux MII. SAPHO affecte le plus souvent les jeunes patients atteints de CU¹.

La **dermatose bulleuse à IgA linéaire (DBIgAL)** est une maladie bulleuse rare de la peau et des muqueuses qui touche les enfants et les adultes. Elle se caractérise par un prurit grave dont les vésicules et les bulles tendues sont disposées en rosette évoquant une « couronne de joyaux ». Elle a été signalée à la fois avec la MC et la CU. Une étude clinique a montré que la dermatose bulleuse à IgA linéaire associée à la CU disparaissait après une colectomie.¹⁵ Cette maladie répond généralement bien aux stéroïdes systémiques et à la dapsone, qui appartient à la famille des sulfones.

D'autres affections associées, telles que le vitiligo, l'hippocratisme des doigts et l'érythème palmaire, sont moins fréquentes et ont moins d'incidence sur l'état de santé général des patients. Les caractéristiques de diverses MEI réactives et associées aux MII sont décrites dans le **Tableau 3**.

Affections liées au traitement

Il a été signalé que les inhibiteurs du TNF α couramment utilisés pour traiter les MII sont à l'origine de diverses éruptions cutanées, dont, mais sans s'y limiter, le lupus médicamenteux, la sarcoïdose, l'eczéma, la pelade, le pityriasis lichénoïde

et varioliformis acuta (PLEVA) et la vascularite.¹³ La sulfasalazine et l'azathioprine ont toutes deux été tenues responsables d'éruptions mobilliformes et du syndrome de Sweet, ainsi que du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse potentiellement mortel,¹⁶ du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique.¹⁷⁻¹⁹ L'azathioprine a également été tenue responsable du syndrome d'hypersensibilité à l'azathioprine, qui comprend l'éruption cutanée, l'alopécie, le sarcome de Kaposi et le cancer de la peau non mélanome. La mésalamine serait la cause d'une photosensibilisation, d'une alopécie et de prurit rarement associés.²⁰

Heureusement, les traitements des MII et des MEI dermatologiques se recoupent souvent, ce qui permet de traiter les deux maladies avec le même médicament. Ces traitements comprennent notamment les immunosuppresseurs systémiques (prednisone, méthotrexate, ciclosporine, azathioprine, sulfasalazine) et les immunomodulateurs (inhibiteurs du TNF α , inhibiteur de l'IL12/23, inhibiteur de l'IL23, inhibiteurs de JAK). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si l'introduction précoce de traitements avancés, tels que les agents biologiques, chez les patients atteints d'une MII peut prévenir les MEI, et quels traitements sont optimaux pour la prise en charge conjointe des MII et des MEI.

Le paysage en évolution des traitements des MII et l'utilisation accrue de traitements spécifiques de l'intestin incitent à s'interroger sur l'effet ou le non-effet de ces traitements sur l'incidence et la prise en charge des MII. Le védolizumab, un anticorps monoclonal spécifique de l'intestin ciblant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, a été approuvé par Santé Canada en 2016. Son efficacité a été prouvée dans la MC et la CU, et son profil d'effets indésirables est

Principales perles cliniques

- ✓ Les MEI muco-cutanées sont courantes.
- ✓ Les MEI muco-cutanées peuvent précéder le diagnostic d'une maladie GI.
- ✓ Les MEI ne coïncident pas toutes avec l'activité de la maladie GI.
- ✓ Il existe un nombre croissant de traitements pour les MII et de nombreuses MEI muco-cutanées.
- ✓ Actuellement, l'incidence du védolizumab sur les MEI muco-cutanées n'est pas claire.

favorable. La possibilité que le védolizumab entraîne une augmentation des MEI est difficile à étudier en raison de la perturbation découlant du nombre important de patients arrêtant les inhibiteurs du TNF α (qui sont connus pour traiter de nombreuses MEI) pour commencer le traitement par l'agent spécifique à l'intestin.²¹ L'efficacité du védolizumab sur les MEI des MII devient lentement évidente; cependant, les données cliniques ont montré des résultats incohérents. En 2018, une étude comparative rétrospective a rapporté une incidence plus faible de MEI, notamment du EN et de la stomatite aphteuse, chez les patients traités par des inhibiteurs du TNF α p/r au védolizumab.²² Selon une étude systémique de l'effet du traitement par le védolizumab sur les MII, il n'existe pas de données probantes robustes indiquant que le védolizumab traite efficacement les MEI cutanées des MII, bien qu'il puisse réduire la survenue de nouvelles MEI.²³ Une petite étude prospective a démontré la disparition complète de l'EN et des MEI arthritiques chez les patients atteints d'une MII.²⁴ L'efficacité du védolizumab sur les MEI peut être due à la meilleure maîtrise de la maladie intestinale, car l'activité de certaines MEI (y compris l'arthrite et l'EN) coïncide avec l'activité intestinale.⁸ Un rapport de cas publié de psoriasis induit par le védolizumab a démontré que la maladie disparaissait avec l'arrêt du médicament.²⁵ Il est à espérer que de futures études cliniques permettront de mieux clarifier la relation entre le traitement des MII par un agent ciblant l'intestin, tel que le védolizumab, et les MEI.

Conclusion

Les MEI muco-cutanées sont courantes et il est important de les reconnaître, car elles sont non seulement responsables d'une morbidité importante chez les patients, mais elles peuvent aussi être la première manifestation d'une MII ou indiquer une activité continue de la maladie en l'absence de symptômes. La collaboration entre les dermatologues et les gastro-entérologues s'avère essentielle pour proposer des soins complets aux patients atteints d'une MII.

Correspondance :

D^{re} Jennifer Lipson

Courriel : jen1lipson@gmail.com

Divulgence de renseignements financiers :

Aucun.

Références:

1. Elisabetta Antonelli, Gabrio Bassotti, Marta Tramontana, Katharina Hansel, Luca Stingeni, Sandro Ardizzone, Giovanni Genovese, Angelo Valerio Marzano and Giovanni Maconi. Dermatological manifestations in inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Jan 19;10(2):364.
2. Kurtzman DJ, Jones T, Lian F, Peng LS. Metastatic Crohn's disease: a review and approach to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Oct;71(4): 804-813.
3. Loredana Ungureanu, Rodica Cosgerea, Mihail Alexandru Badea, Alina Florentina Vasilevici, Iona Cosgerea and Simona Corina Senila. Cutaneous manifestation in inflammatory bowel disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020 20:31-37.
4. Roth N, Biedermann L, Fournier N, Butter M, Vavricka SR, Navarini AA, Rogler G, Scharl M; Swiss IBD Cohort Study Group. *PLoS One*. 2019 Jan 25;14(1):e0210436
5. Barret M, De Parades V, Battistella M, Sokol H, Lemarchand N, Marteau P. Crohn's disease of the vulva. *J Crohns Colitis*. 2014 Jul;8(7):563-570.
6. Muhvic-Urek M, Tomac-Stojmenovic M, Mijandrusic-Sincic B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 7;22(25):5655-67.
7. Yüksel I, Başar Ö, Ataseven H, Ertugrul İ, Arhan M, İbşi M, Dağlı Ü, Demirel BT, Ülker A, Seçilmiş S, Şaşmaz N. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009 Apr 1;15(4):546-50.
8. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease-epidemiology, genetics and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;13(4):307-317.
9. Joshi TP, Friske SK, Hsiou Da, Duvic M. New Practical aspects of Sweet Syndrome. *Am J Clin Dermatol*. 2022 May ;23(3):301-318,
10. Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, Linos E, Liao W, Haemel A. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017 Feb 1;76(2):334-41.
11. Cottone M, Sapienza C, Macaluso FS, Cannizzaro M. Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*. 2019;37(6):451-457.
12. Lauritano D, Boccalari E, Stasio D, Della Vella F, Carinci F, Lucchese A, Petrucci M. Prevalence of Oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: A systematic review. *Diagnostics(Basel)*. 2019 Jul 15;9(3):77
13. Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, Antoniou C, Sfikakis PP, Stratigos AJ. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009 Sep 1;61(3):486-504.
14. Kohorst J, Kimball A, Davis MDP. Systemic associations of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Nov;73 (5 Suppl):S27-35.
15. Egan CA, Meadows KP, Zone J. Ulcerative colitis and immunobullous disease cured by colectomy. *Archives of Dermatology*. 1999;135:214-215.
16. Chen DH, Zhou HR, Zhang YG, Shen GY, Xu C, Guan CL. Drug induced hypersensitivity syndrome induced by sulfasalazine: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Aug 19;101(33):e30060
17. McNally A, Ibbotson J, Sidhu S. Azathioprine-induced Sweet's syndrome: A case series and review of the literature. *Australas J Dermatol*. 2017 Feb;58(1):53-57.
18. Romdhane HB, Mokni S, Fathallah N, Slim R, Gharriani N, Sriha B, Ben Salem, C. Sulfasalazine induced sweet's syndrome. *Therapie*. 2016 Jun;71(3):345-7
19. Azathioprine® Product Monograph, Apotex Inc., Toronto, Ontario. October 28, 2020.
20. Mesalamine® Product Monograph, Aptalis Pharma Inc., Mont-Saint-Hilaire, Quebec. December 30, 2014.
21. Hanzel J, Ma C, Castelee NV, Kanna R, Jairath V, Feagan BG. Vedolizumab and Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Drugs*. 2021 Feb;81(3):333-347
22. Dubinsky M, Cross R, Sandborn W, Long M, Song X, Shi N, Ding Y, Eichner S, Pappalardo B, Arit Ganguli, Wang A. Extraintestinal manifestations in vedolizumab and anti-TNF-treated patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Aug 16;24(9):1876 - 1882
23. Chateau T, bonovas S, Le Berre C, Mathieu N, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Vedolizumab treatment in extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease: A systematic review. *J Crohns Colitis*. 2019 Dec 10;13(12):1569-1577
24. Fleisher M, Marsal J, Lee S, Frado L, Parian A, Korelitz B , Feagan B. Effects of vedolizumab therapy on extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2018 Apr;63(4):825-833.
25. Guedes T, Pedroto I, Lago P. Vedolizumab-associated psoriasis: until where does gut selectivity go? *Rev Esp Enferm Dig*. 2020 Jul;112(7):580-581.

MAXIME DELISLE

M.D., FRCPC



Le Dr Delisle a obtenu son diplôme de docteur en médecine et sa spécialisation en gastro-entérologie à l'Université de Sherbrooke. Une bourse de recherche postdoctorale lui a permis de poursuivre sa formation sur les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) à l'Université de Calgary. Le Dr Delisle est actuellement professeur adjoint à l'Université de Sherbrooke et gastro-entérologue au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. Il détient un certificat en échographie gastro-intestinale octroyé par le groupe IBU (International Bowel Ultrasound Group).

Affiliations :

Professeur adjoint de médecine
Faculté de médecine et des sciences de la santé
Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec

MALADIE DE CROHN POSTOPÉRATOIRE : TECHNIQUES DE PRISE EN CHARGE ACTUELLES ET NOUVELLES

Introduction

Depuis l’approbation de l’infliximab en 1998, de nombreuses options thérapeutiques ont été proposées pour la maladie de Crohn (MC). Les traitements de la MC ont également évolué : la surveillance thérapeutique des médicaments et le traitement ciblé ont remplacé la maîtrise des symptômes. Malgré une diminution des taux d’interventions chirurgicales au Canada et ailleurs dans le monde, l’entérectomie est toujours nécessaire pour les patients atteints de MC réfractaire, fistulisante ou fibrosténosante.¹⁻⁴ Malheureusement, la récurrence postopératoire (RPO) est fréquente; la récurrence endoscopique touche 70 à 90 % des patients au bout de cinq ans.⁵ Toutefois, il est important de noter que des variations dans la récurrence ont été observées entre les études cliniques à répartition aléatoire (ECRA), les études menées dans des centres d’orientation et les études réalisées auprès de la population. Cet article donne un aperçu des stratégies de surveillance et des traitements actuels pour les patients atteints de la MC qui ont subi une entérectomie.

Stratégies de surveillance postopératoire

L’endoscopie est actuellement la pierre angulaire des soins de suivi postopératoires. Son utilité a été démontrée dans l’étude prospective déterminante menée par Rutgeerts et al.⁶ Dans le cadre de leur étude, les auteurs ont suivi l’évolution clinique et endoscopique naturelle de la MC après une résection iléale. L’étude a révélé la discordance

désormais établie entre les symptômes et l’activité endoscopique, car 20 % des patients présentaient des symptômes et 73 % une inflammation macroscopique. De plus, les auteurs ont expliqué la valeur pronostique de l’activité endoscopique. Depuis lors, l’endoscopie et l’utilisation du score de Rutgeerts (SR) (**Tableau 1**) sont recommandées 6 à 12 mois après l’entérectomie afin de déterminer la prise en charge optimale.⁵ Un score de Rutgeerts modifié a également été mis en place pour distinguer les patients présentant un score i2. (**Tableau 2**) Un score i2a indique des lésions confinées à l’anastomose; i2b indique plus de cinq ulcérations aphtoïdes dans l’iléon néoterminal, ou des zones isolées de lésions plus larges avec muqueuse intercalaire normale.

L’identification des patients qui présentent un risque élevé et nécessitent un traitement après l’intervention chirurgicale et avant l’endoscopie recommandée représente encore une difficulté pour les médecins.

Plusieurs études cliniques ont évalué l’association entre le profil clinique préopératoire de patients et leurs résultats endoscopiques postopératoires. Dans l’étude pivot prospective REMIND, une analyse bivariable a mis en évidence trois facteurs prédictifs d’un risque accru de récurrence endoscopique postopératoire ($SR \geq i2$) : le sexe masculin, le tabagisme actif au moment de la chirurgie et une entérectomie antérieure.⁷ Une analyse multivariée a été réalisée après ajustement pour le sexe, l’âge, le traitement anti-TNF préopératoire, le traitement par

Score de Rutgeerts	
i0	Aucune lésion
i1	Moins de 5 ulcérations aphtoïdes
i2	Plus de 5 ulcérations aphtoïdes au sein d’une muqueuse intercalaire normale, zones isolées de lésions plus larges; ou lésions confinées à l’anastomose.
i3	Iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire
i4	Iléite diffuse avec ulcérations plus larges, nodules et/ou sténose

Tableau 1. Score de Rutgeerts⁶

Score de Rutgeerts modifié	
i0	Aucune lésion
i1	Moins de 5 ulcérations aphtoïdes
i2a	Lésions confinées à l’anastomose
i2b	Plus de 5 ulcérations aphtoïdes; zones isolées de lésions plus larges avec muqueuse intercalaire normale
i3	Iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire
i4	Iléite diffuse avec ulcérations plus larges, nodules et/ou sténose

Tableau 2. Score de Rutgeerts modifié⁷

immunosuppresseurs postopératoire, le traitement par agent anti-TNF postopératoire, une entérectomie antérieure, le comportement pénétrant de la maladie, une maladie périanale et le tabagisme actif au moment de la chirurgie. Le sexe masculin (RC = 2,48 [IC à 95 % 1,40 à 4,46]), le tabagisme actif au moment de la chirurgie (RC = 2,65 [IC à 95 % 1,44 à 4,97]) et une résection intestinale antérieure (RC = 3,03 [IC à 95 % 1,36 à 7,12]) étaient associés à un risque plus élevé de récurrence endoscopique, tandis que le traitement par agent anti-TNF postopératoire était associé à un risque plus faible (RC = 0,50 [CI à 95 % 0,25 à 0,96]). Il n'y a pas eu d'interactions entre le sexe et les autres variables.⁷

Les lignes directrices actuelles de l'American Gastroenterological Association (AGA), de l'Organisation européenne de la maladie de Crohn et de la colite (ECCO) et de la British Society of Gastroenterology (BSG) indiquent des caractéristiques cliniques à haut risque comparables, mais non identiques, telles que le tabagisme actif, une chirurgie des intestins antérieure et une maladie pénétrante et périanale.⁸⁻¹⁰ L'identification susmentionnée n'est pas une solution idéale et le risque de surtraitement ou de sous-traitement est toujours présent. Cela a été démontré dans une récente étude rétrospective dans laquelle les profils à haut risque définis par cette association de caractéristiques n'étaient pas corrélés à une augmentation de RPO endoscopique (RPOe).¹¹

Les modalités diagnostiques non effractives gagnent en puissance dans la surveillance de la RPO. Elles permettent une évaluation précise, sûre et reproductible de l'activité inflammatoire. Elles fournissent des informations essentielles, puisque les facteurs préopératoires seuls ne sont pas toujours précis pour prédire la récurrence postopératoire et que les symptômes cliniques sont absents chez jusqu'à 46 % à 67 % des patients présentant une RPOe.¹²

La calprotectine fécale (CF) présente un intérêt particulier. Dans une méta-analyse, la CF a montré une sensibilité de 82 % et une spécificité de 61 % pour la détection de la RPOe, définie comme un score SR ≥ 2 .¹³ Les seuils de CF utilisés dans cette étude étaient variables. Bien que les seuils idéaux soient inconnus, la CF demeure un critère fiable, reproductible et sûr. Son utilité pour identifier une récurrence avant la réalisation d'une coloscopie entre 6 et 12 mois a été démontrée. Dans une étude prospective, un taux de CF < 65 $\mu\text{g/g}$ à 3 mois a été associée à une rémission endoscopique ultérieure entre 6 et 12 mois (RC 12,2 [IC à 95 % 1,32 à 113,2]).¹⁴ Dans une autre étude multicentrique, des

prélèvements de selles en série ont été réalisés pour l'analyse de la CF et une coloscopie a été effectuée à six mois.¹⁵ Une augmentation ≥ 10 % au cours des trois premiers mois a prédit une RPOe, avec une valeur prédictive positive de 79 %. Par conséquent, bien que des études supplémentaires soient nécessaires, les données sont à l'appui de l'utilisation de la CF, dont l'analyse devrait idéalement être effectuée à plusieurs reprises.

Un examen d'imagerie peut en outre avoir sa place dans la surveillance de la RPO, en particulier chez 1) les patients qui souhaitent éviter les procédures effractives, ou 2) les patients dont le site de résection est hors de portée d'une coloscopie standard.

La tomодensitométrie (TDM) et l'entérographie par résonance magnétique (RM) sont des solutions permettant de remplacer l'endoscopie. Dans une méta-analyse, l'entérographie par RM a démontré une sensibilité groupée de 97 % et une spécificité groupée de 84 % pour détecter les récurrences associées à un score SR ≥ 1 .¹⁶ Seules trois études menées auprès de 76 patients ont fait l'objet d'une analyse. Depuis lors, une étude prospective a démontré que les modifications inflammatoires postopératoires étaient parfois subtiles et que l'utilisation de paramètres isolés, tels que l'épaisseur de la paroi intestinale, semblait limitée.¹⁷ Pour surmonter ce problème, les systèmes de notation MaRIA (magnetic resonance index of activity), Clermont et par RM ont été mis en place pour la détection de l'activité de la maladie. Leur utilisation clinique reste limitée.

L'échographie gastro-intestinale (EGI) est une solution possible pour remplacer l'endoscopie. Auparavant limitée aux centres d'enseignement, l'utilisation de l'EGI se répand de plus en plus au Canada et partout dans le monde. Son potentiel pour l'évaluation de l'activité de la maladie de Crohn est également étayé par une documentation de plus en plus abondante.¹⁸ Son faible coût, sa précision, sa sécurité d'emploi et sa reproductibilité en font une option d'imagerie très intéressante. Dans la méta-analyse susmentionnée, l'EGI a démontré une sensibilité groupée de 89 % et une spécificité groupée de 86 %.

L'endoscopie par capsule vidéo permet également de détecter la RPO, surtout avant l'évaluation endoscopique recommandée. Dans une étude prospective récente, 86 % des patients présentaient des lésions inflammatoires dans les trois mois suivant l'intervention chirurgicale.¹⁹ Il convient de noter que la moitié des lésions étaient éloignées de l'anastomose. Malgré ses performances respectables, son accès demeure limité. La rétention de la capsule est une autre limitation évidente. Dans l'étude

susmentionnée, 6 des 48 patients ont été exclus en raison d'une rétention de la capsule de perméabilité.

Stratégies thérapeutiques postopératoires

À une époque où les soins proactifs deviennent la norme, le choix d'une approche plus agressive semble prometteur en ce qui concerne la RPO.

Dans l'étude multicentrique POCER, les patients ont été répartis entre une approche proactive, avec réalisation d'une coloscopie postopératoire après six mois et une approche plus réactive.²⁰ Au cours de cette étude, tous les patients ont reçu du métronidazole pendant trois mois, puis ont été classés en risque élevé ou risque faible. Les caractéristiques à haut risque étaient un tabagisme actif, une maladie pénétrante ou une entérectomie antérieure. Finalement, les patients exposés à un risque élevé ont reçu de l'azathioprine en prophylaxie. Les patients intolérants à la thiopurine ont reçu de l'adalimumab en prophylaxie. Les patients exposés à un faible risque n'étaient pas immunodéprimés. Les patients ont été répartis aléatoirement dans des groupes parallèles : coloscopie à six mois (traitement actif) ou aucune coloscopie (traitement standard). À 18 mois, 49 % des patients du groupe proactif et 67 % du groupe réactif ont présenté une RPOe, définie comme un score SR $\geq$ i2. Malgré les médicaments prophylactiques, les patients exposés à un risque élevé ont également présenté davantage de RPO. Dans une étude rétrospective récente, une stratégie descendante a été comparée à la stratégie progressive pour prévenir la RPO endoscopique. Les stratégies ont été choisies selon le jugement du médecin. Les patients traités selon la stratégie descendante ont reçu des traitements par agents anti-TNF et anti-IL12/23 au cours du premier mois postopératoire; les patients traités selon la stratégie progressive ont reçu des thiopurines, du 5-AAS ou n'ont reçu aucun médicament.²¹ À six mois, 66 % des patients de la cohorte traitée par la stratégie descendante et 47 % des patients de la cohorte traitée par la méthode progressive ont présenté une RPO.

Dans ce contexte, certaines questions restent de nouveau sans réponse. Le traitement d'une récurrence associée à un score SR i3 ou SR i4 est fondé sur un consensus en raison du résultat clinique médiocre. La pratique consistant à surveiller plutôt qu'à traiter une récurrence associée à un score SR i1 est également courante. Les avis divergent sur la prise en charge des lésions confinées à l'anastomose et des lésions sans présence d'une iléite (SR i2). Dans une revue systématique récente, des résultats cliniques et chirurgicaux similaires ont été observés dans les

deux cohortes.²² Une étude rétrospective récente a rapporté des résultats contraires, démontrant qu'une progression endoscopique grave était observée chez un plus grand nombre de patients ayant obtenu un score SR i2b.²³ Le risque de progression était similaire chez les patients présentant des scores SR i0, SR i1 et SR i2a, ce qui semble indiquer que les patients dont le score correspond à SR i2 n'évoluent pas de la même façon.

À ce jour, seules trois études cliniques ont été consacrées à la RPO. La première étude, menée en 2009, a comparé l'infliximab et le placebo pour la prévention de la RPOe, définie comme un score SR $\geq$ i2.²⁴ À un an, 9 % des patients sous infliximab présentaient une activité endoscopique par rapport à 85 % des patients sous placebo. En 2016, l'étude déterminante PREVENT, une vaste étude multicentrique évaluant le même médicament, est parvenue à une conclusion similaire quant à la RPOe (22 % p/r à 51 %).²⁵ Il convient de noter que la récurrence clinique, qui constituait le critère d'évaluation principal, n'était pas statistiquement différente. Récemment, l'étude REPREVIO a comparé le védolizumab et un placebo. Instauré quatre semaines après la chirurgie, le védolizumab à 300 mg, administré par voie IV aux semaines 0, 8, 16 et 24, était supérieur au placebo pour la prévention de la RPOe à six mois. Malgré ses résultats positifs, l'étude n'a pas encore été publiée. En l'absence d'ECRA, des études en situation réelle incluant des patients déjà traités par des agents biologiques ont confirmé la valeur de l'adalimumab et de l'ustékinumab pour la même indication.²⁶ D'autres traitements avancés pourraient également s'avérer efficaces. Des données probantes plaident également en faveur de l'utilisation de l'azathioprine.²⁷

En 1995, Rutgeerts et al ont démontré le rôle potentiel des antibiotiques dans la prévention de la RPO. Depuis lors, plusieurs études ont soutenu l'utilisation de métronidazole à faible dose pendant trois mois. Dans une étude rétrospective récente, 20 % des patients exposés aux antibiotiques présentaient une RPO à un an p/r à 54 % des patients sous placebo.²⁸ Il convient de noter que 23 % des patients ont présenté des effets indésirables liés aux antibiotiques. Malheureusement, les antibiotiques ne sont efficaces que pendant la durée du traitement; on ne sait pas si leurs effets se poursuivent après l'arrêt du traitement; on ne sait donc pas s'ils auront ou non une incidence à long terme sur les résultats. Pour cette raison, l'utilisation systématique d'antibiotiques dans le cadre de la RPO n'a pas été largement adoptée dans la pratique clinique.

Malgré la disponibilité de médicaments efficaces, la sélection des patients à traiter peut être

problématique, car le risque individuel n'est pas toujours parfaitement clair. Les traitements préventifs sont donc administrés au cas par cas.²⁹ Sans traitements préventifs, les traitements sont administrés en présence d'une RPO.

Résumé

La RPO est courante dans la MC. La prise en charge fondée sur des données probantes comprend une endoscopie entre 6 et 12 mois en vue de guider le traitement. Des traitements préventifs sont disponibles. Toutefois, leur utilisation doit être individualisée. Le rôle des modalités non effractives est susceptible de prendre davantage d'importance, surtout pour l'évaluation des patients présentant une récurrence précoce ou tardive de la maladie. Des études cliniques supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la prise en charge qui sera optimale pour le plus grand nombre de patients possible.

Correspondance :

D^r Maxime Delisle

Courriel : delm1709@usherbrooke.ca

Divulgence de renseignements financiers :

Subventions

Abbvie, Advanz, Amgen, McKesson, Organon, Pfizer, Sandoz, Takeda

Honoraires de consultation

Abbvie, Bristol Myers Squibb, McKesson, Pendopharm, Takeda

Honoraires des conférences, présentations, bureaux de conférenciers, rédaction de manuscrits ou événements éducatifs Abbvie, Amgen, Fresenius Kabi, Janssen, Pendopharm, Pfizer, Takeda

Références

- Garcia NM, Cohen NA, Rubin DT. Treat-to-target and sequencing therapies in Crohn's disease. *United European Gastroenterology Journal*. 2022 Dec;10(10):1121-8. doi: 10.1002/ueg2.12336.
- Turner D, Ricciotti A, Lewis A, D'amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J. STRIDE-III: an update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr 1;160(5):1570-83. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
- Ma C, Moran GW, Benchimol EI, Targownik LE, Heitman SJ, Hubbard JN, Seow CH, Novak KL, Ghosh S, Panaccione R, Kaplan GG. Surgical rates for Crohn's disease are decreasing: a population-based time trend analysis and validation study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2017 Dec;112(12):1840. doi: 10.1038/ajg.2017.394.
- Lowe SC, Sauk JS, Limketkai BN, Kwaan MR. Declining rates of surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologic therapy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2021 Jan;25:211-9. doi: 10.1007/s11605-020-04832-y.
- Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Mar;35(6):625-33. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05002.x. Epub 2012 Feb 7. PMID: 22313322.
- Rutgeerts P, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990 Oct;99(4):956-63. doi: 10.1016/0016-5085(90)90613-6.
- Auzolle C, Nancey S, Tran-Minh ML, Buisson A, Pariente B, Stefanescu C, Fumery M, Marteau P, Treton X, Hammoudi N; REMIND Study Group Investigators; Jouven X, Seksik P, Allez M. Male gender, active smoking and previous intestinal resection are risk factors for post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease: results from a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Nov;48(9):924-932. doi: 10.1111/apt.14944. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30126030.
- Nguyen GC, Loftus EV Jr, Hirano I, et al.; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology*. 2017;152:271-275.
- Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. ECCO 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*. 2017;11:135-149.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68:s1-s106.
- Joustra V, Duijvestein M, Mookhoek A, Bemelman W, Buskens C, Koželj M, Novak G, Hindryckx P, Mostafavi N, D'Haens G. Natural history and risk stratification of recurrent Crohn's disease after ileocolonic resection: a multicenter retrospective cohort study. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2022 Jan;28(1):1-8. doi: 10.1093/ibd/ibab044.
- Ble A, Renzulli C, Cenci F, Grimaldi M, Barone M, Sedano R, Chang J, Nguyen TM, Hogan M, Zou G, MacDonald JK. The relationship between endoscopic and clinical recurrence in postoperative Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022 Mar;16(3):490-9. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab163.
- Yun Qiu, et al. Fecal Calprotectin for Evaluating Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Feb;21(2):315-22. doi: 10.1097/MIB.0000000000000262.
- Florian V, Gilles B, Meunier C, Charlotte C, Gay C, Anne-Laure C, Remi DL, Pauline D, Eddy C, Vahan K, Mialon A. Low Levels of Fecal Calprotectin 3 Months After Surgery Predict Subsequent Endoscopic Postoperative Remission in Crohn's Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2021 Dec 1;66(12):4429-35.
- Boube M, Laharie D, Nancey S, Hebuterne X, Fumery M, Pariente B, Robin X, Peyrin-Biroulet L, Minet-Quinard R, Pereira B, Bommelaer G. Variation of faecal calprotectin level within the first three months after bowel resection is predictive of endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease. *Digestive and Liver Disease*. 2020 Jul 1;52(7):740-4. doi: 10.1016/j.dld.2020.03.020.
- Yung DE, Har-Noy O, Tham YS, Ben-Horin S, Eliakim R, Koulaouzidis A, Kopylov U. Capsule endoscopy, magnetic resonance enterography, and small bowel ultrasound for evaluation of postoperative recurrence in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2018 Jan 1;24(1):93-100. doi: 10.1093/ibd/izx027.
- Baillet P, Cadiot G, Goutte M, Goutorbe F, Brixi H, Hoeffel C, Allimant C, Reymond M, Oubrit-Guilhen H, Magnin B, Bommelaer G. Faecal calprotectin and magnetic resonance imaging in detecting Crohn's disease endoscopic postoperative recurrence. *World Journal of Gastroenterology*. 2018 Feb 24;24(5):641. doi: 10.3748/wjg.v24.i5.641.
- Fraquelli M, Castiglione F, Calabrese E, Maconi G. Impact of intestinal ultrasound on the management of patients with inflammatory bowel disease: how to apply scientific evidence to clinical practice. *Digestive and Liver Disease*. 2020 Jan 1;52(1):9-18. doi: 10.1016/j.dld.2019.10.004.
- Shiga H, Abe I, Kusaka J, Shimoyama Y, Moroi R, Kuroha M, Kakuta Y, Kinouchi Y, Masamune A. Capsule endoscopy is useful for postoperative tight control management in patients with Crohn's disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2022 Jan 1:1-0. doi: 10.1007/s10620-021-06841-6.
- De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, Liew D, Prideaux L, Lawrence IC, Andrews JM, Bampton PA. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *The Lancet*. 2015 Apr 11;385(9976):1406-17. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61908-5.
- Buisson A, Blanco L, Manlay L, Reymond M, Dapoiny M, Rouquette O, Dubois A, Pereira B. Top-down versus step-up strategies to prevent postoperative recurrence in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2023 Feb;29(2):185-94. doi: 10.1093/ibd/izac065.
- Rivière P, Pekow J, Hammoudi N, Wils P, De Cruz P, Wang CP, Mañosa M, Ollech J, Allez M, Nachury M, Kamm MA. Comparison of the risk of Crohn's disease postoperative recurrence between modified Rutgeerts score i2a and i2b categories: An individual patient data meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023 Feb;17(2):269-76. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac137.
- Bachour SP, Shah RS, Lyu R, Rieder F, Qazi T, Lashner B, Achkar JP, Philpott J, Barnes EL, Axelrad J, Holubar SD. Mild neoterminal ileal post-operative recurrence of Crohn's disease conveys higher risk for severe endoscopic disease progression than isolated anastomotic lesions. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2022 May;55(9):1139-50. doi: 10.1111/apt.16804.
- Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, Harrison J, Plevy SE. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009 Feb 1;136(2):441-50. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.051.
- Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johans J, Blank MA, Chevrier M, Plevy S, Popp J, Cornillie FJ, Lukas M, Danese S. Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Gastroenterology*. 2016 Jun 1;150(7):1568-78. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.072.
- Yanai H, Kagramanova A, Knyazev O, Sabino J, Haenen S, Mantzaris GJ, Mountaki K, Armuzzi A, Pugliese D, Furfaro F, Fiorino G. Endoscopic Postoperative Recurrence in Crohn's Disease After Curative Ileocecal Resection with Early Prophylaxis by Anti-TNF, Vedolizumab or Ustekinumab: A Real-World Multicentre European Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022 Dec;16(12):1882-92. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac100.
- Beelen EM, Nieboer D, Arkenbosch JH, Regueiro MD, Satsangi J, Ardizzone S, López-Sanromán A, Savarino E, Armuzzi A, van der Woude CJ, de Vries AC. Risk prediction and comparative efficacy of Anti-TNF vs thiopurines, for preventing postoperative recurrence in Crohn's disease: a pooled analysis of 6 trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022 Dec 1;20(12):2741-52. doi: 10.1016/j.cgh.2021.10.021.
- Glick LR, Sossenheimer PH, Ollech JE, Cohen RD, Hyman NH, Hurst RD, Rubin DT. Low-dose metronidazole is associated with a decreased rate of endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileal resection: a retrospective cohort study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019 Sep 19;13(9):1158-62. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz047.
- Dragoni G, Ding N, Gecse KB, Mansfield JC, Kopylov U, Beauberger L, Bossuyt P, Sebastian S, Milla M, Bagnoli S, Yassin NA. The prevention and management of Crohn's disease postoperative recurrence: results from the Y-ECCO/ClinCom 2019 Survey. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2020 Feb 8;32(8):1062-6. doi: 10.1097/MEG.0000000000001729.

FELIX ZHOU

M.D.



Felix Zhou effectue sa résidence en gastro-entérologie à l'Université Dalhousie. Il a achevé ses études de médecine à l'Université Memorial et sa résidence en médecine interne à l'Université Dalhousie.

Affiliations :

Division de gastro-entérologie, département de médecine, Université Dalhousie, Halifax, Nouvelle-Écosse

KYLE KILBY

M.D.



Le Dr Kyle Kilby effectue sa deuxième année de résidence en médecine interne à l'Université de Calgary. Il a obtenu un diplôme combiné spécialisé en biologie, immunologie et microbiologie à l'université Dalhousie à Halifax, en Nouvelle-Écosse. Il a poursuivi ses études à Dalhousie et a obtenu son diplôme en médecine en 2021. Tout au long de ses études de médecine et de sa résidence en médecine interne, il s'est associé à des groupes communautaires pour défendre l'équité en matière de soins de santé et de réduction des risques. Ses recherches et ses domaines d'intérêt clinique portent sur la promotion de la santé et la prévention des maladies, ainsi que sur le rôle d'une programmation sociale solide dans l'amélioration de la santé de nos communautés.

Affiliations :

Département de médecine, Université de Calgary, Calgary, Alberta

JENNIFER JONES

M.D.



La D^{re} Jennifer Jones a obtenu son diplôme de médecine et a accompli sa formation postdoctorale en médecine interne et en gastro-entérologie à l'université Dalhousie à Halifax, en Nouvelle-Écosse. Elle a ensuite bénéficié d'une bourse de recherche postdoctorale sur les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) à la Mayo Clinic de Rochester, Minnesota, États-Unis. Par la suite, elle a obtenu sa maîtrise en épidémiologie tout en travaillant à la clinique des MII du centre médical Foothills à Calgary (Alberta), puis elle a occupé un poste de professeure adjointe de médecine à l'université de la Saskatchewan à Saskatoon, où elle a mis en place le programme intitulé Multidisciplinary Inflammatory Bowel Diseases Program (programme multidisciplinaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin). La D^{re} Jones est retournée dans sa province natale de Nouvelle-Écosse, où elle est responsable médicale du programme intitulé Nova Scotia Collaborative Inflammatory Bowel Diseases (programme collaboratif de la Nouvelle-Écosse sur les maladies inflammatoires de l'intestin). Elle est actuellement professeure agrégée de médecine au sein de la division des soins digestifs et d'endoscopie du département de médecine et préside le comité des systèmes cliniques et de l'innovation de ce département. Elle a récemment suivi une formation de certification en science de l'application des connaissances à l'Université de Californie à San Francisco (UCSF) et concentre ses recherches sur la mise en œuvre et l'évaluation de modèles innovants de prestation de soins de santé, la recherche sur les MII axée sur les patients et la recherche sur les résultats des MII.

Affiliations :

Division de gastro-entérologie, département de médecine, Université Dalhousie, Halifax, Nouvelle-Écosse

MALADIES ÉVITABLES PAR LA VACCINATION DANS LES MII : PERTINENCE, LIGNES DIRECTRICES ET CONSIDÉRATIONS POUR LA MISE EN ŒUVRE

Introduction

La prévalence croissante des maladies évitables par la vaccination (MEV) chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (MII) a fait prendre conscience de la nécessité d'informer les médecins et les patients sur le rôle essentiel de la vaccination dans cette population. En 2023, on estimait que la population canadienne comptait 320 000 personnes (0,83 %) touchées par les MII.¹ Plusieurs facteurs exposent les patients atteints d'une MII au risque de maladies évitables par la vaccination, notamment une efficacité et une innocuité potentiellement réduites des vaccinations dans le contexte des traitements immunosuppresseurs systémiques administrés pour la prise en charge des MII² et un état de malnutrition causé par la maladie.³

Les obstacles à l'administration de vaccins sont notamment la réticence des médecins à vacciner les patients atteints d'une MII;³ le manque de prise de conscience des patients de l'extrême importance d'un protocole de vaccination structuré;² le postulat des gastro-entérologues qui estiment que la vaccination relève de la responsabilité du médecin de premier recours; ainsi que le manque de temps et de ressources.²

L'objectif de cet article est de souligner le besoin d'une mise en œuvre élargie des lignes directrices élaborées en 2021 par l'Association canadienne de gastro-entérologie (ACG) concernant les vaccins vivants et inactivés chez les patients atteints d'une MII. Cette présentation porte sur les MEV les plus fréquentes qui sont susceptibles de nécessiter l'administration de vaccins vivants et inactivés et pour lesquelles on a dérogé aux recommandations du CCNI dans le cadre particulier des MII. Les vaccins choisis pour illustrer cette brève présentation sont également couramment administrés dans la pratique clinique. Les médecins peuvent éprouver de l'incertitude quant à la gestion de ces vaccinations dans la pratique.

Rôle de la vaccination

De nombreuses options thérapeutiques pharmacologiques pour les MII, dont les corticostéroïdes, les immunomodulateurs et les agents biologiques, laissent les patients dans un état immunodéprimé.⁴ De plus, les patients atteints d'une MII présentent un affaiblissement des réponses immunitaires innées et souffrent de lésions chroniques

au niveau de la barrière gastro-intestinale (GI) qui augmentent le risque de sensibilité aux infections.^{5,6} Des études cliniques à petite échelle désignent en outre l'hyposplénisme comme une complication de l'infection causée par les MII.^{7,8} L'hyposplénisme dans les MII est associé à une diminution de la production des lymphocytes B à mémoire et à une perturbation des réponses des anticorps à l'antigène intraveineux.⁹ Ce fondement théorique du risque accru d'infections chez les patients atteints d'une MII a été confirmé par les études cliniques évaluant les résultats cliniques. L'étude de cohorte la plus importante à ce jour, menée en France auprès de 190 694 patients atteints d'une MII, a rapporté un risque accru d'infection chez les patients qui recevaient une thiopurine en monothérapie (rapport de risque [RR] 1,32; 1,23 à 1,42), un agent anti-TNF en monothérapie (RR 2,26; 2,08 à 2,45) et un traitement d'association (RR 2,79; 2,40 à 3,25) par rapport aux patients non traités.¹⁰ Une étude observationnelle prospective menée aux États-Unis sur 6 273 patients atteints d'une MII a montré une augmentation du risque d'infection associée au traitement par prednisone par rapport aux patients non traités (RR 1,57; 1,17 à 2,10) et à l'infliximab (RR 1,43; 1,11 à 1,84).¹¹

Mise en œuvre de la vaccination dans la pratique clinique

Ces études soulignent l'importance de la prévention des infections chez les patients atteints d'une MII. Des vaccins ont été mis au point afin de réduire le risque de nombreuses infections, notamment l'hépatite B et la grippe. Malheureusement, les taux de vaccination des patients atteints d'une MII restent faibles. Dans une étude clinique menée auprès de 169 patients atteints d'une MII, seuls 45 % des participants étaient à jour dans leur calendrier vaccinal contre le tétanos, 28 % se faisaient régulièrement vacciner contre la grippe et seuls 9 % avaient reçu le vaccin antipneumococcique.¹² Il existe plusieurs explications possibles au faible taux de vaccination chez les patients atteints d'une MII. L'une des raisons peut être un manque de prise de conscience des patients quant aux risques accrus d'infection associés aux traitements immunosuppresseurs, ou de prise de conscience des avantages de la vaccination.¹³ Il existe également un obstacle au savoir des médecins qui estiment manquer d'informations précises et actualisées sur l'innocuité et des calendriers vaccinaux spécifiques

dans le contexte de l'immunosuppression.^{13,14} Il existe en outre une controverse au sujet de la gestion de la vaccination dans la pratique clinique, la question étant de savoir si cette responsabilité incombe au gastro-entérologue, au médecin de premier recours ou à un autre professionnel de la santé.^{15,16}

Sélection des vaccins chez les patients pédiatriques et adultes

En 2021, l'Association canadienne de gastro-entérologie (ACG) a publié des lignes directrices pour combler le manque potentiel de connaissances susceptible de faire obstacle à l'utilisation de vaccins chez les patients atteints d'une MII. Les lignes directrices sont divisées en deux parties, la première porte sur les vaccins vivants² et la seconde sur les vaccins inactivés.¹⁷ Le **Tableau 1** résume les recommandations faisant consensus formulées dans les lignes directrices sur les vaccinations chez les patients atteints d'une MII.

Population générale

Les lignes directrices de l'ACG recommandent d'effectuer un bilan complet des vaccinations au moment du diagnostic et à intervalles réguliers chez tous les patients atteints d'une MII. Des études observationnelles ont montré des réponses sérologiques significativement plus faibles aux vaccinations de routine chez les patients atteints d'une MII qui reçoivent déjà des traitements immunosuppresseurs. Par conséquent, le moment idéal pour examiner le statut vaccinal d'un patient est celui du diagnostic, avant l'administration de traitements immunosuppresseurs.¹⁷ Les auteurs admettent qu'il n'est peut-être pas pratique d'établir un historique complet des vaccins administrés lors de la chaque visite du patient, mais ils indiquent des moments importants qui pourraient inciter à les passer en revue, notamment lors de modifications apportées aux traitements immunosuppresseurs et de changements dans l'activité professionnelle ou les voyages. Lorsqu'un professionnel de la santé détermine qu'un patient a besoin de certaines vaccinations, les lignes directrices recommandent qu'elles soient effectuées dès que possible, idéalement avant le début du traitement immunosuppresseur. Toutefois, chez les patients qui ont besoin d'un traitement immunosuppresseur d'urgence, le traitement ne doit pas être différé pour administrer les vaccins.²

Vaccins vivants

Vaccin RRO

Les lignes directrices recommandent d'administrer le vaccin vivant contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO) aux patients atteints d'une MII, et qui ne sont pas sous traitement immunosuppresseur, s'ils sont

réceptifs à ces affections. Toutefois, elles recommandent de ne pas administrer de vaccins vivants aux personnes recevant déjà un traitement immunosuppresseur en raison de problèmes d'efficacité et d'innocuité.² Les lignes directrices recommandent d'administrer des vaccins vivants aux enfants atteints d'une MII et réceptifs à la rougeole, à la rubéole et aux oreillons lorsqu'ils ne sont pas sous traitement immunosuppresseur. Chez les enfants atteints d'une MII, qui sont réceptifs à la rougeole, à la rubéole et aux oreillons et sont sous traitement immunosuppresseur, elles recommandent de ne pas administrer le vaccin RRO.²

Varicelle

De même, chez les enfants atteints d'une MII, qui sont réceptifs à la varicelle et ne sont pas sous traitement immunosuppresseur, il est recommandé d'administrer le vaccin contre cette affection. Chez les enfants atteints d'une MII, qui sont réceptifs à la varicelle et sont sous traitement immunosuppresseur, les lignes directrices suggèrent de ne pas administrer le vaccin.²

Calendrier des vaccins vivants

Selon les lignes directrices de l'American College of Gastroenterology (ACG), si les antécédents vaccinaux d'un patient atteint d'une MII sont inconnus, ou s'il n'existe aucune documentation sur les vaccinations d'un patient atteint d'une MII qui est sur le point de commencer un traitement immunosuppresseur, une recommandation conditionnelle stipule d'administrer aux patients 2 doses du vaccin RRO à 28 jours d'intervalle au moins 6 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur. Dans les pays occidentaux où la prévalence globale de la rougeole est faible, il est recommandé aux médecins de soupeser les avantages de la vaccination contre la rougeole et les risques de retarder de 10 semaines l'instauration d'un traitement immunosuppresseur.¹⁸

Vaccins inactivés

Vaccin antigrippal

Les lignes directrices recommandent que les patients atteints d'une MII reçoivent le vaccin antigrippal tous les ans.

Dans la pratique clinique, les médecins formulent souvent des recommandations sur le moment d'administrer le vaccin antigrippal aux patients qui reçoivent des traitements biologiques. Cette recommandation repose sur la théorie stipulant que l'administration du vaccin à un moment de l'intervalle biologique où l'exposition au médicament est probablement la plus faible accroît l'efficacité du vaccin. Une étude contrôlée à répartition aléatoire n'a démontré aucune différence significative quant à l'immunogénicité lors de l'administration simultanée

Principes de la vaccination des patients atteints de MII - Recommandation 1 : chez tous les patients atteints de MII, un examen complet de l'historique des vaccins administrés et des MEV du patient doit être effectué au moment du diagnostic et mis à jour à intervalles réguliers par les professionnels de la santé spécialisés dans les MII. Déclaration de bonne pratique dont le grade n'est pas établi. - Recommandation 2 : chez les patients atteints de MII, toutes les vaccinations appropriées doivent être administrées dès que possible et, idéalement, avant l'instauration d'un traitement immunosuppresseur. Déclaration de bonne pratique dont le grade n'est pas établi. - Recommandation 3 : chez les patients atteints de MII qui nécessitent un traitement immunosuppresseur urgent, le traitement ne doit pas être différé pour permettre la vaccination. Déclaration de bonne pratique dont le grade n'est pas établi.	Vaccins vivants - RRO - Recommandation 4A : chez les enfants atteints d'une MII, qui sont réceptifs à la rougeole, à la rubéole et aux oreillons et ne sont pas sous traitement immunosuppresseur, nous recommandons l'administration du vaccin RRO. GRADE : forte recommandation, qualité des données probantes modérée - Recommandation 5A : chez les adultes atteints d'une MII, qui sont réceptifs à la rougeole, à la rubéole et aux oreillons et ne sont pas sous traitement immunosuppresseur, nous recommandons l'administration du vaccin RRO. GRADE : forte recommandation, qualité des données probantes modérée - Recommandation 5B : chez les adultes atteints d'une MII, qui sont réceptifs à la rougeole, à la rubéole et aux oreillons et sont sous traitement immunosuppresseur, nous suggérons de ne pas administrer le vaccin RRO. GRADE : recommandation conditionnelle, qualité des données probantes très faible - Varicelle - Recommandation 6A : chez les enfants atteints d'une MII, qui sont réceptifs à la varicelle et ne sont pas sous traitement immunosuppresseur, nous recommandons l'administration du vaccin contre la varicelle. GRADE : forte recommandation, qualité des données probantes modérée - Recommandation 7A : chez les adultes atteints d'une MII, qui sont réceptifs à la varicelle et ne sont pas sous traitement immunosuppresseur, nous suggérons d'administrer le vaccin contre la varicelle. GRADE : recommandation conditionnelle, qualité des données probantes très faible - Recommandation 7B : chez les adultes atteints d'une MII, qui sont réceptifs à la varicelle et sont sous traitement immunosuppresseur, nous suggérons de ne pas administrer le vaccin contre la varicelle. GRADE : recommandation conditionnelle, qualité des données probantes très faible
Déclarations sans recommandations - Aucune recommandation A : chez les nourrissons nés de mères utilisant des traitements biologiques, le groupe de consensus n'a pas été en mesure de formuler une recommandation pour ou contre l'administration de vaccins vivants au cours des 6 premiers mois de vie. - RRO, rougeole-rubéole-oreillons; MEV, maladies évitables par la vaccination.	Vaccins inactivés - Hib - Recommandation 8A : Chez les enfants atteints d'une MII, âgés de 5 ans ou moins, nous recommandons l'administration du vaccin anti-Hib. GRADE : Forte recommandation, qualité des données probantes modérée - Recommandation 8B : Chez les enfants atteints d'une MII, âgés de plus de 5 ans, qui ne sont pas vaccinés, nous suggérons l'administration du vaccin anti-Hib. GRADE : recommandation conditionnelle, qualité des données probantes faible - Recommandation 9 : Chez les adultes atteints d'une MII qui ne sont pas vaccinés, nous suggérons l'administration du vaccin anti-Hib. GRADE : Recommandation conditionnelle, qualité des données probantes très faible - Zona (herpès zoster) - Recommandation 10A : Chez les adultes atteints d'une MII, âgés de 50 ans ou plus, nous recommandons l'administration du vaccin recombinant contre le zona. GRADE : Forte recommandation, qualité des données probantes modérée - Recommandation 10B : Chez les adultes atteints d'une MII, âgés de moins de 50 ans, nous suggérons l'administration du vaccin recombinant contre le zona. GRADE : recommandation conditionnelle, qualité des données probantes faible - Hépatite B - Recommandation 11 : Chez les enfants atteints d'une MII, nous recommandons l'administration du vaccin contre l'hépatite B. GRADE : Forte recommandation, qualité des données probantes modérée - Recommandation 12A : Chez les adultes atteints d'une MII qui ne sont pas vaccinés et présentent un facteur de risque d'infection par le virus de l'hépatite B, nous recommandons l'administration du vaccin contre l'hépatite B. GRADE : Forte recommandation, qualité des données probantes modérée - Recommandation 12B : Chez les adultes atteints d'une MII qui ne sont pas vaccinés et ne présentent aucun facteur de risque d'infection par le virus de l'hépatite B, nous suggérons l'administration du vaccin contre l'hépatite B. GRADE : recommandation conditionnelle, qualité des données probantes faible

- Grippe
 - » Recommandation 13 : Chez les enfants atteints d'une MII, nous recommandons l'administration du vaccin antigrippal. GRADE : Forte recommandation, qualité des données probantes modérée
 - » Recommandation 14 : Chez les adultes atteints d'une MII, nous recommandons l'administration du vaccin antigrippal. GRADE : Forte recommandation, qualité des données probantes modérée
 - » Vaccin antipneumococcique
 - » Recommandation 15 : Chez les enfants atteints d'une MII, nous recommandons l'administration du vaccin antipneumococcique en fonction de l'âge. GRADE : Forte recommandation, qualité des données probantes modérée
 - » Recommandation 16A : Chez les adultes atteints d'une MII, qui ne sont pas sous traitement immunosuppresseur et qui présentent un facteur de risque d'infection à pneumocoque, nous recommandons l'administration de vaccins antipneumococciques. GRADE : Forte recommandation, qualité des données probantes modérée
 - » Recommandation 16B : chez les adultes atteints d'une MII, qui sont sous traitement immunosuppresseur, nous suggérons l'administration de vaccins antipneumococciques. GRADE : recommandation conditionnelle, qualité des données probantes faible
- Vaccin antiméningococcique
 - » Recommandation 17 : Chez les enfants atteints d'une MII, nous recommandons l'administration du vaccin antiméningococcique en fonction de l'âge. GRADE : Forte recommandation, qualité des données probantes modérée
 - » Recommandation 18 : Chez les adultes atteints d'une MII qui présentent un facteur de risque d'infection invasive à méningocoque, nous recommandons l'administration de vaccins antiméningococciques. GRADE : Forte recommandation, qualité des données probantes modérée
- Diphtérie, tétanos et coqueluche
 - » Recommandation 19 : Chez les enfants atteints d'une MII, nous recommandons l'administration du vaccin antidiphtérique, antitétanique et antioquelucheux en fonction de l'âge. GRADE : Forte recommandation, qualité des données probantes modérée
 - » Recommandation 20 : Chez les adultes atteints d'une MII, nous recommandons d'administrer le vaccin antitétanique et antidiphtérique à dose réduite, et le vaccin antitétanique, antidiphtérique et antioquelucheux acellulaire. GRADE : Forte recommandation, qualité des données probantes modérée
- Papillomavirus humain (VPH)
 - » Recommandation 21 : Chez les filles et les femmes atteintes d'une MII, âgées de 9 à 26 ans, nous recommandons l'administration du vaccin contre le VPH. GRADE : Forte recommandation, qualité des données probantes modérée
 - » Recommandation 22 : Chez les garçons et les hommes atteints d'une MII, âgés de 9 à 26 ans, nous suggérons l'administration du vaccin contre le VPH. GRADE : Recommandation conditionnelle, qualité des données probantes très faible

Déclarations sans recommandations

- Aucune recommandation B : Chez les adultes atteints d'une MII, qui sont sous traitement immunosuppresseur et ne sont pas vaccinés, le groupe de consensus n'a pas été en mesure de formuler une recommandation pour ou contre l'administration d'une double dose de vaccin contre l'hépatite B.
- Aucune recommandation C : Chez les patients atteints d'une MII, qui sont sous traitement biologique d'entretien, le groupe de consensus n'a pas été en mesure de formuler une recommandation pour ou contre le moment de la vaccination contre la grippe saisonnière par rapport à la dose d'agent biologique administrée.
- Aucune recommandation D : Chez les adultes atteints d'une MII, qui ne sont pas sous traitement immunosuppresseur et ne présentent aucun facteur de risque de maladie pneumococcique, le groupe de consensus n'a pas été en mesure de formuler une recommandation pour ou contre l'administration de vaccins antipneumococciques.
- Aucune recommandation E : Chez les adultes atteints d'une MII, qui ne sont pas sous traitement immunosuppresseur et ne présentent aucun facteur de risque de maladie à médiation immunitaire, le groupe de consensus n'a pas été en mesure de formuler une recommandation pour ou contre l'administration de vaccins antiméningococciques.
- Aucune recommandation F : Chez les femmes et les hommes atteints d'une MII, âgés de 27 à 45 ans, le groupe de consensus n'a pas été en mesure de formuler une recommandation pour ou contre l'administration du vaccin contre le VPH.

Tableau 1. Lignes directrices de pratique clinique pour les vaccinations des patients atteints de MII; d'après Benchimol, E. et al, 2021.

du vaccin antigrippal et d'une perfusion d'agent biologique par rapport à l'administration du vaccin entre deux perfusions.¹⁹ Selon les lignes directrices, les données sont toutefois insuffisantes pour formuler une recommandation sur le calendrier de vaccination antigrippale dans le cadre des agents biologiques. Mais surtout, il convient de tenir compte des facteurs de risque de grippe grave (affections concomitantes chroniques, femmes enceintes ou qui vont l'être, enfants prenant des médicaments à base de salicylate sur le long terme, résidents de maisons de retraite ou d'autres établissements, populations autochtones et obésité extrême) et la vaccination ne doit pas être retardée en raison de questionnements concernant le moment auquel elle doit être effectuée dans l'intervalle biologique.

Vaccin contre le zona (herpès zoster)

Les lignes directrices recommandent d'administrer le vaccin recombinant (inactivé) contre le zona en 2 doses aux patients atteints d'une MII en raison de l'incidence accrue du zona observée chez les adultes atteints d'une MII qui sont sous traitement immunosuppresseur.²⁰⁻²⁵ Ce vaccin est privilégié par rapport au vaccin vivant atténué contre le zona pour son efficacité et son innocuité supérieures. Ces recommandations diffèrent de celles qui s'appliquent à la population générale (sans MII) où le vaccin contre le zona est recommandé pour les patients âgés de 50 ans et plus.

Vaccin anti-pneumococcique et anti-méningococcique

Le vaccin antipneumococcique doit être administré aux patients atteints d'une MII qui sont sous traitement immunosuppresseur, ainsi qu'aux patients non immunodéprimés présentant un facteur de risque de maladie pneumococcique. Il s'agit notamment des patients de plus de 65 ans, des patients qui présentent une asplénie, un tabagisme actif, un trouble lié à la consommation d'alcool, et des patients qui présentent des maladies concomitantes telles que le diabète, ou une maladie cardiovasculaire, hépatique ou rénale chronique.¹⁷ Le vaccin antiméningococcique doit être administré aux patients atteints d'une MII qui présentent un facteur de risque de maladie méningococcique, dont une asplénie ou une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), qui ont été exposés à un cas confirmé ou qui exercent certaines professions, notamment les militaires. Enfin, les patients âgés de 9 à 26 ans devraient recevoir le vaccin contre le papillomavirus humain (VPH).¹⁷

Vaccination contre l'hépatite B

Les lignes directrices canadiennes préconisent la vaccination des enfants et des adultes atteints d'une MII, surtout en présence d'un facteur de risque d'hépatite B. Aux États-Unis, les lignes directrices recommandent de vacciner les patients atteints d'une MII contre l'hépatite B, car l'infection et la réactivation de l'hépatite B sont un sujet de préoccupation en raison de l'état immunodéprimé de ces patients. Cela est particulièrement vrai si un traitement par le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) est nécessaire, car des cas fulminants et mortels ont été rapportés dans la littérature. Les gastro-entérologues et les autres médecins doivent noter que les patients atteints d'une MII, en particulier ceux qui reçoivent des agents TNF-alpha, n'atteignent pas les taux d'anticorps de surface du virus de l'hépatite B (HBsAb) considérés comme adéquats pour l'immunité comme on l'observe dans la population générale.²⁶

Les lignes directrices recommandent donc une nouvelle vérification des titres d'anticorps un mois après la dernière dose d'un schéma à 3 doses (0, 1 et 6 mois). Si les patients ne répondent pas à ce premier traitement, il est recommandé de les revacciner avec le vaccin classique, de les revacciner avec une double dose de vaccin ou de les revacciner avec un vaccin combiné contre le VHA et le VHB. Actuellement, il n'existe aucun consensus sur la méthode la plus appropriée pour revacciner les patients atteints d'une MII qui n'ont pas répondu à la première vaccination. Il est primordial d'évaluer l'exposition à l'hépatite B et d'examiner le statut vaccinal avant l'instauration de tout agent immunosuppresseur chez les patients atteints d'une MII.¹⁸

Vaccination contre le SARS-CoV-2

La réponse internationale à la pandémie de COVID-19 a mené à une série de vaccins très efficaces contre le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2). Toutefois, les patients atteints d'une MII ont été exclus des études cliniques qui ont contribué à l'approbation de ces vaccins. Bien que cette situation ait d'abord fait hésiter les organismes de réglementation à approuver l'utilisation des vaccins contre la COVID-19 chez les patients atteints d'une MII, des données en situation réelle ont indiqué que ces vaccins sont efficaces et sûrs chez ces patients. En conséquence, de nombreux groupes d'experts, dont l'ACG, ont recommandé la vaccination contre le virus du SARS-CoV-2.²⁷ Étant donné que les vaccins contre le SARS-CoV-2 ne sont pas des vaccins vivants, il n'y a aucune raison théorique de croire que les personnes atteintes d'une MII prenant des immunosuppresseurs pourraient être exposées au risque de réactivation du virus, et de

nombreuses études observationnelles laissent à penser qu'il n'y a aucune raison de s'inquiéter. Le taux d'effets indésirables dans une étude clinique menée auprès de 246 patients atteints d'une MII et ayant reçu un vaccin contre le SARS-CoV-2 était similaire à celui de la population générale.²⁸

Une autre préoccupation théorique est la question de l'efficacité des vaccins contre le SARS-CoV-2 chez les patients atteints d'une MII qui sont sous traitement immunosuppresseur. Des études observationnelles ont démontré une efficacité réduite du vaccin contre le SARS-CoV-2 chez les patients ayant reçu la série complète. L'étude CLARITY-IBD a fait état de réponses immunitaires moins fortes à la première dose du vaccin de Pfizer et AstraZeneca chez les patients atteints d'une MII et traités par infliximab par rapport aux patients traités par védolizumab. Dans la même étude, la séroconversion était toutefois importante après la deuxième dose de vaccin et chez les personnes ayant reçu une dose de vaccin après leur rétablissement de l'infection par la COVID-19.²⁹ Une autre étude clinique menée auprès d'environ 15 000 patients atteints d'une MII et ayant reçu un certain nombre d'immunosuppresseurs a révélé des taux d'efficacité vaccinale de 80,4 % chez les personnes ayant reçu leur deuxième dose de vaccin à ARNm.³⁰ En fait, les organisations de gastro-entérologie canadiennes,²⁷ européennes³¹ et internationales³² recommandent d'administrer la première série de vaccins contre le SARS-CoV-2 le plus tôt possible aux patients atteints d'une MII. Le groupe de travail sur les MII de Crohn et Colite Canada recommande l'administration de la première série de 3 doses de vaccins à ARNm bivalents ou polyvalents contre la COVID-19. Après la première série, il préconise des rappels à l'aide de vaccins bivalents ou polyvalents tous les 4 à 6 mois.

Efficacité des vaccinations

Les études cliniques sur les schémas de vaccination dans la population des patients atteints d'une MII ont fait état de résultats variables en matière d'efficacité. Dans une revue systématique d'études observationnelles, incluant 2 852 patients atteints d'une MII qui recevaient des traitements immunosuppresseurs (IS), la comparaison entre les patients exposés aux IS et les patients non exposés a montré une réponse sérologique réduite dans certaines études, tandis qu'aucune différence significative n'a été constatée dans d'autres.²

Bien que les résultats des études observationnelles soient variables, une étude sur le statut sérologique des anticorps chez les adultes ayant reçu le vaccin RRO n'a semblé indiquer aucune différence

dans les concentrations d'anticorps entre les patients atteints d'une MII qui avaient reçu ce vaccin dans leur enfance, avant leur diagnostic de MII, et les témoins en bonne santé. Toutefois, la pertinence de la sérologie RRO n'est pas connue, car les titres d'anticorps peuvent être faibles ou indétectables en dépit d'une vaccination antérieure remontant à longtemps. Dans ce cas, les patients peuvent présenter une réponse anamnétique. Dans une étude pédiatrique, les taux de protection sérologique signalés étaient de 67,6 % pour la rougeole, 63,3 % pour les oreillons et 81,4 % pour la rubéole.²

Vaccination des nourrissons dont la mère est sous traitement biologique

Les lignes directrices de l'ACG n'ont pas été en mesure de formuler une recommandation pour ou contre l'administration de vaccins vivants durant les 6 premiers mois de vie des nourrissons nés de mères sous traitements biologiques. Il existe un risque théorique d'infection après l'administration de vaccins vivants chez les nourrissons qui ont été exposés à des traitements biologiques maternels par l'intermédiaire du placenta. Des études ont démontré des taux détectables d'agents biologiques à la naissance, dont certains pouvaient être détectés jusqu'à l'âge de 12 mois.³³ Ce point est important, car le vaccin vivant atténué contre le rotavirus est systématiquement administré à l'âge de 2 mois. Certaines petites études de cohortes et séries de cas n'ont signalé aucun effet indésirable grave chez les nourrissons qui avaient été exposés in utero à des traitements biologiques et avaient ensuite reçu un vaccin contre le rotavirus.³⁴⁻³⁶ Cependant, du point de vue du système de santé, les programmes de vaccination systématique contre le rotavirus ne sont pas rentables dans un contexte à revenu élevé, et les lignes directrices ne peuvent donc pas recommander leur utilisation systématique chez les nourrissons nés de mères sous traitements biologiques.^{37,38}

Considérations futures pour la mise en œuvre de la vaccination chez les patients atteints d'une MII

Bien que les lignes directrices de l'ACG fournissent des recommandations claires sur les vaccins à administrer aux patients atteints d'une MII, elles ne donnent pas d'orientation sur la façon d'appliquer efficacement ces recommandations dans la pratique clinique. Il existe de nombreux obstacles potentiels à la mise en œuvre dans la pratique clinique des lignes directrices factuelles sur les maladies évitables par vaccination dans le cadre des MII. Ces obstacles sont notamment l'éducation des patients, le manque de connaissances des professionnels de la santé et l'incertitude quant à la responsabilité des gastro-entérologues ou des médecins de premier recours

dans la prise en charge des maladies évitables par la vaccination. Malheureusement, l'utilisation de la vaccination chez les patients atteints d'une MII reste faible.³⁹ Peu d'études cliniques ont évalué les interventions visant à améliorer l'utilisation de la vaccination dans les cabinets de gastro-entérologie. Une étude interventionnelle prospective menée dans deux cliniques ambulatoires auprès de 50 patients atteints d'une MII a démontré que l'utilisation d'un dossier médical électronique (DME) et d'une brochure d'information à l'attention des patients ont permis d'augmenter les taux de vaccination antigrippale et antipneumococcique, qui étaient de 19 % et 2 % respectivement avant l'intervention, à 85 % et 38 % respectivement après l'intervention.³²

De même, peu d'études cliniques ont évalué les points de vue des patients, des gastro-entérologues et d'autres parties prenantes importantes au regard des obstacles et des facilitateurs de la mise en œuvre de lignes directrices factuelles sur les MEV. Une étude clinique qualitative de Zhou et al (2022) est en cours pour évaluer les obstacles perçus à la mise en œuvre des lignes directrices sur les MEV dans le cadre des MII chez les gastro-entérologues communautaires et universitaires et les infirmières spécialisées dans les MII.⁴⁰ Les participants à l'étude ont reconnu que l'évaluation du statut vaccinal et la formulation de recommandations appropriées pour les vaccins indiqués entrent dans le champ d'activité du gastro-entérologue. Toutefois, une thématique préliminaire indique qu'un soutien supplémentaire est nécessaire pour administrer les vaccins dans la pratique clinique. Les obstacles à la mise en œuvre des lignes directrices sur les MEV dans le cadre des MII sont notamment une compréhension insuffisante de la couverture vaccinale et de l'accès aux vaccins, le manque de temps durant les consultations pour apporter des soins complets aux patients et le fait de ne pas avoir suffisamment la possibilité de consulter des médecins de premier recours. Les interventions qui pourraient potentiellement contribuer à surmonter ces obstacles comprennent des outils d'aide à la décision clinique, le soutien de prestataires de soins de santé paramédicaux et le soutien de tiers.

À ce jour, aucune étude clinique n'a eu recours à des approches rigoureuses de la science de la mise en œuvre pour concevoir son intervention ou pour effectuer une analyse du comportement ou de la population cible. La science de la mise en œuvre est un domaine en expansion qui tente de combler le fossé entre le savoir des professionnels de la santé et les mesures qu'ils prennent. Les cadres de mise en œuvre permettent de caractériser les comportements susceptibles de faciliter ou d'entraver

la mise en œuvre.⁴¹ L'application de ces cadres pour comprendre les obstacles, les facilitateurs et les fonctions d'intervention potentielles visant à la mise en œuvre des lignes directrices factuelles est nécessaire pour garantir que la conception des interventions et la stratégie de mise en œuvre sont appropriées et tiennent compte du contexte local. Dans le même temps, les stratégies de mise en œuvre doivent être adaptables afin d'en faciliter la portée et la diffusion. L'étude menée par Zhou et al tente de comprendre les obstacles du point de vue des gastro-entérologues universitaires et communautaires, et représente une première étape importante dans l'élaboration d'une stratégie de mise en œuvre efficace pour le système de santé canadien.

Correspondance :

Dr Jennifer Jones

Courriel : jljones@dal.ca

Divulcation de renseignements financiers :

F.Z. : Acun

K.K. : Acun

J.J. : Acun

Références:

1. Coward S, Benchimol EI, Bernstein C, Avina-Zubieta JA, Bitton A, Hracs L, Jones J, Kuenzig E, Lu L, Murthy SK, Nugent Z, Otley AR, Panaccione R, Pena-Sanchez JN, Singh H, Targownik LE, Windsor JW, Kaplan G. A35 FORECASTING THE INCIDENCE AND PREVALENCE OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: A CANADIAN NATION-WIDE ANALYSIS. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2023 Mar 7;6(Suppl 1):19–20. doi: 10.1093/cag/gwac036.035. PMID: PMC9991201.
2. Benchimol EI, 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 1: Live Vaccines. *Gastroenterol*. 2021 Aug;161(2):669-680.
3. Waszczuk K, Waszczuk E, Szenborn L. Can we better protect patients with inflammatory bowel disease against infections – patient attitude and personal immunization knowledge. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2018 April-June;81:257-261.
4. Murdaca, G, Spanò, F, Contatore, M, Guastalla, A, Penza, E, Magnani, et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: a review. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015;14(4):571-582.
5. Marks DJB, Harbord MW, Macallister R, Rahman FZ, Young J, Al-Aziki B, et al. Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. *Lancet*. 2006; 367:668-678.
6. Casanova J-L, Abel L. Revisiting Crohn's disease as a primary immunodeficiency of macrophages: Figure 1. *JEM*. 2009;206(9):1839-1843.
7. Ryan FP, Smart RC, Holdsworth CD, Preston E. Hyposplenism in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1978;19:50-55.
8. Rameh BS, Stevens F, McCarthy CF. Hyposplenism in inflammatory bowel disease. *Ir J Med Sci*. 1988;157(1):8-9.
9. Ryan F, Jones JV, Wright J K, Holdsworth CD. Impaired immunity in patients with inflammatory bowel disease and hyposplenism: the response to intravenous cpx 1 74. *Gut*. 1981 Oct;22:187-189.
10. Kirchgessner J, Lemaître M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2018;155(2):337–346.e10.
11. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol*. 2012 Sep;107(9):1409-1422.
12. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1834-1840.
13. Yeung JH, Goodman K J, Fedorak RN. Inadequate knowledge of immunization guidelines: a missed opportunity for preventing infection in immunocompromised IBD patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(1):34-40.
14. Wasan SK, Calderwood AH, Long MD, Kappelman MD, Sandler RS, Farraye FA. Immunization rates and vaccine beliefs among patients with inflammatory bowel disease: an opportunity for improvement. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(2):246-250.
15. Selby L, Hoellein A, Wilson JF. Are primary care providers uncomfortable providing routine preventive care for inflammatory bowel disease patients? *Dig Dis Sci*. 2011;56(3):819-824.
16. Wasan S K, Coukos J A, Farraye FA. Vaccinating the inflammatory bowel disease patient: deficiencies in gastroenterologists' knowledge. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(12):2536-2540.
17. 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 Jul 29;4(4):e72-e91.
18. Kochar B, Herfarth HH. Vaccinations in patients with inflammatory bowel disease in the west. *Inflamm Intest Dis* 2018;3:11–15.
19. DeBruyn J, Fonseca K, Ghosh S, et al. Immunogenicity of influenza vaccine for patients with inflammatory bowel disease on maintenance infliximab therapy: A randomized trial. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(3):638-47.
20. Khan N, Patel D, Trivedi C, Shah Y, Lichtenstein G, Lewis J, Yang YX. Overall and comparative risk of herpes zoster with pharmacotherapy for inflammatory bowel diseases: a nationwide cohort study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018 Dec 1;16(12):1919-27.
21. Chang K, Lee HS, Kim YJ, Kim SO, Kim SH, Lee SH, Song EM, Hwang SW, Park SH, Yang DH, Ye BD. Increased risk of herpes zoster infection in patients with inflammatory bowel diseases in Korea. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018 Dec 1;16(12):1928-36.
22. Long MD, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of herpes zoster among 108 604 patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013 Feb;37(4):420-9.
23. Marebian J, Arrighi MH, Hass S, Tian H, Sandborn WJ. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology ACG*. 2009 Oct 1;104(10):2524-33.
24. Gupta G, Lautenbach E, Lewis JD. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006 Dec 1;4(12):1483-90.
25. Marra F, Lo E, Kalashnikov V, et al. Risk of herpes zoster in individuals on biologics, disease-modifying antirheumatic drugs, and/or corticosteroids for autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Oct 1 (Vol. 3, No. 4)*. Oxford University Press.
26. Nguyen DL, Nguyen ET, Bechtold ML. Effect of immunosuppressive therapies for the treatment of inflammatory bowel disease on response to routine vaccinations: A meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(8):2446-2453.
27. Murthy SK, Kuenzig ME, Windsor JW, Ghia JE, Griffiths AM, Panaccione R, et al. Crohn's and Colitis Canada's 2021 Impact of COVID-19 and Inflammatory Bowel Disease in Canada: COVID-19 Vaccines-Biology, Current Evidence and Recommendations. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2021 Nov 5;4(Suppl 2):S54-S60.
28. Botwin GJ, Li D, Figueiredo J, Cheng S, Braun J, McGovern DPB, Melmed GY, et al. Adverse events after SARS-CoV-2 mRNA vaccination among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2021. Online ahead of print doi: 10.14309/ajg.0000000000001342. PMID: 34047304.
29. Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C, Nice R, Chee D, Lin S, , et al. Contributors to the CLARITY IBD study. Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. *Gut*. 2021 May;70(5):865-875.
30. Khan N, Mahmud N. Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in a veterans affairs cohort of patients with inflammatory bowel disease with diverse exposure to immunosuppressive medications. *Gastroenterology*. 2021 Sep 1;161(3):827-36.
31. Alexander JL, Moran GW, Gaya DR, et al. Inflammatory Bowel Disease section of the British Society of Gastroenterology and the Inflammatory Bowel Disease Clinical Research Group. SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel disease: A British Society of Gastroenterology Inflammatory Bowel Disease section and IBD Clinical Research Group position statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6(3):218-224.
32. Siegel CA, Melmed GY, McGovern DP, et al. International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: Recommendations from an international consensus meeting. *Gut* 2021;70(4):635-40.
33. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology* 2016;151(1):110-9.
34. Duricova D, Dvorakova E, Hradsky O, et al. Safety of anti-TNF-alpha therapy during pregnancy on long-term outcome of exposed children: A controlled, multicenter observation. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(4):789-96.
35. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Martin C, et al. Use of biologic therapy by pregnant women with inflammatory bowel disease does not affect infant response to vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(1):99-105.
36. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, et al. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(3):495-501.
37. Coyle D, Coyle K, Bettinger JA, et al. Cost effectiveness of infant vaccination for rotavirus in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2012;23(2):71-7.
38. Kotirum S, Vutipongsatorn N, Kongpakwattana K, et al. Global economic evaluations of rotavirus vaccines: A systematic review. *Vaccine* 2017;35(26):3364-86.
39. Wasan SK, Calderwood AH, Long MD, Kappelman MD, Sandler RS, Farraye FA. Immunization rates and vaccine beliefs among patients with inflammatory bowel disease: an opportunity for improvement. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Feb;20(2):246-250.
40. Zhou F, Robar J, Stewart M, Jones J. Implementation of national guidelines on the management of vaccine preventable disease in patients with inflammatory bowel disease: barriers and facilitators in clinical practice. Abstract accepted for poster presentation at Canadian Digestive Disease Week 2023.
41. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci*. 2011 Apr 23;6:42.

CANADIAN IBD TODAY

Connaissance cliniques, perspectives et
prise en charge de la maladie

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



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

NOUS LANÇONS UN APPEL AUX AUTEUR·E·S!
AVEZ-VOUS UN SUJET QUE VOUS AIMERIEZ LIRE
EN 2023?

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

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

ÉCRIVEZ-VOUS À : INFO@CATALYTICHEALTH.COM

VOL 1
NUMÉRO 2
2023