

**VOL 1
NUMÉRO 3
2023**

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

CANADIAN IBD TODAY

Connaissance cliniques, perspectives et
prise en charge de la maladie

**DONNER VIE À STRIDE2
DANS LA PRATIQUE CLINIQUE**

Amanda Ricciuto, MD, PhD, FRCPC

**SURVEILLANCE DES NÉOPLASIES
COLORECTALES DANS LES
MALADIES INFLAMMATOIRES DE
L'INTESTIN — MISES À JOUR ET
APPROCHES PRATIQUES**

Sanjay Murthy, MD, MSc (Epid), FRCPC

**AUJOURD'HUI ET DEMAIN :
L'UTILISATION DES
BIOMARQUEURS DANS LES
MALADIES INFLAMMATOIRES DE
L'INTESTIN (MII)**

Jeffery M. Venner, MD
Harinder Singh, MD

**APPROCHE PRATIQUE DES ANOMALIES
DES ENZYMES HÉPATIQUES CHEZ LES
PATIENTS ATTEINTS D'UNE MALADIE
INFLAMMATOIRE DE L'INTESTIN**

Davide De Marco MDCM

Amine Benmassaoud MDCM, MSc, FRCPC1

**PRISE EN CHARGE DE CLOSTRIDIODES
DIFFICILE CHEZ LES PATIENTS
ATTEINTS DE MII**

Catherine R Rowan, MB BCH BAO, MD

Richard J M Ingram, MD, PhD

TABLE DES MATIÈRES

5

DONNER VIE À STRIDE2 DANS LA PRATIQUE CLINIQUE

Amanda Ricciuto, MD, PhD, FRCPC

11

APPROCHE PRATIQUE DES ANOMALIES DES ENZYMES HÉPATIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE MALADIE INFLAMMATOIRE DE L'INTESTIN

Davide De Marco MDCM

Amine Benmassaoud MDCM, MSc, FRCPC1

19

SURVEILLANCE DES NÉOPLASIES COLORECTALES DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN — MISES À JOUR ET APPROCHES PRATIQUES

Sanjay Murthy, MD, MSc (Epid), FRCPC

27

PRISE EN CHARGE DE CLOSTRIDIODES DIFFICILE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MII

Jeffery M. Venner, MD

Harinder Singh, MD

32

AUJOURD'HUI ET DEMAIN : L'UTILISATION DES BIOMARQUEURS DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN (MII)

Catherine R Rowan, MB BCH BAO, MD

Richard J M Ingram, MD, PhD

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 gastroentérologie & hépatologie, Université de Calgary
Rédactrice adjointe, Alimentary Pharmacology and Therapeutics
Directrice, Future Leaders in IBD



JEFFREY MCCURDY
M.D., PHD, FRCPC

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



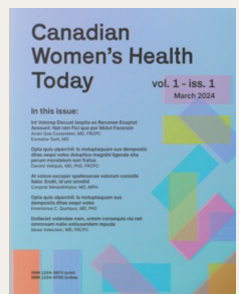
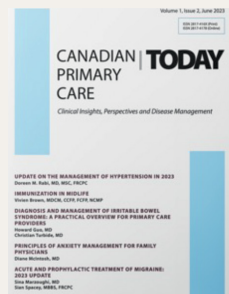
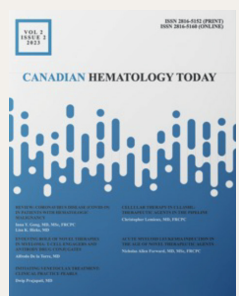
REMO PANACCIONE
M.D., FRCPC

Professeur de médecine, Directeur de l'unité MII et Directeur de la recherche, Division de gastroentérologie et hépatologie, Université de Calgary
Doyen adjoint, Admissions MD, Université de Calgary
Chaire de recherche sur les MII dotée par 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.



AMANDA RICCIUTO MD, PHD, FRCPC



Amanda Ricciuto est gastro-entérologue pédiatrique et clinicienne-chercheuse à l'hôpital pour enfants (SickKids) de Toronto. Elle a terminé son stage postdoctoral en gastro-entérologie pédiatrique à l'hôpital SickKids, ainsi qu'une formation de sous-spécialité dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) pédiatriques. Elle est titulaire d'un doctorat en épidémiologie clinique de l'Université de Toronto. Ses principaux domaines de recherche sont la cholangite sclérosante primitive (CSP) associée aux MII et la médecine de précision dans les MII pédiatriques, notamment l'examen des facteurs prédictifs de la réponse au traitement.

Affiliations de l'auteure:

Division de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition, SickKids, Toronto (Ontario)

DONNER VIE À STRIDE2 DANS LA PRATIQUE CLINIQUE

STRIDE2 — Un examen narratif

STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease) est une initiative de l'Organisation internationale pour l'étude des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) qui vise à définir un ensemble d'objectifs thérapeutiques essentiels pour les MII d'après un examen de la documentation et un consensus d'experts. La première version a été publiée en 2015,¹ et a fait l'objet d'une mise à jour en 2021 (STRIDE2)² qui qualifie les objectifs à court, moyen ou long terme et ajoute des objectifs spécifiques aux enfants.

Le but du traitement de toute maladie est de permettre aux patients de se sentir bien, de profiter d'une bonne qualité de vie (QdV) et d'éviter les complications liées à la maladie et au traitement. Les maladies inflammatoires intestinales, dont la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) ne font pas exception. Dans le cadre de cet objectif prioritaire, il n'est pas surprenant que le traitement des MII vise habituellement la disparition des symptômes, tout en évitant les corticostéroïdes. La maîtrise des symptômes est toutefois une tâche difficile, car elle ne garantit ni l'absence d'inflammation intestinale de manière transversale ni ne prévient l'évolution vers des « lésions » (notamment une fibrose, des sténoses et des fistules). Cela ne signifie pas que le soulagement

des symptômes est sans importance; c'est un objectif thérapeutique nécessaire, mais insuffisant. Les objectifs thérapeutiques de STRIDE2 sont notamment la réponse clinique (immédiate/à court terme) et la rémission clinique (intermédiaire), mais la méthode d'évaluation des symptômes est passée du médecin (indices d'activité clinique gérés et interprétés par le médecin) au patient (résultats de santé rapportés par le patient [RRP]),³ conformément aux exigences de la FDA qui imposent le recueil des RRP comme critère d'évaluation coprimaire dans les études cliniques évaluant les médicaments (généralement avec un marqueur objectif de la maladie tel que l'endoscopie). STRIDE2 intègre également le rétablissement de la QdV et la prévention de l'incapacité en tant qu'objectifs principaux du traitement. Ces objectifs soulignent d'autant plus l'importance du ressenti du patient et reconnaissent la croissance linéaire normale comme un objectif clinique critique spécifique aux enfants.

Objectifs thérapeutiques pour les MII

Si ce n'est pas la maîtrise des symptômes, que représente un objectif thérapeutique suffisant pour les MII? L'objectif optimal doit répondre à plusieurs critères. Il doit 1) présenter un lien de causalité avec l'amélioration des résultats à long terme; 2) être ancré dans la biologie de la maladie (c'est-à-dire être biologiquement pertinent); 3) être mesurable (sur le

plan de la faisabilité, de la fiabilité et de la précision); et 4) être réalisable avec les traitements actuellement disponibles (bien que l'on puisse prétendre que les objectifs « idéalistes » ne sont pas encore réalisables). L'arrivée des traitements biologiques, à commencer par l'infliximab, un antagoniste du facteur de nécrose tumorale- α (TNFa), a relevé le plafond de l'efficacité thérapeutique et, ce faisant, a rendu possible l'atteinte d'objectifs allant au-delà de la maîtrise des symptômes.

Le premier critère mentionné ci-dessus (lien de causalité entre l'objectif et l'amélioration des résultats) mérite d'être approfondi. De nombreuses études observationnelles ont démontré une association entre une rémission profonde et de meilleurs résultats; invariablement, plus la cicatrisation est profonde (rémission histologique⁴ ou même rémission moléculaire⁵ > rémission endoscopique⁶ > rémission clinique), meilleurs sont les résultats. Il serait erroné d'interpréter ces études comme des données probantes indiquant qu'un traitement choisi en fonction d'un critère d'évaluation donné est la cause d'un meilleur résultat. La causalité ne peut être définitivement établie que par des études contrôlées à répartition aléatoire dans lesquelles un traitement ciblé (intensification du traitement en raison de l'impossibilité d'atteindre les objectifs prédéfinis) est comparé à une norme de référence. L'étude CALM, par exemple, a montré que les patients atteints de MC chez qui le traitement avait été intensifié par l'administration hebdomadaire d'adalimumab $\pm$ azathioprine en fonction d'une valeur de protéine C réactive (CRP) ≥ 5 et/ou de calprotectine fécale (CPF) ≥ 250 $\mu\text{g/g}$ présentaient des taux plus élevés de cicatrisation de la muqueuse à un an.⁷

Conformément aux données générées par l'étude CALM, STRIDE2 introduit la normalisation de la CRP et la réduction de la CPF à un niveau « acceptable » en tant qu'objectifs de traitement intermédiaires formels (STRIDE1 les considéraient comme des objectifs accessoires). Un examen approfondi de ces biomarqueurs dépasse le cadre de cet article, mais il est important de reconnaître que leur précision n'est pas parfaite pour l'inflammation intestinale, la CPF étant plus sensible et la CRP plus spécifique.⁸ Le concept de seuils est problématique, en particulier pour la CPF, car la relation entre la gravité ou l'étendue de l'inflammation et la CPF n'est pas linéaire. En outre, bien que des valeurs de CPF qui diminuent progressivement soient généralement associées à une cicatrisation de plus en plus profonde, il existe un chevauchement significatif des seuils pour chaque niveau de cicatrisation. Compte tenu de ces limites, STRIDE2 recommande de réduire la CPF à des valeurs comprises entre 100 et 250 $\mu\text{g/g}$.

Fondamentalement, la MII est une maladie caractérisée par un dérèglement de la réponse immunitaire intestinale et une inflammation intestinale. De plus, c'est surtout l'inflammation intestinale non contrôlée

qui mène directement aux complications de la maladie. En conséquence, la disparition des manifestations macroscopiques de l'inflammation intestinale (c'est-à-dire la cicatrisation endoscopique [CE]) semble être l'objectif thérapeutique le plus intuitif et le plus pertinent d'un point de vue biologique. Il est donc peut-être surprenant que l'étude STARDUST, une ECRA évaluant le traitement ciblé où les patients atteints de MC n'ayant pas atteint un critère d'évaluation prédéfini, dont une amélioration endoscopique, ont fait l'objet d'une intensification du traitement par l'ustékinumab administré toutes les quatre semaines, n'ait pas atteint son critère principal.⁹ On ne sait pas si la nature plus réfractaire de la cohorte de patients (échecs des traitements biologiques et classiques), ou les possibilités d'intensification limitées en sont la cause. Bien que nous attendions des données supplémentaires de haute qualité pour confirmer qu'un traitement établi en fonction d'un critère endoscopique mène à de meilleurs résultats, STRIDE2 a retenu la CE comme objectif thérapeutique à long terme. Tout en reconnaissant qu'il n'existe pas de définition consensuelle de la CE, STRIDE2 propose un score SES-MC¹⁰ ≤ 2 ou l'absence d'ulcères en ce qui concerne la MC, et un score endoscopique Mayo de 0 ou un score UCEIS¹¹ ≤ 1 pour la RTH.

Il est particulièrement difficile d'établir une définition consensuelle de la CE (et aussi d'autres objectifs) en raison du manque de données sur le gain progressif associé à chaque niveau de cicatrisation plus profond, et du contrepoids des coûts/risques associés au traitement « supplémentaire » requis pour y parvenir. Ceux-ci comprennent notamment les aspects monétaires (au niveau du patient et de la société), les effets indésirables (par exemple, immunosuppression accrue, risque de tumeur maligne) et les inconvénients (par exemple, le besoin de prendre plus de médicaments). Un score UCEIS de 0 est-il un « meilleur » objectif qu'un score UCEIS de 1? En l'absence de données caractérisant les avantages et les risques précis de l'utilisation d'un score UCEIS de 0 ou 1, avec les données correspondantes des nombres nécessaires pour traiter et des nombres nécessaires pour nuire, il n'est pas possible de répondre clairement à cette question.

Donner vie à STRIDE2

En résumé, les objectifs thérapeutiques de STRIDE2 sont la réponse clinique à court terme, la rémission clinique, la normalisation de la protéine C réactive (CRP), une valeur de calprotectine fécale (CPF) comprise entre 100 et 250 $\mu\text{g/g}$ (intermédiaire), la cicatrisation endoscopique (CE), une croissance normale et une qualité de vie sans incapacité à long terme. Même avec l'arsenal thérapeutique actuel de produits biologiques et de petites molécules, ces objectifs sont ambitieux, réalisables chez certains patients, mais certainement pas chez tous (et probablement pas chez la plupart d'entre eux). Un changement de traitement chaque fois que l'un

de ces objectifs n'est pas atteint, sans tenir compte des facteurs contextuels, est mal avisé et entraînerait des cycles rapides de médicaments et l'épuisement de tous les traitements disponibles chez de nombreux patients.

Pour transposer STRIDE2 en pratique clinique, il est d'abord nécessaire de tenir compte de l'élément temporel. Il serait insensé, par exemple, d'évaluer la CE un mois après l'administration d'azathioprine, étant donné son long délai d'action. En d'autres termes, les réévaluations qui comprennent la « surveillance étroite » du paradigme de traitement ciblé de STRIDE doivent être adaptées tant au critère d'évaluation qu'au mode d'action du traitement concerné. Pour faciliter ce processus, STRIDE2 indique le temps moyen nécessaire à l'atteinte de ses différents objectifs pour plusieurs médicaments couramment utilisés (résumés dans la **Figure 1**). Ces renseignements permettent la mise en place d'un schéma et d'un calendrier approximatifs pour la réévaluation de la maladie.

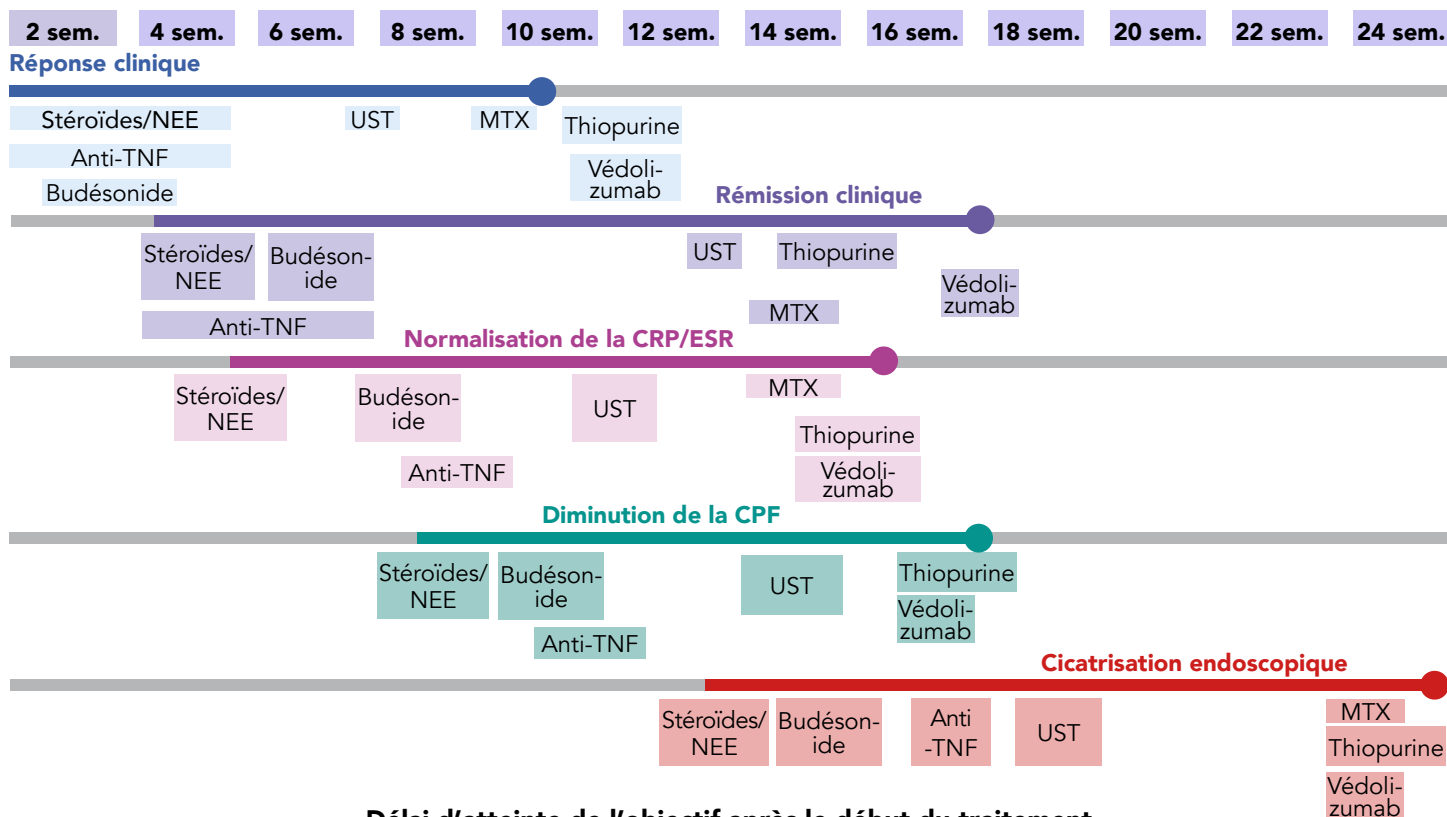
Il est assez facile de vérifier qu'un objectif thérapeutique n'est pas atteint; toutefois, les décisions qui en résultent sont souvent très complexes et doivent tenir compte de plusieurs facteurs dans le cadre d'un processus de décision partagée entre le médecin et le patient. Les facteurs qui entrent en jeu sont résumés dans la **Figure 2** et comprennent : 1) la gravité actuelle de la maladie (c'est-à-dire, l'écart entre le patient et l'objectif sur le plan clinique, biochimique et endoscopique), 2) la probabilité et la gravité des complications si aucune mesure n'est prise (par exemple, les conséquences potentielles d'une MC avec atteinte iléale sténosante sont très différentes de celles d'une MC avec atteinte rectale sténosante); 3) l'histoire de la maladie du patient, dont les traitements tentés et la réponse (preuve de la nature réfractaire); 4) les traitements qui doivent encore être tentés et la probabilité qu'un ou plusieurs d'entre eux soient plus efficaces que les traitements précédents; et 5) les valeurs et les préférences du patient. Les scénarios de patients présentés dans la **Figure 3** illustrent le processus de travail tout en tenant compte de ces facteurs. Dans le scénario A, la décision d'une intensification du traitement est évidente et tous les facteurs pèsent lourdement dans cette direction. Dans le scénario B, à première vue, la valeur nettement élevée de la CPF et la maladie endoscopique en cours semblent justifier un changement de traitement; toutefois, si l'on considère les autres facteurs énumérés, la décision devient moins facile. Dans ce scénario, la patiente se sent actuellement mieux qu'elle ne l'a jamais été au cours de sa maladie. Il s'est avéré que la patiente a déjà été réfractaire à plusieurs traitements et aucune raison convaincante ne porte à penser qu'un autre produit biologique ou une autre petite molécule sera plus efficace que l'association adalimumab et immunomodulateur qu'elle prend actuellement. Concrètement, plus un patient est réfractaire, plus la barre est haute (plus le patient doit être malade) pour envisager l'abandon du traitement en cours.

Dans le scénario B, le traitement a été intentionnellement présenté comme « optimisé » (niveau adéquat d'anti-TNF, association d'un immunomodulateur) pour en augmenter la difficulté. Toutefois, cela souligne les concepts de l'optimisation et des « ajouts », et le fait que tous les changements de traitement ne nécessitent pas forcément l'abandon complet du traitement en cours en faveur d'un nouveau traitement. C'est surtout le cas du patient qui a montré une certaine réponse à un traitement, mais qui n'a pas coché toutes les cases de STRIDE2. Il existe de nombreuses options pour l'optimisation/les ajouts, y compris, mais sans s'y limiter : vérification de l'observance du traitement; vérification de l'exposition adéquate au médicament (par une posologie appropriée, une surveillance thérapeutique des médicaments le cas échéant) avec une augmentation de la dose si nécessaire; ajout de 5-ASA par voie rectale en plus de l'administration par voie orale chez le patient atteint de RCH; ajout de 5-ASA par voie orale chez le patient atteint de RCH qui n'a pas encore tenté ce traitement (comme chez le patient atteint de RCH aiguë grave réfractaire aux corticostéroïdes, qui reçoit d'abord de l'infliximab); ajout d'un immunomodulateur à un produit biologique (pour son efficacité inhérente et/ou son rôle dans la réduction de l'immunogénicité); et ajout de régimes alimentaires (par exemple, régime d'exclusion dans la MC), ainsi que l'association de produits biologiques. L'utilisation de produits biologiques pourrait se répandre de plus en plus, car on pense généralement que des traitements d'association pourraient être nécessaires pour aller au-delà de la limite d'efficacité thérapeutique qui est apparue dans les MII. Enfin, la chirurgie ne doit pas être considérée comme le dernier recours après l'échec de toutes les options médicales, mais plutôt comme une option thérapeutique à part entière tant pour la MC que pour la RCH, à différents moments, peut-être même au début de la maladie.

Conclusions et orientations futures

STRIDE repose sur l'estimation éclairée qu'un traitement actif selon les objectifs visés augmentera la probabilité d'une évolution favorable de la maladie chez un patient, et part du concept idéalisé qu'il est possible d'atteindre ces objectifs. Ces objectifs sont établis d'après les « meilleures » données actuellement disponibles et, en tant que tels, fournissent une orientation importante au spécialiste des MII. Toutefois, il est nécessaire de tenir compte d'éléments concrets pour transposer STRIDE2 dans la vie réelle et il reste d'importantes lacunes dans les connaissances à combler. L'une des lacunes les plus critiques est le manque de biomarqueurs pour prédire la réponse individuelle des patients à des traitements spécifiques afin de permettre une approche personnalisée du positionnement des traitements. Il est probable qu'il existe un intervalle de temps limité durant lequel un traitement efficace peut modifier l'histoire naturelle de la MII. Il est donc impératif d'instaurer un traitement par le ou les agents les plus susceptibles d'être efficaces, mais qui assurent un

Délai d'atteinte de l'objectif après le début du traitement



Délai d'atteinte de l'objectif après le début du traitement

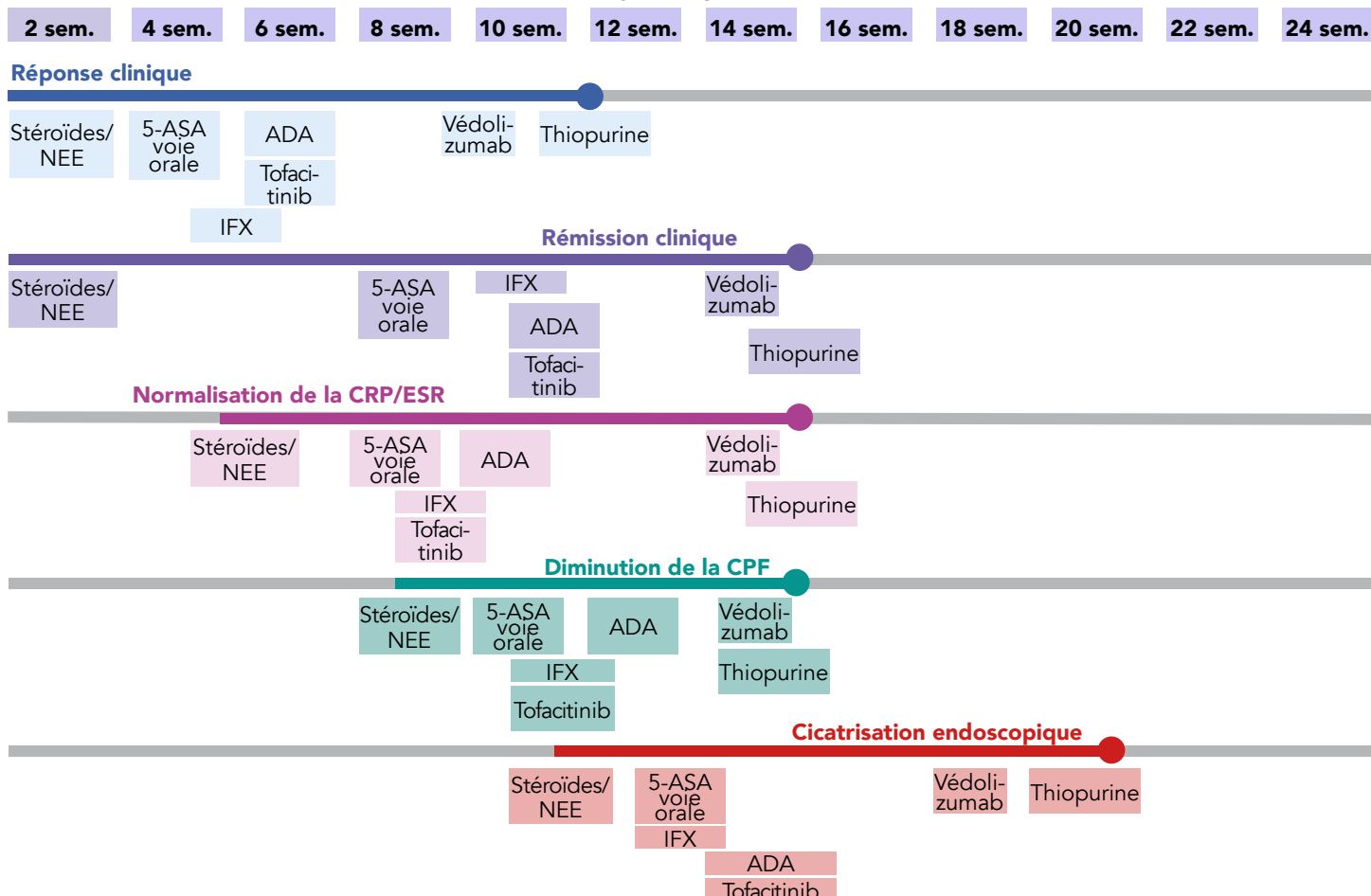
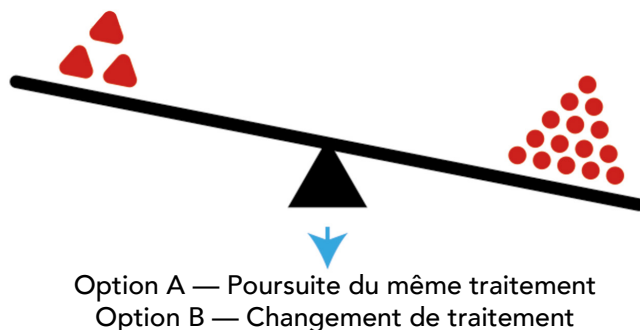


Figure 1. Nombre moyen de semaines pour atteindre divers objectifs thérapeutiques avec les traitements couramment utilisés, d'après le Tableau 4 de STRIDE2² — MC (A), RCH (B) ; Créé avec Biorender.com
5ASA — acide 5-aminosalicylique; NEE — nutrition entérale exclusive; MTX — méthotrexate; TNF — facteur de nécrose tumorale; UST — ustékinumab

Facteurs influençant la décision de modifier le traitement de la MII lorsque l'objectif thérapeutique n'est pas atteint

Traitements tentés/échecs
(réfractaire)

Traitements disponibles
(et la « certitude » qu'ils
seront plus efficaces que
les essais antérieurs)



Gravité de la maladie, y
compris les marqueurs objectifs,
les symptômes, la QdV (écart
entre le patient et l'objectif?
Degré d'intolérabilité de l'état
actuel?)

Figure 2. Facteurs influençant la décision de modifier le traitement lorsque l'objectif thérapeutique n'est pas atteint ; Créé avec Biorender.com

QdV — qualité de vie

Scénario A

40 ans, H, rectocolite hémorragique pancolite

- Actuellement : gravement évolutive sur le plan clinique, Mayo 3 au niveau de l'angle sigmoïde, 6 mois de traitement optimisé par 5-ASA oral + rectal
- Antécédents des traitements : induction efficace de corticostéroïdes oraux avant 5-ASA; rien d'autre n'a été tenté
- L'état actuel est inacceptable pour le patient et le médecin
- Le risque de « ne rien faire » est grave et élevé (perforation, nouvelle colectomie)
- Le patient a tenté plusieurs traitements, il existe plusieurs autres options qui sont statistiquement plus susceptibles d'être plus efficaces (par exemple, anti-TNF, védolizumab)



En faveur d'un changement



En faveur d'aucun changement

→ **Changement**

Scénario B

17 ans, F, MC avec atteinte iléale x 20 cm

- Actuellement : 2 ans sous ADA à 40 mg par semaine (niveau de médicament 30 + MTX concomitant, rémission clinique durable, excellente QdV, CRP normale, bonne croissance)
- MAIS CPF en hausse continue (1 500 µg/g), SES-MC 6 (9 lors du diagnostic), modifications sténotiques précoces à l'ERM (inchangées sur 2 ans)
- Antécédents des traitements : dépendance antérieure aux corticostéroïdes, échec de la thiopurine et de l'UST
- La patiente est hors objectif (CPF, endo)
- Le risque de « ne rien faire » est l'évolution vers une maladie sténosante franche et/ou pénétrante nécessitant une intervention chirurgicale
- D'autres agents peuvent être tentés
- Plusieurs objectifs atteints (clinique, CRP)
- Le risque de « ne rien faire » est probablement gérable au moyen d'une résection iléale limitée
- Il s'est avéré que la patiente était réfractaire, il n'y a aucune preuve convaincante que le prochain traitement sera meilleur, il peut être moins efficace.
- La patiente déménage bientôt pour aller à l'université, elle ne veut pas « jouer les trouble-fête » et risquer de nuire à ce qu'elle estime être son état actuel de « bonne santé » (elle comprend qu'au fil du temps, il existe un risque de devoir subir une intervention chirurgicale et elle l'assume)



En faveur d'un changement



En faveur d'aucun changement

→ ***Aucun changement**

*Optimisation si elle est possible

Figure 3. Scénarios de patients illustrant les facteurs dont il faut tenir compte pour décider de changer ou non le traitement de la MII lorsque les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints, dans le cadre d'un processus de prise de décision partagée entre le médecin et le patient ; Créé avec Biorender.com

5ASA — acide 5-aminosalicylique; ADA — adalimumab; MC — maladie de Crohn; CRP — protéine C réactive; CPF — calprotectine fécale; MTX — méthotrexate; QdV — qualité de vie; SES-MC — score endoscopique simple pour la MC; STM — surveillance thérapeutique des médicaments; TNF — facteur de nécrose tumorale; RCH — rectocolite hémorragique; UST — ustékinumab

équilibre raisonnable entre les avantages et les risques quant à la gravité de la maladie concernée. L'arrivée de tels biomarqueurs favorisera le passage de notre approche actuelle reposant sur l'essai et l'erreur à une approche de médecine de précision, qui permettra au paradigme du traitement ciblé préconisé par STRIDE d'atteindre son plein potentiel.

Coordonnées :

Dre Amanda Ricciuto

Courriel : amanda.ricciuto@sickkids.ca

Divulgence de renseignements financiers :

Aucune déclaration

Références:

1. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease: (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1324-1338.
2. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An update on the selecting therapeutics targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160:1570-1583.
3. Marcovitch L, Focht G, Carmon N, et al. Development and validation of the TUMMY-UC: a patient-reported outcome for pediatric ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2023;164:610-618.e4.
4. Yoon H, Jangi S, Dulai PS, et al. Incremental benefit of achieving endoscopic and histologic remission in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159:1262-1275.e7.
5. Arghmann C, Hou R, Ungaro RC, et al. Biopsy and blood-based molecular biomarker of inflammation in IBD. *Gut.* 2023;72:1271-1287.
6. Arai M, Naganuma M, Sugimoto S, et al. The ulcerative colitis endoscopic index of severity is useful to predict medium-to-long-term prognosis in ulcerative colitis patients with clinical remission. *J Crohns Colitis* 2016;10:1303-1309.
7. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:2779-2789.
8. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:802-19; quiz 820.
9. Danese S, Vermeire S, D'Haens G, et al. Treat to target versus standard of care for patients with Crohn's disease treated with ustekinumab (STARDUST): an open-label, multicentre, randomised phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7:294-306.
10. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:505-512.
11. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology.* 2013;145:987-995.

DAVIDE DE MARCO

MDCM¹



Le Dr Davide De Marco est en quatrième année de résidence en gastro-entérologie et hépatologie à l'Université McGill. Il a achevé ses études de médecine à l'Université McGill en 2020 et sa résidence en médecine interne dans la même université en 2023. Ses intérêts cliniques dans le domaine de la gastro-entérologie sont vastes et portent notamment sur les maladies inflammatoires de l'intestin et l'hépatologie.

Affiliations :

¹ Division de gastro-entérologie et d'hépatologie, Université McGill, Montréal, Québec, Canada

AMINE BENMASSAOUD

MDCM, MSc, FRCPC¹



Le Dr Amine Benmassaouda a accompli sa formation médicale et sa spécialisation en gastro-entérologie à l'Université McGill. Il a ensuite suivi une formation approfondie en hépatologie au Sheila Sherlock Liver Centre, Royal Free Hospital, Londres, Angleterre, grâce à une bourse de recherche clinique accordée par l'Association canadienne pour l'étude du foie (ACEF). Il a récemment terminé sa maîtrise en médecine expérimentale à l'Université McGill. Actuellement, il occupe un poste de professeur adjoint de médecine et il est membre de la division de gastro-entérologie et d'hépatologie au Centre de santé de l'Université McGill à Montréal. Clinicien-chercheur en début de carrière, il s'intéresse particulièrement à l'évaluation et à la prise en charge de l'hypertension portale.

Affiliations :

¹ Division de gastro-entérologie et d'hépatologie, Université McGill, Montréal, Québec, Canada

APPROCHE PRATIQUE DES ANOMALIES DES ENZYMES HÉPATIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE MALADIE INFLAMMATOIRE DE L'INTESTIN

Introduction

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) sont des maladies inflammatoires chroniques qui peuvent toucher d'autres organes que le tractus gastro-intestinal. Les manifestations extra-intestinales (MEI) des MII sont fréquentes et peuvent survenir à n'importe quel stade de la maladie.¹ Même si les MEI touchent le plus souvent le système musculo-squelettique, jusqu'à 35 % des personnes atteintes de MII présentent une atteinte hépatobiliaire à un moment ou à un autre de l'évolution de leur maladie, souvent indépendamment de l'activité de la maladie.² On observe des maladies hépatobiliaires chroniques chez 5 % des patients atteints de MII.³ Ces maladies se manifestent par des symptômes évocateurs, des bilans hépatiques anormaux ou des anomalies radiologiques. Cette revue présente un aperçu complet et une approche des enzymes hépatiques anormales chez les personnes atteintes de MII.

Approche de la dysfonction hépatique chez les personnes atteintes de MII

Les bilans hépatiques sont couramment utilisés pour aider à diagnostiquer et à surveiller les lésions ou les maladies du foie. Ces bilans comprennent le dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de la phosphatase alcaline (PAL) et la gamma-glutamyltransférase (GGT). L'ALAT et l'ASAT sont des enzymes présentes dans tout l'organisme, y compris dans les hépatocytes. Des taux élevés d'ALAT et d'ASAT peuvent être évocateurs d'une lésion hépatocellulaire. La PAL est une enzyme présente dans l'intestin, les os, le placenta et le foie. L'origine hépatique de la PAL est confirmée par des taux élevés de GGT, qui évoquent une lésion cholestatique.⁴ Le calcul du facteur R, défini par la formule $(ALAT \div \text{limite supérieure de la normale [LSN] de l'ALAT}) / (PAL \div \text{LSN de la PAL})$ avec les valeurs seuils définies dans le **Tableau 1**, peut aider à déterminer la nature de la lésion : hépatocellulaire, cholestatique ou mixte.⁵ Les causes courantes d'anomalies chroniques des enzymes hépatiques sont illustrées sur la **Figure 1**.⁴

Facteur R		
<2	2-5	>5
Cholestatique	Mixte	Hépatocellulaire

Tableau 1 Tableau 1 : Seuils du facteur R ; avec l'aimable autorisation de Davide De Marco, MD et de Amine Benmassaoud, MDCM, MSc, FRCPC

Le foie remplit des fonctions vitales, notamment la production de certaines substances comme le glucose, les protéines (y compris l'albumine et les

facteurs de coagulation) et les graisses, l'épuration du sang (médicaments, drogues, agents pathogènes), le stockage du glycogène, la régulation de la bilirubine, la détoxification des médicaments et des agents pathogènes, la régulation de la circulation et la conversion des hormones thyroïdiennes. En cas d'anomalies des fonctions vitales du foie, on parle d'altération de la fonction de synthèse du foie. Lors de l'évaluation des troubles hépatiques chez les patients atteints de MII, il est important de prendre en compte le type d'élévation des enzymes, la durée (aiguë [< 6 mois] ou chronique), le moment (poussée, intervention chirurgicale, nouveau médicament ou suivi de routine), la présence d'une altération de la fonction de synthèse (ictère, coagulopathie, encéphalopathie) et le degré de fibrose hépatique. L'évaluation de la fibrose peut être réalisée à l'aide d'outils non invasifs tels que le score Fibrosis-4 (Fib 4) calculé à l'aide de la formule $(\text{âge} \times \text{ASAT}) / (\text{plaquettes} \times \sqrt{(\text{ALAT})})$ défini dans le **Tableau 2** et l'élastographie chez les patients ambulatoires ne présentant pas de lésion hépatique aiguë.⁶

Score Fibrosis 4 (Fib-4)				
Exclusion d'une fibrose significative	1,3*	Indéterminée	3,25	Fibrose avancée

Tableau 2. Tableau 2 : Seuils du score Fibrosis 4 (Fib-4) ; avec l'aimable autorisation de Davide De Marco, MD et de Amine Benmassaoud, MDCM, MSc, FRCPC
* $< 2,0$ chez les patients de plus de 60 ans

Tous les patients présentant une élévation des enzymes hépatiques doivent subir de nouvelles analyses.⁵ L'évaluation initiale doit porter sur les facteurs de risque des maladies virales, du syndrome métabolique, des toxines, dont les drogues, les médicaments, l'alcool et les produits d'origine naturelle, ainsi que sur les maladies systémiques, auto-immunes ou génétiques qui y sont associées. L'évaluation ultérieure dépendra du profil d'élévation des enzymes hépatiques et des signes d'altération de la fonction synthétique.⁵ La **Figure 2** illustre l'évaluation initiale et la prise en charge des patients présentant une lésion hépatocellulaire et la **Figure 3** illustre celles d'une lésion cholestatique⁵. Chez les patients atteints de MII, la plupart des élévations des enzymes hépatiques sont transitoires et sans rapport avec l'activité de la MII.^{7,8} Les facteurs de risque des élévations des enzymes hépatiques sont l'indice de masse corporelle élevé, l'âge avancé et une durée prolongée de la maladie.^{7,8} Les élévations des enzymes hépatiques sont importantes pour le pronostic des

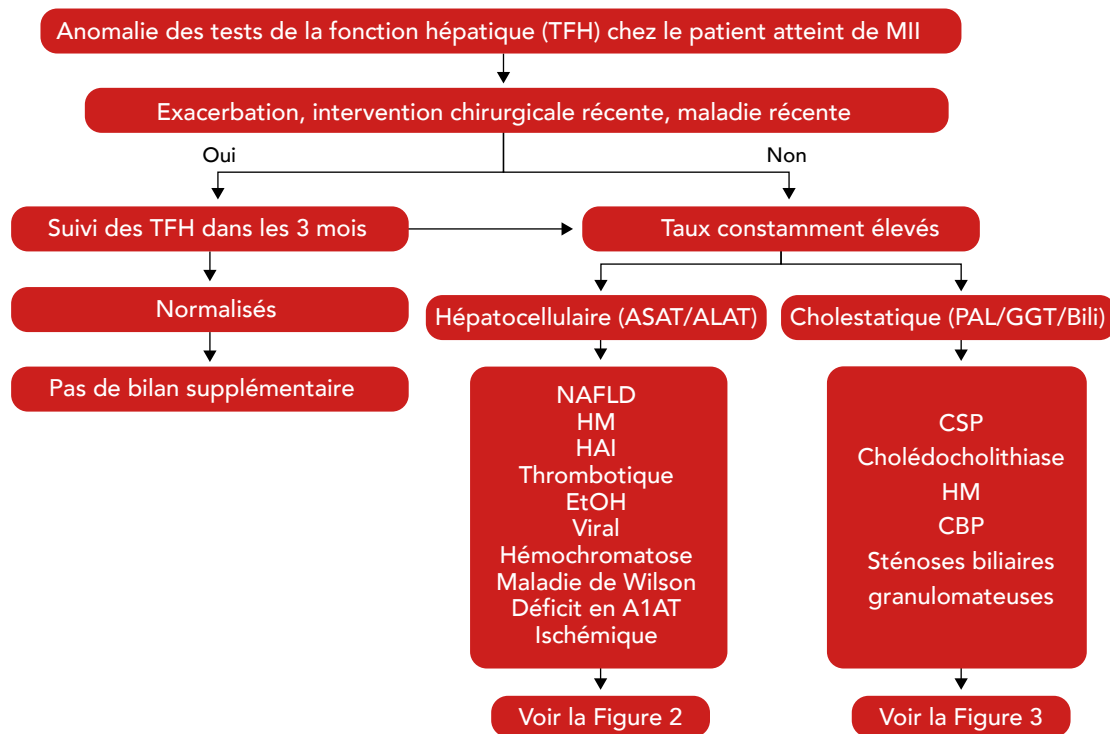


Figure 1. Approche simplifiée des anomalies des enzymes hépatiques chez les patients atteints de MII (maladies inflammatoires de l'intestin) ; avec l'aimable autorisation de Davide De Marco, MD et de Amine Benmassaoud, MDCM, MSc, FRCPC

A1AT : alpha-1-antitrypsine, ALAT : alanine transaminase, ASAT : aspartate aminotransférase, CBP : cholangite biliaire primitive, CSP : cholangite sclérosante primitive, EtOH : éthanol, GGT : gamma-glutamyltransférase

II, car le risque de décès ajusté en fonction de l'âge est 4,8 fois supérieur chez les patients présentant des élévations persistantes des enzymes hépatiques.⁷

Stéatose hépatique non alcoolique

La stéatose hépatique non alcoolique (SHNA), la maladie hépatique la plus fréquente dans la population générale, est tout aussi fréquente chez les patients atteints de MII. Une méta-analyse a été réalisée pour étudier la prévalence de la SHNA chez 7 640 patients atteints de MII. Les résultats indiquent une prévalence de la SHNA de 32 % chez les patients atteints de MII, contre 25,2 % dans la population générale.⁹ L'étude révèle également qu'une fibrose hépatique à un stade avancé a été constatée chez 10,3 % des patients atteints de MII.⁹ En outre, l'obésité, le diabète, l'âge avancé, les interventions chirurgicales antérieures pour une MII et la durée prolongée de la maladie se sont avérés être des facteurs de risque importants de la SHNA dans cette population.⁹ L'exposition à certains médicaments hépatotoxiques, comme le méthotrexate et des agents biologiques, peut modifier le métabolisme de l'organisme et augmenter le risque de SHNA.^{9, 10}

La SHNA est largement asymptomatique et est souvent découverte de manière fortuite chez les patients atteints de MII, malgré la présence éventuelle d'enzymes hépatiques anormales ou d'une cirrhose décompensée. Comme pour les MII, la SHNA est associée à des modifications du microbiome intestinal.^{9, 10} Les modifications inflammatoires et chirurgicales sous-

jaçantes observées dans les MII peuvent également perturber le métabolisme des acides biliaires dans l'iléon, entraînant une diminution des taux de facteur de croissance des fibroblastes 19 (FGF 19) circulant, un facteur important dans le métabolisme des lipides.^{9, 11} Chez les patients dont la maladie a été découverte de manière fortuite, la première étape consiste à réaliser un bilan hépatique, à exclure les maladies connexes et à déterminer le degré de fibrose hépatique de manière non invasive à l'aide du score Fib-4 ou du score de fibrose de la SHNA.¹² En cas de suspicion de fibrose hépatique importante, il convient d'envisager une confirmation par élastographie et d'orienter le patient vers un service d'hépatologie. Le traitement de première intention de la SHNA repose sur le régime alimentaire, l'activité physique, la perte de poids et le contrôle des comorbidités métaboliques.¹³ Le dépistage devient de plus en plus important, car ces patients ont plus de risques de présenter une maladie extra-hépatique concomitante, telle qu'une maladie cardiovasculaire, ce qui démontre l'importance d'une identification et d'une intervention précoces.¹⁴

Cholangite sclérosante primitive

Une revue systématique portant sur 776 700 patients atteints de MII a révélé que la prévalence de la cholangite sclérosante primitive (CSP) était de 2,16 %, avec une prévalence plus élevée chez les personnes atteintes de colite ulcéreuse (CU) que chez celles atteintes de la maladie de Crohn (MC) (RC de 1,69,

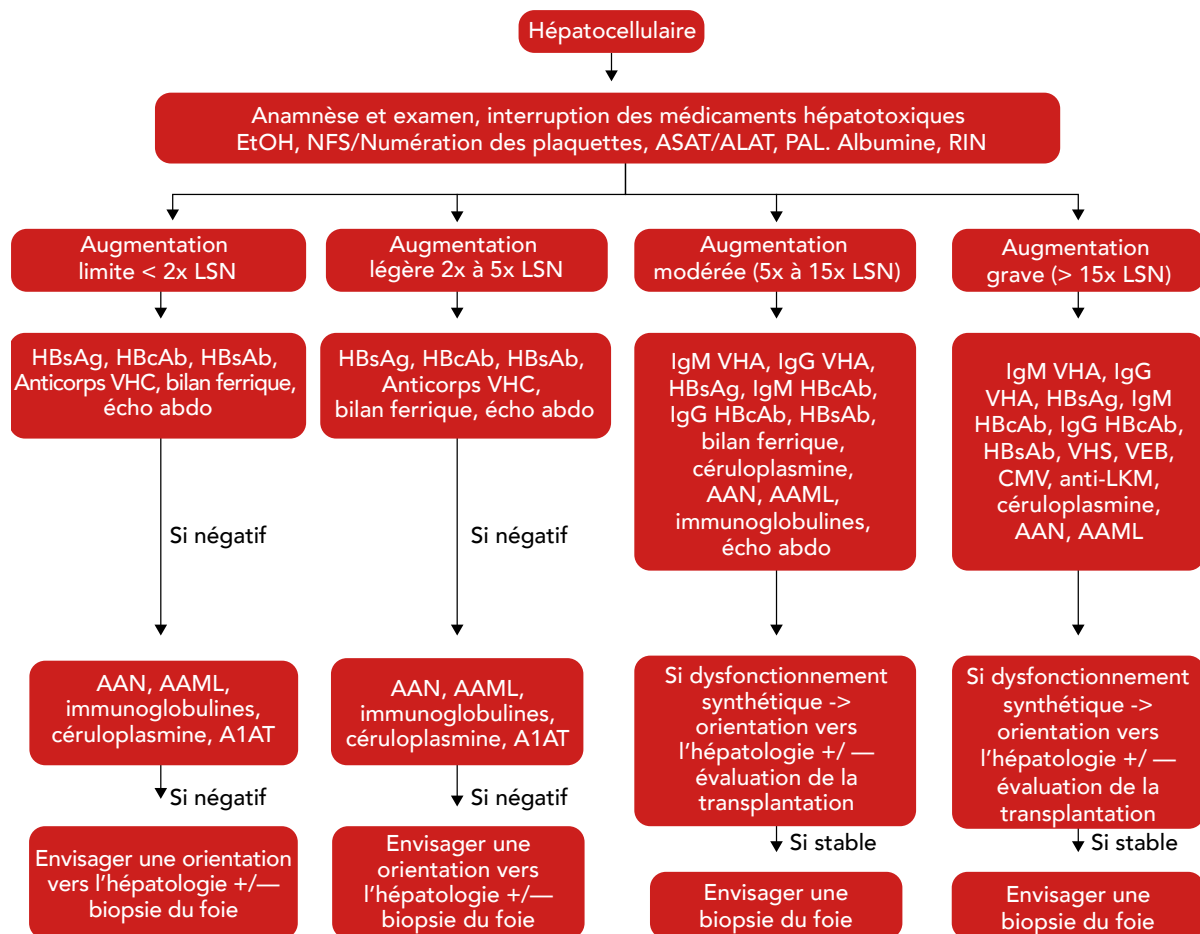


Figure 2. Approche pour les patients atteints de lésions hépatocellulaires ; Adapté des lignes directrices de l'AGA 2017⁵
 AAN : anticorps antinucléaires, AAM : anticorps antimitocondriaux, ALAT : alanine transaminase, anti-LKM : anticorps anti-microsomes du foie et du rein, AML : anticorps anti-muscle lisse, anticorps ASAT : aspartate aminotransférase, A1AT : alpha-1-antitrypsine, CMV : cytomegalovirus, écho : échographie, EtOH : éthanol, HBcAb : anticorps anti-HBc, HBsAb : anticorps de surface de l'hépatite B, HBsAg : antigène de surface de l'hépatite B, LSN : limite supérieure de la normale, VEB : virus d'Epstein Barr, VHA : virus de l'hépatite A, VHC : virus de l'hépatite C, VHS : virus de l'herpès simplex D'après les lignes directrices 2017 de l'AGA (5)

IC à 95 % de 1,24 à 2,29)¹⁵ La prévalence de la CSP peut être sous-estimée chez les patients atteints de MII, comme le démontre une étude qui a évalué 322 patients ayant subi une cholangiopancréatographie par résonance magnétique (CPIRM) et qui a révélé une prévalence de 7,5 %.¹⁶ Inversement, des études ont rapporté que 23 à 77 % des patients atteints de CSP présentaient une MII concomitante.^{17, 18} La CSP est étroitement liée à la gravité de la maladie. Les patients atteints d'une CU étendue avaient six fois plus de risque de développer une CSP que les patients souffrant d'une MC iléocolique, et ces derniers avaient quatre fois plus de risque de développer une CSP.¹⁵ En outre, une méta-analyse récente a démontré que le cancer du côlon était quatre fois plus fréquent chez les patients atteints de CSP et de CU que chez ceux atteints uniquement de CU.¹⁹ Le diagnostic de CSP repose sur la présence de caractéristiques telles que des sténoses biliaires, l'aspect en « perles enfilées » à la CPIRM et l'exclusion de causes secondaires.¹⁸ Une confirmation histologique est nécessaire uniquement lorsque l'on suspecte une CSP des petits canaux biliaires et que la CPIRM est

normale.¹⁸ Les patients peuvent être asymptomatiques ou ressentir de la fatigue, présenter un ictère, un prurit, voire une cirrhose décompensée. Il n'existe pas d'explication claire concernant le rapport entre la CSP et les MII, bien que trois gènes candidats (REL, IL2 et CARD9), soient associés à la fois à la CU et à la CSP. De nouvelles recherches mettent en évidence le rôle influent du microbiote intestinal dans la pathogenèse de la CSP.²⁰ Les options thérapeutiques pour la CSP restent limitées. En outre, l'efficacité du traitement par ursodiol (acide ursodésoxycholique) reste incertaine. Une transplantation hépatique est envisagée chez les patients présentant une cirrhose décompensée ou une cholangite récurrente. Toutefois, le taux de rechute est de 20 % à 5 ans.²¹ Compte tenu de l'étroite corrélation entre la CSP et les tumeurs malignes, les patients atteints de CSP et de MII doivent subir une coloscopie une fois par an et une imagerie abdominale une à deux fois par an, idéalement en même temps qu'une IRM du foie/CPIRM pour la surveillance des tumeurs malignes hépatobiliaires.¹⁸

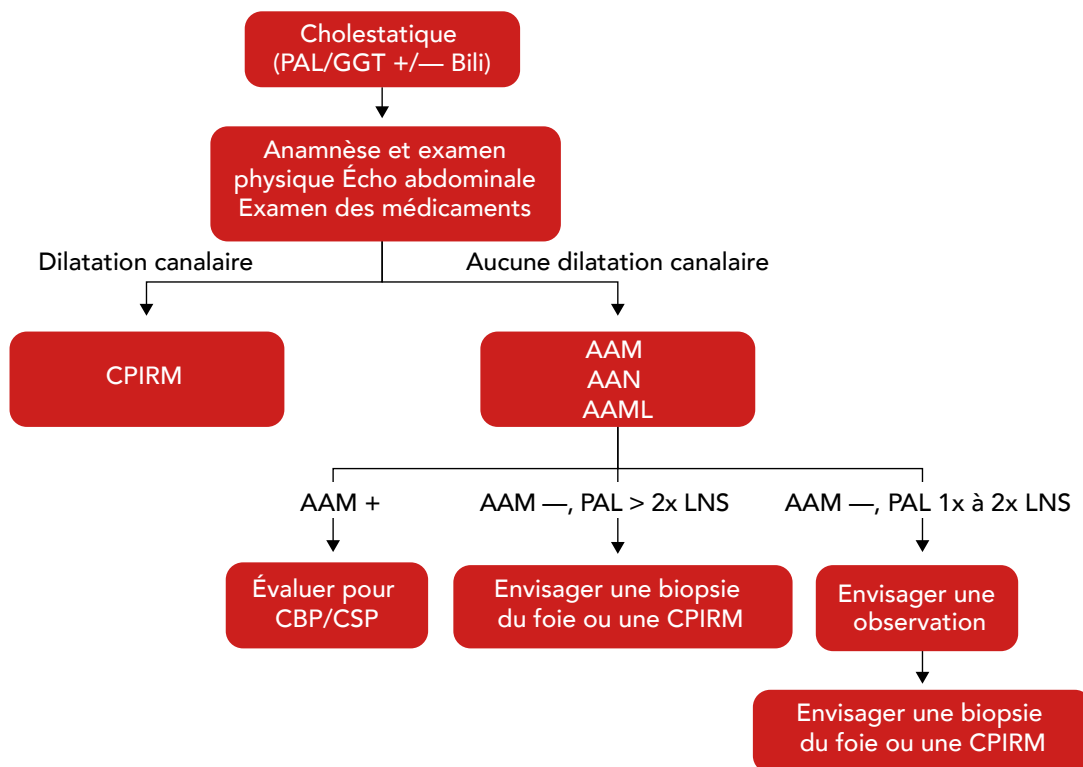


Figure 3. Approche pour les patients présentant des enzymes hépatiques dues à une cholestase chronique ; Adapté des lignes directrices de l'AGA 2017⁵

AAN : anticorps antinucléaires, AAM : anticorps antimitochondriaux, AML : anticorps anti-muscle lisse, CBP : cholangite biliaire primitive, CPIRM : cholangiopancréatographie par résonance magnétique, CSP : cholangite sclérosante primitive, GGT : gamma-glutamyltransférase, PAL : phosphatase alcaline D'après les lignes directrices 2017 de l'AGA (5)

Hépatite auto-immune

Les patients atteints d'hépatite auto-immune (HAI) et de MII concomitante présentent des caractéristiques distinctes, notamment un âge plus jeune au moment de l'apparition de la maladie, une réfractarité au traitement de l'HIA, des taux plus élevés de transplantation hépatique et une mortalité accrue.²² Le diagnostic d'HIA repose sur la mise en évidence d'une lésion hépatocellulaire, une augmentation des IgG, des résultats positifs de marqueurs sérologiques, l'exclusion d'autres causes d'élévation des enzymes hépatiques, des anomalies histologiques compatibles et la réponse au traitement à l'aide de systèmes de cotation validés.^{23,24} Les patients atteints d'HAI peuvent présenter toute une série de manifestations de la maladie hépatique, allant des lésions hépatocellulaires asymptomatiques à l'insuffisance hépatique aiguë ou la cirrhose décompensée. Il convient de suspecter une concomitance de l'HAI et de la CSP chez les patients atteints d'HAI qui présentent un prurit, des lésions cholestasiques et des anomalies typiques des canaux biliaires à l'imagerie. Bien qu'aucun mécanisme clair n'ait été établi, les données actuelles suggèrent que la composition du microbiome intestinal joue un rôle clé dans l'inflammation observée à la fois dans l'HAI et les MII.^{22,23} L'infliximab est également connu pour provoquer une lésion hépatique induite par le médicament (hépatite médicamenteuse, HM) qui peut évoquer l'HAI.²⁵ Le traitement de première

intention chez les patients atteints d'HAI se compose de l'association de glucocorticoïdes et d'un agent d'épargne des stéroïdes comme l'azathioprine.²²

Thrombose de la veine porte

Les patients atteints de MII sont dans un état d'hypercoagulabilité et ont 3,4 fois plus de risque de développer une thromboembolie veineuse (TEV) que la population générale, et ce risque est multiplié par 8,4 pendant les poussées de la maladie.²⁶ La thrombose de la veine porte (TVP) est une complication rare des MII, mais elle est fréquemment observée lors de la période post-opératoire, avec une prévalence allant de 39 à 45 %.^{27,28} La présence d'une TVP peut être découverte de manière fortuite lors d'une imagerie de routine ou, en présence de douleurs abdominales, voire d'ischémie mésentérique, en cas d'atteinte des vaisseaux mésentériques.²⁹ Pour poser le diagnostic, on a recours à une échographie Doppler ou à une imagerie en coupes avec injection de produit de contraste par voie intraveineuse. La prise en charge est assurée en collaboration avec des phlébologues. Elle comprend un traitement anticoagulant et, si aucune cause n'est identifiée, la recherche d'une thrombophilie sous-jacente et d'une tumeur maligne.³⁰

Cholélithiase

Le lien entre les MII et les calculs biliaires est bien établi. Dans une revue systématique et une méta-analyse portant sur 53 543 patients atteints de MII, la

prévalence de la cholélithiase était de 2,16 %, contre 0,78 % dans la population générale.³¹ Une analyse plus poussée des sous-groupes a révélé une prévalence de la cholélithiase de 1,84 % chez les patients atteints de CU et de 2,89 % chez les patients atteints de MC.³¹ Cette corrélation est particulièrement marquée chez les patients présentant une MC après une résection iléale ou une maladie iléale, car ces pathologies perturbent la réabsorption de la bile et entraînent une sursaturation de la bile en cholestérol. Pour expliquer la présence de la cholélithiase, une autre hypothèse est avancée : la colonisation de bactéries anaérobies dans l'iléon à la suite d'une résection iléale, qui altère l'absorption par la muqueuse. En outre, les patients atteints de MII présentent souvent une motilité réduite de la vésicule biliaire en cas de jeûne prolongé, y compris en cas de nutrition parentérale totale.^{32, 33} Une évaluation par échographie abdominale est nécessaire chez les patients qui ressentent des douleurs de type biliaire et chez ceux qui présentent des lésions hépatiques induites par la cholestase. Parmi les patients atteints de MII qui développent une cholélithiase, environ 20 % sont symptomatiques et nécessitent une intervention chirurgicale.³³

Hépatotoxicité induite par les médicaments

Les médicaments utilisés pour traiter les MII peuvent être hépatotoxiques et entraîner une réactivation du virus de l'hépatite virale. Tous les patients atteints de MII doivent subir un dépistage de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg), de l'anticorps de l'hépatite B (HBsAb) et de la protéine de capsid de l'hépatite B (HBcAg) avant de commencer un traitement immunosuppresseur afin d'empêcher la réactivation du virus de l'hépatite B (VHB). Les personnes présentant des résultats négatifs aux tests sérologiques doivent être vaccinées conformément aux recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) et de l'Association canadienne pour l'étude du foie (ACEF).³⁴

Les personnes présentant des résultats positifs pour l'HBcAg, avec ou sans présence d'HBsAg, doivent être adressées à un hépatologue afin d'obtenir l'avis d'un spécialiste. En fonction du profil sérologique, un traitement antiviral peut être nécessaire.³⁴⁻³⁶ Il convient également d'effectuer systématiquement un dépistage des anticorps de l'hépatite C avant tout traitement biologique.³⁷

Une HM peut survenir en l'espace de quelques jours à quelques mois, se présenter sous forme hépatocellulaire, cholestatique ou mixte, et aller de lésions asymptomatiques à une insuffisance hépatique aiguë.³⁵ En cas de suspicion d'HM, les médecins doivent exclure les autres étiologies potentielles et arrêter l'administration de l'agent en cause. Si l'agent n'est pas un médicament hépatotoxique connu, les médecins peuvent consulter LiverTox, un recueil pharmaceutique des HM sur le

Web.^{38, 39} En outre, des échelles validées comme la méthode RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) peuvent être utilisées pour évaluer de manière quantitative la causalité dans les cas présumés d'HM.⁴⁰ Les médicaments fréquemment utilisés dans le traitement des MII et leur hépatotoxicité potentielle sont décrits ci-dessous.

Le traitement par thiopurine est une cause bien connue d'HM. Celle-ci survient chez 3,7 à 13,3 % des patients, avec des effets indésirables allant de l'hépatite hépatocellulaire, cholestatique ou mixte à des lésions endothéliales vasculaires comme l'hyperplasie nodulaire régénérative.⁴¹⁻⁴⁴ La thiopurine s-méthyl-transférase (TPMT) est une enzyme qui joue un rôle important dans le métabolisme de la 6-méthyl mercatopurine (6-MMP), qui a été associée à une hépatotoxicité lorsqu'elle est présente à des taux élevés. Les élévations des enzymes hépatiques surviennent généralement au cours des trois premiers mois de traitement par des thiopurines. Elles sont souvent asymptomatiques; il convient donc de surveiller régulièrement les enzymes hépatiques.³⁵ Après l'apparition d'une élévation des enzymes hépatiques, il est possible de recommencer à prendre les thiopurines à plus faible dose, sous étroite surveillance et après discussion avec les patients soigneusement sélectionnés.

Le traitement par sulfasalazine et son dérivé actif à effet thérapeutique, l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA), est une cause rare d'HM, avec une incidence de 3,1 cas par million d'ordonnances et une incidence d'HM comprise entre 0 et 4 %, respectivement.^{35, 45}

⁴⁶ L'HM induite par la sulfasalazine peut se manifester par des lésions hépatocellulaires, cholestatiques ou mixtes, et par une fièvre, une éruption cutanée, une lymphadénopathie ou une hépatomégalie. Le mécanisme est probablement lié à une réaction d'hypersensibilité. Les patients qui présentent une HM induite par ces médicaments ne doivent pas reprendre le traitement.

Le traitement à base de méthotrexate a des effets hépatotoxiques bien connus. L'HM induite par un traitement à base de méthotrexate peut se manifester par des lésions hépatocellulaires, qui sont légères et disparaissent spontanément. L'utilisation chronique du méthotrexate peut entraîner une stéatose hépatique, une fibrose et une cirrhose. Une méta-analyse portant sur des patients atteints de MII a révélé une incidence de l'hépatotoxicité de 0,9 pour 100 mois-personnes, avec un taux d'abandon de 0,8 pour 100 mois-personnes.⁴⁷ Les patients traités par méthotrexate doivent faire l'objet d'un dépistage toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis tous les 3 mois.³⁵

L'utilisation d'inhibiteurs du TNF, en particulier l'infliximab, peut provoquer différents types de lésions hépatiques qui sont souvent légères et

transitoires. L'infliximab induit également des auto-anticorps qui peuvent rester asymptomatiques, sauf dans de rares cas de syndrome lupique ou d'HAI d'origine médicamenteuse.³⁵ L'adalimumab est moins souvent associé à une hépatotoxicité.³⁵

Les agents biologiques comme le védolizumab, l'ustékinumab et le tofacitinib sont des causes peu fréquentes de lésions hépatiques cliniquement apparentes. Les élévations des enzymes hépatiques sont généralement légères et transitoires. La persistance de ces élévations peut nécessiter l'arrêt du traitement médicamenteux, bien que ce soit assez rarement le cas.^{35, 48, 49}

Conclusion

Des élévations des enzymes hépatiques sont souvent observées chez les patients atteints de MII, avec une prévalence plus élevée que dans la population générale. Ces troubles hépatiques peuvent survenir à n'importe quel stade de la maladie et peuvent être de nature transitoire ou persistante. La capacité à identifier et diagnostiquer ces corrélations entre les élévations des enzymes hépatiques et les MII à un stade précoce de l'évolution clinique a des implications pronostiques importantes.

Coordonnées :

Dr Amine Benmassaoud

Courriel : amine.benmassaoud@mcgill.ca

Divulgence de renseignements financiers :

D. De Marco : aucune Déclaration

A. Benmassaoud : aucune Déclaration

Références

- Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118-32. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.042
- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392
- Mendes FD, Levy C, Enders FB, Loftus EV Jr, Angulo P, Lindor KD. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(2):344-50. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00947.x
- Kalas MA, Chavez L, Leon M, Taweessedt PT, Surani S. Abnormal liver enzymes: a review for clinicians. *World J Hepatol*. 2021;13(11):1688-98. doi: 10.4254/wjh.v13.i11.1688
- Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):18-35. doi: 10.1038/ajg.2016.517.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis–2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-89. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025
- Cheng YW, McLean R, Sewell JL, Huang CY, Khalili M. Inflammatory bowel disease type influences development of elevated liver enzymes. *JGH Open*. 2022;6(12):846-53. doi: 10.1002/jgh3.12831
- Cappello M, Randazzo C, Bravatà I, Licata A, Peralta S, Craxi A, et al. Liver function test abnormalities in patients with inflammatory bowel diseases: a hospital-based survey. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2014;7:25-31. doi: 10.4137/CGast.S13125.
- Lin A, Roth H, Anyane-Yeboah A, Rubin DT, Paul S. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;27(6):947-55. doi: 10.1093/ibd/izaa189
- Bessissow T, Le NH, Rollet K, Afif W, Bitton A, Sebastiani G. Incidence and predictors of nonalcoholic fatty liver disease by serum biomarkers in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):1937-44. doi: 10.1097/MIB.0000000000000832
- Mancina RM, Spagnuolo R, Milano M, Brogneri S, Morrone A, Cosco C, et al. PNPLA3 148M carriers with inflammatory bowel diseases have higher susceptibility to hepatic steatosis and higher liver enzymes. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(1):134-40. doi: 10.1097/MIB.0000000000000569
- Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67(1):6-19. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314924
- Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323
- Saroli Palumbo C, Restellini S, Chao C-Y, Aruljothy A, Lemieux C, Wild G, et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel diseases: a cohort study using transient elastography. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;25(1):124-33. doi: 10.1093/ibd/izy200
- Barberio B, Massimi D, Cazzagon N, Zingone F, Ford AC, Savarino EV. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021;161(6):1865-77. doi: 10.1053/j.gastro.2021.08.032
- Lunder AK, Hov JR, Borthne A, Gleditsch J, Johannesen G, Tveit K, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2016;151(4):660-9. e4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.021
- Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(3):331-7. doi: 10.3748/wjg.14.331
- Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, Deneau M, Forman L, Ilyas SI, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2023;77(2):659-702. doi: 10.1002/hep.32771
- Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(1):48-54. doi: 10.1067/mge.2002.125367
- Janse M, Lamberts LE, Franke L, Raychaudhuri S, Ellinghaus E, Muri Boberg K, et al. Three ulcerative colitis susceptibility loci are associated with primary sclerosing cholangitis and indicate a role for IL2, REL, and CARD9. *Hepatology*. 2011;53(6):1977-85. doi: 10.1002/hep.24307
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2022;77(3):761-806. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.011
- DeFilippis EM, Kumar S. Clinical presentation and outcomes of autoimmune hepatitis in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2015;60(10):2873-80. doi: 10.1007/s10620-015-3699-4.
- Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671-722. doi: 10.1002/hep.31065
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169-76. doi: 10.1002/hep.22322.
- Colina F, Molero A, Casís B, Martínez-Montiel P. Infliximab-related hepatitis: a case study and literature review. *Dig Dis Sci*. 2013;58:3362-7. doi: 10.1007/s10620-013-2698-6.
- Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*. 2010;375(9715):657-63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61963-2
- Gizard E, Ford AC, Bronowicki J-P, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(1):3-15. doi: 10.1111/apt.12794
- Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, Moshier E, Naymagon S, Mascarenhas J, et al. The natural history, treatments, and outcomes of portal vein thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(2):215-23. doi: 10.1093/ibd/izaa053

29. Benmassaoud A, AlRubaiy L, Yu D, Chowdary P, Sekhar M, Parikh P, et al. A stepwise thrombolysis regimen in the management of acute portal vein thrombosis in patients with evidence of intestinal ischaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(9):1049-58. doi: 10.1111/apt.15479
30. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol.* 2016;64(1):179-202.
31. Baig MM, Irfan SA, Sumbal A, Sumbal R, Kumar S, Ahmad J, et al. Prevalence of gallstones in ulcerative colitis and crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2022;14(6):e26121. doi: 10.7759/cureus.26121
32. Restellini S, Chazouillères O, Frossard J-L. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int.* 2017;37(4):475-89. doi: 10.1111/liv.13265
33. Zhang FM, Xu CF, Shan GD, Chen HT, Xu GQ. Is gallstone disease associated with inflammatory bowel diseases? A meta-analysis. *J Dig Dis.* 2015 Nov;16(11):634-41. doi: 10.1111/1751-2980
34. Coffin CS, Fung SK, Alvarez F, Cooper CL, Doucette KE, Fournier C, et al. Management of hepatitis B virus infection: 2018 Guidelines from the Canadian Association for the Study of Liver Disease and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada. *Can Liver J.* 2018;1(4):156-217. doi: 10.3138/canlivj.2018-0008
35. Núñez F P, Quera R, Bay C, Castro F, Mezzano G. Drug-induced liver injury used in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2022;16(7):1168-76. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac013
36. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015;148(1):221-44. e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.038.
37. Rahier J-F, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2009;3(2):47-91. doi: 10.1016/j.crohns.2009.02.010
38. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70(6):1222-61. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014
39. Hoofnagle JH. LiverTox: a website on drug-induced liver injury. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, editors. *Drug-induced liver disease* 3rd ed. Elsevier; 2013. p. 725-32.
40. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci.* 2015;17(1):14. doi: 10.3390/ijms17010014
41. Chaparro M, Ordás I, Cabré E, Garcia-Sanchez V, Bastida G, Peñalva M, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(7):1404-10. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281f28f.
42. Tominaga K, Sugaya T, Tanaka T, Kanazawa M, Iijima M, Irisawa A. Thiopurines: recent topics and their role in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Front Pharmacol.* 2021;11:582291. doi: 10.3389/fphar.2020.582291
43. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1518-27. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01187.x
44. Benmassaoud A, Xie X, AlYafi M, Theoret Y, Bitton A, Afif W, et al. Thiopurines in the management of Crohn's disease: safety and efficacy profile in patients with normal TPMT activity-a retrospective study. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:1034834. doi: 10.1155/2016/1034834
45. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. *Inflamm bowel dis.* 2013;19(9):2031-40. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182920108
46. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: medical treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):4-22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180
47. Saibeni S, Bollani S, Losco A, Michielan A, Sostegni R, Devani M, et al. The use of methotrexate for treatment of inflammatory bowel disease in clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2012;44(2):123-7. doi: 10.1016/j.dld.2011.09.015
48. De Marco D, Bessissow T, Marcus V, Benmassaoud A. Vedolizumab-associated hypereosinophilia and hepatotoxicity. *ACG Case Rep J.* 2022;9(11):e00905. doi: 10.14309/crj.0000000000000905
49. D'Amico F, Parigi TL, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819848631. doi: 10.1177/1756284819848631

SANJAY MURTHY

MD, MSc (Épid), FRCPC



Le Dr Murthy est professeur agrégé de médecine à l'Université d'Ottawa, gastro-entérologue au Centre des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) de l'Hôpital d'Ottawa et scientifique à l'Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa. Il a obtenu son diplôme de docteur en médecine à l'Université d'Ottawa, a accompli sa résidence en médecine interne à l'Université du Manitoba et sa résidence en gastro-entérologie à l'Université de Toronto. Il a suivi des formations cliniques approfondies dans les domaines des MII (hôpital Mont Sinaï, Toronto), de la nutrition clinique (hôpital général de Toronto) et de l'endoscopie diagnostique (Université de Mainz, Allemagne). Il a obtenu une maîtrise en épidémiologie clinique et en recherche sur les soins de santé à l'Université de Toronto. Son programme de recherche repose sur l'utilisation des données cliniques et des données administratives relatives à la santé pour analyser l'épidémiologie du cancer, la qualité des pratiques de soins de santé, l'optimisation des interventions de santé et la médecine personnalisée, qu'il applique à l'étude des MII et des cancers gastro-intestinaux.

Affiliations de l'auteur :

Professeur agrégé, département de médecine et école d'épidémiologie et de santé publique, Université d'Ottawa
Médecin membre du personnel du Centre des MII de l'hôpital d'Ottawa, division de gastro-entérologie
Scientifique, programme d'épidémiologie clinique, institut de recherche de l'hôpital d'Ottawa
Scientifique associé, ICES uOttawa

SURVEILLANCE DES NÉOPLASIES COLORECTALES DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN — MISES À JOUR ET APPROCHES

Contexte

L'une des plus grandes difficultés auxquelles sont confrontés les gastro-entérologues qui prennent en charge les personnes atteintes de maladies inflammatoires de l'intestin (MII) est la surveillance clinique efficace et rentable des néoplasies colorectales dans cette population. Bien que le risque accru de cancer colorectal (CCR) chez les personnes atteintes de MII soit établi depuis longtemps, ce risque a diminué au fil du temps et, selon des rapports récents, il ne semble pas supérieur à 1,5 ou 2 fois par rapport aux membres de la population générale du même âge et du même sexe.¹⁻⁴ Toutefois, étant donné que le taux de CCR est toujours plus élevé dans cette population, les stratégies de surveillance actuelles sont inadéquates pour certaines personnes. À l'inverse, aucune lésion néoplasique n'est décelée chez 80 à 90 % des personnes atteintes de MII lors de la surveillance coloscopique⁵, ce qui suggère que de nombreuses

personnes atteintes de MII sont inutilement exposées aux risques de la coloscopie et que les coûts excessifs sont assumés par la société.

L'objectif de la surveillance des néoplasies colorectales est de réduire le fardeau du CCR et des décès liés au CCR dans la population atteinte de MII. Les lignes directrices sociétales recommandent le dépistage des néoplasies colorectales par coloscopie chez toutes les personnes atteintes de MII colorectales touchant au moins le rectosigmoïde (ou au moins 1/3 du rectocolon en cas d'inflammation discontinue) 8 à 10 ans après le diagnostic de la maladie et de poursuivre la surveillance à vie tous les 1 à 5 ans.⁶⁻⁸ Les principaux facteurs influençant la fréquence de surveillance sont notamment la gravité historique de la maladie, l'étendue de l'inflammation colorectale, les modifications post-inflammatoires chroniques, les antécédents familiaux de CCR, les antécédents

de néoplasme colorectal, la cholangite sclérosante primitive, les résultats de coloscopies antérieures et l'adéquation de la surveillance antérieure (**Tableau 1**).⁶⁻⁸ Toutes les lignes directrices recommandent également une résection ou un prélèvement ciblé des anomalies visibles suspectes, et certaines sociétés continuent de recommander de nombreuses biopsies non ciblées pour détecter les néoplasies « non visibles », en particulier en l'absence d'autres modalités visuelles auxiliaires, telles que la chromo-endoscopie par pulvérisation de colorant (CEC) ou la chromo-endoscopie virtuelle (CEV), ou d'une visualisation insuffisante de la muqueuse, comme dans les zones d'inflammation importante, de polypose post-inflammatoire, ou en cas de mauvaise préparation de l'intestin.^{6,9} La plupart des sociétés préconisent désormais la CEC ou la CEV comme outil de dépistage primaire pour la surveillance des néoplasies des MII ou, au minimum, comme modalité de remplacement de l'examen classique par coloscopie à la lumière blanche avec des biopsies non ciblées lorsque les ressources et l'expertise sont disponibles.⁵⁻¹¹

Toutefois, aucune étude prospective n'a démontré une diminution de l'incidence du CCR ou des décès dus au CCR du fait des stratégies de surveillance actuelles chez les personnes atteintes de MII. De plus, les observations provenant de vastes études rétrospectives sont également contradictoires.^{12,13} Une analyse Cochrane de 3 études menées auprès de personnes atteintes de rectocolite hémorragique (RCH) n'a pas indiqué d'avantages significatifs sur le plan de la mortalité pour les stratégies de surveillance actuelles.¹⁴ Étant donné que les MII touchent de nombreuses personnes jeunes, que leur prévalence augmente au Canada et dans le monde¹⁵ et qu'elles nécessitent une surveillance intensive tout au long de la vie, la quantité de ressources endoscopiques consacrées à la surveillance des MII est potentiellement énorme. L'augmentation des demandes de ressources coloscopique due à l'élargissement des programmes de dépistage du CCR populationnel ainsi que le vieillissement de la population sont susceptibles de compliquer la capacité de continuer à assurer une surveillance renforcée de toutes les personnes atteintes de MII. Il est donc essentiel d'optimiser l'utilisation des ressources coloscopiques limitées pour maintenir des programmes de prévention du CCR dans cette population.

Les normes actuelles de surveillance des néoplasies dans les MII ont été mises à jour récemment.^{6,7,10} Shah et Itzkowitz ont rédigé un bilan complet qui comprend l'épidémiologie, la pathogenèse et la prise en charge des néoplasies colorectales, ainsi qu'un tableau qui compare les recommandations de surveillance proposées par de nombreuses sociétés.¹⁶ Cet article vise à souligner les nouvelles données influençant la surveillance des néoplasies et à fournir des approches pratiques pour la surveillance et la prise en charge des lésions néoplasiques dans la population atteinte de MII.

Données récentes influençant les stratégies de surveillance des néoplasies

1. *Valeur d'une coloscopie négative* : dans une étude multicentrique menée dans des centres d'Amérique du Nord et d'Europe auprès de 775 personnes atteintes depuis longtemps d'une MII de type rectocolite hémorragique sans facteurs de risque de néoplasie avancée, Ten Hove et ses collègues ont démontré que des résultats négatifs de 2 coloscopies consécutives étaient prédictifs d'un risque nettement réduit de développer une néoplasie de haut grade ou un CCR sur une durée médiane de 6,1 ans de suivi.¹⁷ Un résultat négatif de coloscopie a été défini comme étant un examen techniquement adéquat montrant l'absence de polypes post-inflammatoires, de sténoses, de maladie évolutive ou de néoplasie. Cette observation a conduit l'AGA (American Gastroenterological Association) à recommander une surveillance coloscopique tous les 5 ans chez les personnes présentant des résultats négatifs de coloscopies consécutives⁶, conformément aux recommandations de plusieurs sociétés médicales pour les personnes sans inflammation endoscopique ou histologique évolutive et/ou présentant des antécédents de colite dont l'étendue est limitée.^{6,7}
2. *Importance de la charge inflammatoire cumulée* : entre 2003 et 2012, Choi et ses collègues du St. Mark's Hospital au Royaume-Uni ont mené une étude rétrospective monocentrique auprès de 987 personnes atteintes de RCH étendue qui avaient fait l'objet d'une surveillance coloscopique tous les 1 à 2 ans durant les 8 à 10 ans suivant la survenue des symptômes de la maladie, soit 7 516 coloscopies et 13 884 années-patients de suivi, comportant des biopsies segmentaires aléatoires et des biopsies ciblées des régions suspectes.¹⁸ Ils ont conclu qu'un score de charge inflammatoire cumulée, reposant sur un score histologique moyen de gravité de l'inflammation établi par de nombreux examens de surveillance sur plusieurs années, était significativement associé au développement ultérieur d'une néoplasie colorectale (rapport de risque [RR] 2,1 par augmentation de 10 unités de charge inflammatoire cumulée, intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,4 à 3,0).¹⁸ L'âge au moment de la coloscopie, la présence d'une cholangite sclérosante primitive, d'une sténose colique et d'un côlon tubulaire, lisse et sans haustrations, ou d'un côlon raccourci étaient également des facteurs prédictifs du risque de néoplasie colorectale ultérieure, tandis que la gravité de l'inflammation évaluée par la coloscopie la plus récente ne l'était pas. Ces résultats ont également été confirmés

par Yvellez et ses collègues de l'Université de Chicago.¹⁹ Bien que la mise en œuvre de ces résultats dans la pratique clinique nécessite une surveillance endoscopique et histologique systématique, les cliniciens pourraient intégrer ces données lorsqu'ils décident du calendrier de la surveillance coloscopique en évaluant les antécédents de charge inflammatoire au cours des 5 à 10 années précédentes dans leur population de patients, au lieu de se concentrer sur les résultats de la dernière coloscopie.

3. *Modèle personnalisé d'évolution des néoplasies à risque* : dans une cohorte rétrospective multicentrique de 246 personnes atteintes de RCH, Curtius et ses collègues ont évalué 17 variables clinicopathologiques afin de déterminer leur association avec le délai avant progression d'une dysplasie de bas grade (DBG) vers une néoplasie avancée, définie comme une néoplasie de haut grade ou un CCR, chez les participants atteints de RCH qui présentaient une DBG lors de la coloscopie de référence. Ils ont élaboré un modèle comprenant 4 variables statistiquement significatives : DBG > 1 cm (RR 2,7; IC à 95 % 1,2 à 5,9), lésion non résécable ou résection endoscopique incomplète (RR 3,4; IC à 95 % 1,6 à 7,4), inflammation histologique modérée à grave dans les 5 ans suivant le diagnostic de DBG (RR 3,1; IC à 95 % 1,5 à 6,7) et multifocalité (RR 2,9; IC à 95 % 1,3 à 6,2).²⁰ Ils ont ensuite validé ce modèle dans une cohorte rétrospective de 3 centres comprenant 198 personnes atteintes de RCH et ont démontré une excellente capacité de discrimination (aire sous la courbe de la fonction d'efficacité du récepteur = 0,89) et d'étalonnage (observé/attendu de 1,01 [IC à 95 % 0,64 à 1,52]), ainsi qu'une erreur minimale de prévision (score de Brier = 0,068), pour la progression vers une néoplasie avancée sur 3 ans à compter de la date du diagnostic de DBG. Bien que des données de suivi à plus long terme et une validation dans d'autres juridictions soient nécessaires, ce groupe a développé un outil en ligne pour calculer la prédiction personnalisée du risque de néoplasie avancée d'après leur modèle. Cet outil est dénommé UC-CaRE (www.uc-care.uk) et est conçu pour une utilisation en pratique clinique.
4. *La chromo-endoscopie virtuelle comme outil de surveillance* : la CEC pancolique a démontré des avantages par rapport à l'endoscopie en lumière blanche de définition standard et de haute définition pour la détection des lésions néoplasiques colorectales chez les personnes atteintes de MII²¹, et de nombreuses sociétés l'ont recommandée comme modalité

privilegiée pour la surveillance des néoplasies colorectales dans ce contexte.⁵⁻¹⁰ Par contre, les technologies CEV, dont l'imagerie à bande étroite de la société Olympus et l'imagerie i-scan de la société Pentax, n'ont présenté aucun avantage similaire par rapport à l'endoscopie en lumière blanche pour la détection des néoplasies.²² Toutefois, plusieurs études contrôlées à répartition aléatoire menées récemment ont montré que l'imagerie à bande étroite pancolique était aussi efficace que la CEC pour détecter les néoplasies chez les personnes atteintes d'une MII.²²⁻²⁴ D'après ces données, plusieurs sociétés plébiscitent désormais la CEV comme stratégie alternative à la CEC pour la surveillance coloscopique des personnes atteintes de MII^{6,11}, surtout en raison des limitations à l'adoption de la CEC dans de nombreux centres, notamment la formation inadéquate des gastro-entérologues, le coût des fournitures et la durée plus longue de l'examen. Actuellement, les technologies CEV dont sont couramment équipés les endoscopes de dernière génération sont simples d'emploi grâce à une fonction permettant le fonctionnement par « simple pression sur un bouton » et peuvent être aisément utilisées durant la coloscopie sans ressources ou durée d'examen supplémentaire. L'amélioration de la luminosité et la sophistication des technologies CEV les ont rendues plus aptes à une utilisation courante. Il est important de noter que la CEC et la CEV nécessitent toutes deux une préparation méticuleuse de l'intestin pour obtenir une visibilité optimale, et que ni l'une ni l'autre ne remplacent un examen minutieux pour détecter les anomalies visibles. De plus, la CEC reste la stratégie privilégiée pour déceler les lésions suspectes qui sont mal délimitées lors de l'endoscopie en lumière blanche.⁶

Modification épithéliale festonnée : alors que les adénomes tubulaires, tubulo-villeux et festonnés sont des entités pathologiques bien établies chez les personnes atteintes ou non de MII, la modification épithéliale festonnée (MEF) est un résultat histologique moins connu qui se retrouve le plus souvent dans les biopsies non ciblées de personnes dans la cinquantaine ou la soixantaine et atteintes depuis longtemps de colite.²⁵⁻²⁷ Une MEF se distingue des autres lésions festonnées colorectales présentes chez les personnes atteintes de MII, notamment par ses caractéristiques histologiques montrant une architecture désorganisée des cryptes, des festons irréguliers et un épithélium riche en cellules caliciformes.²⁸ Plusieurs études ont fait état d'une incidence plus élevée de néoplasies colorectales chez les personnes présentant une MEF.^{27,29} Bien que les implications cliniques, le diagnostic approprié et

≤ 1 an	≤ 2 à 3 ans	≤ 4 à 5 ans
Inflammation colorectale macroscopique et/ou microscopique modérée à grave ou inflammation légère étendue (optimiser le traitement médical) Préparation insuffisante de l'intestin Cholangite sclérosante primitive Parent au premier degré ayant reçu un diagnostic de CCR avant l'âge de 50 ans ou plusieurs parents au premier degré ayant reçu un diagnostic de CCR Polypose post-inflammatoire étendue/grave, formation de cicatrices ou modification épithéliale festonnée Antécédents de néoplasie non visible ou de néoplasie visible à haut risque (haut grade, multifocale, morphologie complexe, récidivante) au cours des 5 dernières années	Légère inflammation macroscopique et/ou microscopique limitée (optimiser le traitement médical) Parent au premier degré ayant reçu un diagnostic de CCR après l'âge de 50 ans ou plusieurs parents au premier degré ayant reçu un diagnostic de CCR Polypose post-inflammatoire étendue/grave, formation de cicatrices ou modification épithéliale festonnée Antécédents de néoplasie non visible ou de néoplasie visible à haut risque (haut grade, multifocale, morphologie complexe, récidivante) depuis plus de 5 ans Néoplasie visible à faible risque (adénome tubulaire ou festonné isolé, complètement réséqué) au cours des 5 dernières années Aucune caractéristique répondant aux critères d'une surveillance plus précoce	Absence d'inflammation (endoscopique et histologique) et de néoplasie lors du dernier examen ET l'un ou l'autre des éléments suivants : Résultats similaires lors d'une coloscopie antérieure Antécédents de colite dont l'étendue est limitée (< 1/3 du rectocolon) ET Aucune caractéristique répondant aux critères d'une surveillance plus précoce

Tableau 1. Calendrier recommandé pour le prochain examen de surveillance lorsque la dernière coloscopie n'a détecté aucune néoplasie* D'après Murthy et al.⁶

*Le calendrier exact doit également tenir compte d'autres facteurs, tels que l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, les affections concomitantes, les antécédents de tabagisme et la charge inflammatoire cumulée au cours des 5 à 10 dernières années.

Abréviation : CCR, cancer colorectal

la prise en charge de la MEF doivent encore être définis, une approche raisonnable pour le clinicien serait de procéder à une résection endoscopique de la MEF circonscrite visible, et d'envisager une surveillance endoscopique plus fréquente au moyen de prélèvements ciblés et non ciblés chez les personnes présentant une MEF étendue.

Approche pratique de la détection, de la surveillance et de la prise en charge des néoplasies

La **Figure 1** présente un schéma hypothétique de surveillance et de prise en charge des néoplasies associées aux MII

1. *Détection optimisée des néoplasies :* idéalement, une surveillance systématique devrait être effectuée au moyen d'une coloscopie en lumière blanche haute définition associée à une CEC ou à une CEV de nouvelle génération de tout le côlon. Si les ressources et/ou l'expertise en chromo-endoscopie ne sont pas disponibles, ou si une inflammation ou une préparation sous-optimale de l'intestin

limitent l'application de la CEC ou de la CEV, une autre stratégie appropriée est la coloscopie haute définition associée à des biopsies non ciblées étendues (30 à 40) de l'ensemble du rectocolon. Des biopsies non ciblées étendues de la muqueuse non suspecte doivent toujours être réalisées chez les personnes présentant des facteurs de risque majeurs, tels qu'une cholangite sclérosante primitive, une légère inflammation chronique ou des modifications post-inflammatoires diffuses (c'est-à-dire une polypose post-inflammatoire étendue, des cicatrices étendues ou un raccourcissement du côlon, ou une MEF diffuse). Des biopsies non ciblées localisées doivent être systématiquement effectuées dans des zones où siègeraient préalablement des néoplasies non visibles ou visibles à haut risque. En l'absence de biopsies non ciblées étendues, 1 à 2 biopsies non ciblées doivent être réalisées par segment colique afin d'évaluer l'inflammation microscopique, car celle-ci

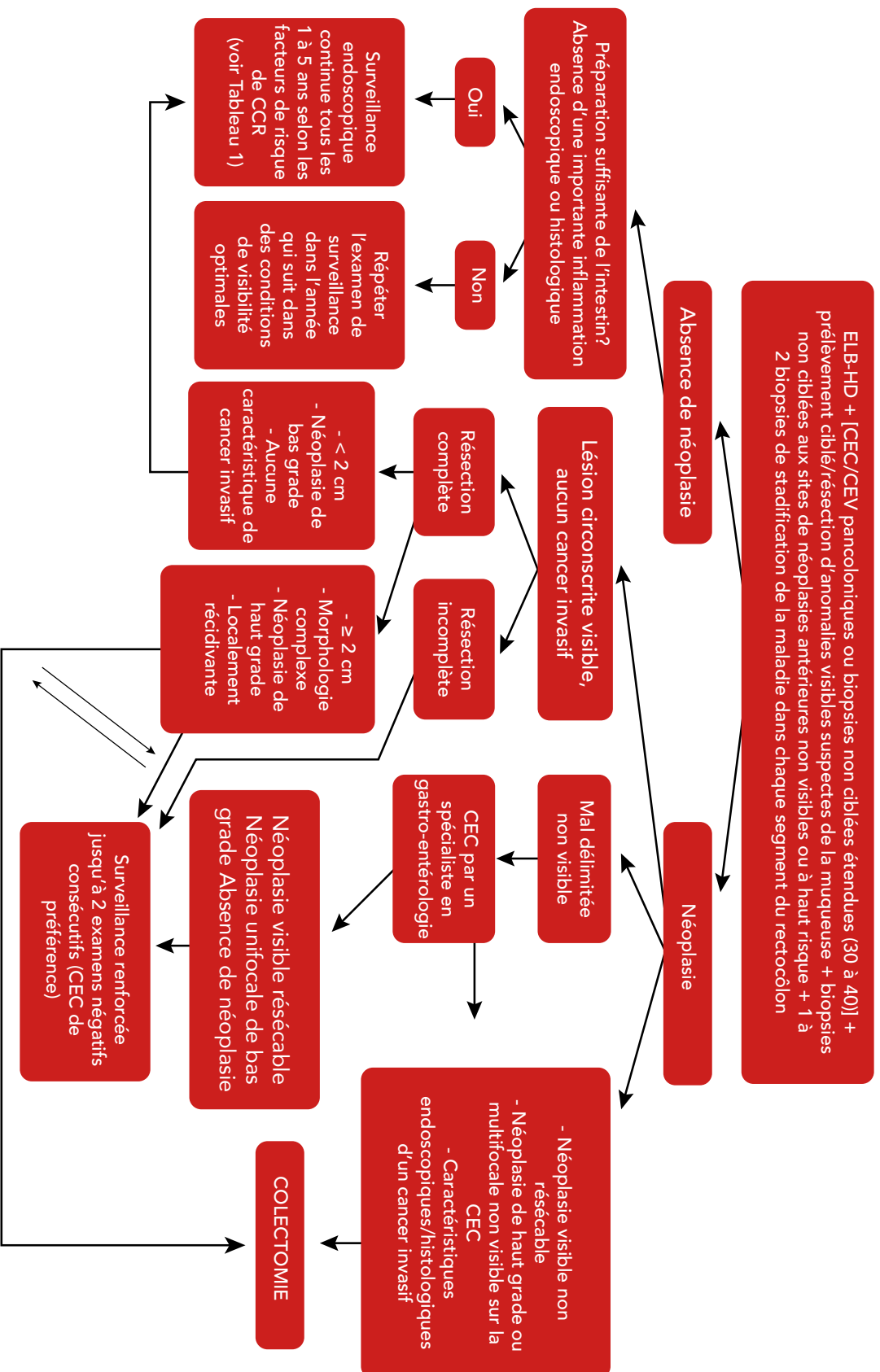


Figure 1. Schéma hypothétique pour la détection et la prise en charge des néoplasies colorectales chez les personnes atteintes d'une MII qui font l'objet d'une surveillance coloscopique ; avec l'aimable autorisation de Sanjay Murthy, MSc (Épid), FRCPc

Abréviations : CCR, cancer colorectal; ELB-HD, endoscopie en lumière blanche définition; CEC, chromo-endoscopie par pulvérisation de colorant; CEV, chromo-endoscopie virtuelle

peut influencer sur le traitement et la surveillance ultérieure des néoplasies. Si une surveillance adéquate des néoplasies n'est pas possible en raison de la présence d'une inflammation importante, une nouvelle surveillance doit être effectuée après une période de traitement médical optimisé.

2. *Intervalle de surveillance* : la fréquence de la surveillance coloscopique doit généralement être comprise entre 1 et 5 ans, selon les facteurs de risque décrits plus haut (**Tableau 1**). Toutefois, comme le propose l'American College of Gastroenterology¹⁰, une approche rationnelle de la fréquence de surveillance devrait reposer sur la combinaison des facteurs de risque et des résultats des coloscopies antérieures. L'auteur est d'avis que la fréquence de surveillance doit également tenir compte des facteurs de risque de CCR établis dans la population générale, ainsi que des facteurs spécifiques aux MII reconnus plus récemment pour prédire le risque de néoplasie, notamment les résultats négatifs de coloscopies consécutives, la charge inflammatoire cumulée et la présence d'une MEF.
3. *Prise en charge des néoplasies* : les personnes présentant des lésions néoplasiques qui sont confirmées par l'examen pathologique et ne sont pas complètement résécables en raison de leur emplacement ou de leur morphologie, ou de signes de fibrose ou d'invasion de la sous-muqueuse, doivent être orientées vers une intervention chirurgicale. Les personnes présentant des lésions néoplasiques à haut risque complètement réséquées sans signes de cancer invasif, mais de grande taille (c.-à-d. plus de 2 cm), des néoplasies de haut grade, ayant une morphologie très complexe (c.-à-d. des tumeurs qui s'étendent latéralement avec des bords indistincts), ou localement récidivantes, sont admissibles à une surveillance endoscopique renforcée (tous les 3 à 6 mois jusqu'à l'obtention de résultats négatifs de 2 coloscopies consécutives) ou d'une intervention chirurgicale. Dans de telles situations, les cliniciens doivent parler des risques et des avantages avec le patient en tenant compte de sa capacité à adhérer au traitement de la MII et à la surveillance endoscopique, ainsi que des facteurs susceptibles d'avoir une incidence sur le risque chirurgical, tels que l'âge, la masse corporelle et les affections concomitantes. Les personnes présentant des lésions néoplasiques à faible risque, visibles et résécables, sont admissibles à une surveillance endoscopique continue, dont les intervalles sont dictés par des facteurs tels que la taille, le nombre, le grade des néoplasies

et la possibilité d'une résection complète, alors que des intervalles plus courts (de 3 à 6 mois) sont suggérés pour les lésions de haut grade ou incomplètement réséquées. En cas d'incertitude, il convient d'orienter les patients vers un centre spécialisé aux fins d'une seconde opinion. De plus, les cliniciens peuvent envisager d'utiliser le modèle UC-CaRE pour établir le calendrier de la surveillance coloscopique chez les personnes présentant des néoplasies de bas grade.

- α. Les personnes dont les lésions néoplasiques ne sont pas visibles ou sont mal délimitées lors d'une endoscopie en lumière blanche doivent être orientées vers une CEC réalisée par un gastro-entérologue expérimenté, afin de déceler toute lésion potentiellement résécable. Au cours de la CEC, il y a lieu d'effectuer des biopsies non ciblées des zones où des anomalies ont été identifiées lors de l'endoscopie en lumière blanche, en plus des prélèvements ciblés et/ou de la résection. Si une lésion complètement résécable est identifiée et éliminée, ou si aucune lésion néoplasique n'est détectée pendant la CEC, il convient de poursuivre la surveillance endoscopique renforcée tous les 3 à 12 mois, selon les autres facteurs de risque, jusqu'à l'absence de toute lésion néoplasique confirmée par 2 examens consécutifs de haute qualité. Par contre, la persistance d'une néoplasie de haut grade ou multifocale non résécable au cours de la CEC doit inciter à une intervention chirurgicale. Une DBG non visible unifocale reste une zone d'incertitude, où les risques et les avantages d'une surveillance renforcée par rapport à une intervention chirurgicale doivent être évalués en fonction du patient dans le cadre d'une discussion avec celui-ci.

Limitations et orientations futures :

L'approche actuelle de la surveillance des néoplasies chez les personnes atteintes de MII comporte plusieurs lacunes qui devront être comblées dans les prochaines années : (i) l'absence de modèles personnalisés de stratification du risque permettant de guider le calendrier du dépistage et de la surveillance, qui tiennent compte de la valeur prédictive collective de multiples facteurs de risque et facteurs de protection au regard du risque de CCR; (ii) l'omission de facteurs tels que l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, les affections concomitantes, l'immunosuppression, les antécédents de tabagisme du patient ainsi que son exposition à une coloscopie antérieure dans les algorithmes de surveillance actuels; (iii) la capacité

limitée d'évaluer précisément les contributions cumulées au cours de la vie de la charge inflammatoire et des lésions néoplasiques au regard du risque de CCR; (iv) l'incapacité de tenir compte adéquatement de l'importance des lésions néoplasiques classiques, telles que les adénomes et les lésions festonnées, surtout en dehors du champ de la colite, vis-à-vis du risque global de CCR et des exigences de dépistage et de surveillance; (v) l'absence d'une définition normalisée des « néoplasies avancées » tenant compte de la taille, du nombre, de la morphologie, de l'histologie et de la résécabilité des lésions, ainsi que la capacité limitée de stratifier les personnes exposées à un risque élevé de néoplasie avancée aux fins d'une surveillance renforcée; et (vi) l'absence de données convaincantes concernant l'utilité des modalités d'appoint, dont la CEC, la CEV et les biopsies non ciblées, dans le contexte des endoscopes de dernière génération et des normes de pratique.

Études cliniques en cours

Plusieurs études canadiennes sont actuellement menées pour résoudre certaines de ces limitations importantes. IBD-Dysplasia est une étude multicentrique contrôlée à répartition aléatoire de non-infériorité visant à évaluer l'utilité des biopsies non ciblées étendues en complément de l'endoscopie en lumière blanche haute définition pour la détection des néoplasies colorectales

chez les personnes atteintes de MII colorectales. Cette étude a commencé en 2020 et, avec plus de 40 % des participants déjà recrutés, devrait se terminer en 2025. Predict IBD Neoplasia est une étude multicentrique qui vise à élaborer un modèle multivariable de prédiction des néoplasies colorectales pour guider le calendrier de la surveillance coloscopique chez les personnes atteintes de MII colorectales. Cette étude a débuté en 2022 et devrait se terminer en 2027.

Résumé

Malgré les données suggérant une réduction du risque de CCR et l'absence d'études prospectives démontrant une diminution de l'incidence du CCR ou des décès dus au CCR grâce aux stratégies de surveillance actuelles chez les personnes atteintes de MII, la surveillance joue toujours un important rôle clinique pour les gastro-entérologues qui assurent la prise en charge de cette population. De nombreux facteurs peuvent influencer sur le risque de néoplasie colorectale, les derniers facteurs reconnus étant notamment la charge inflammatoire cumulée, les coloscopies normales séquentielles et la MEF. La fréquence de la surveillance et les modalités de détection des néoplasies doivent être personnalisées et intégrer la contribution collective de tous les facteurs de risque et de protection. Cet article présente un schéma de surveillance et de prise en charge des néoplasies associées aux MII, compte tenu des nombreuses limites aux stratégies

optimales de dépistage et de surveillance qui existent encore pour les personnes atteintes d'une MII. Des études cliniques sont en cours au Canada, dont on espère que les résultats résoudront certains de ces manquements.

Coordonnées :

Sanjay Murthy

Courriel : smurthy@toh.ca

Divulgence de renseignements financiers :

Aucune déclaration

Références :

- Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(4):789-99. doi:10.1097/MIB.0b013e31828029c0
- Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology*. 2012;143(2):375-81 e1; quiz e13-4. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.016
- Coward S, Murthy SK, Singh H, Benchimol EI, Kuenzig E, Kaplan G. Cancers associated with inflammatory bowel disease in Canada: a population-based analysis of cases and their matched controls. *Gastroenterology*. 2023;164(6):S-425. doi:10.1016/S0016-5085(23)01988-1
- Murthy SK, Kaplan G, Kuenzig E, et al. Temporal trends and relative risks of intestinal and extraintestinal cancers in persons with inflammatory bowel diseases: a population-based study from a large Canadian province. *Gastroenterology*. 2023;164(6):S-212. doi:10.1016/S0016-5085(23)01469-5
- Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(3):489-501 e26. doi:10.1016/j.gie.2014.12.009
- Murthy SK, Feuerstein JD, Nguyen GC, Velayos FS. AGA clinical practice update on endoscopic surveillance and management of colorectal dysplasia in inflammatory bowel diseases: expert review. *Gastroenterology*. 2021;161(3):1043-51 e4. doi:10.1053/j.gastro.2021.05.063
- 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(Suppl 3):s1-s106. doi:10.1136/gutjnl-2019-318484
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileal-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx008
- American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice Committee, Shergill AK, Lightdale JR, et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(5):1101-21 e1-13. doi:10.1016/j.gie.2014.10.030
- Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413. doi:10.14309/ajg.0000000000000152
- Bisschops R, East JE, Hassan C, et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(12):1155-79. doi:10.1055/a-1031-7657. La publication corrigée apparaît dans
- Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T, et al. Colonoscopy is associated with a reduced risk for colon cancer and mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(2):322-29 e1. doi:10.1016/j.cgh.2014.07.018
- Hansen TM, Nugent Z, Bernstein CN, Samadder NJ, Murthy SK, Singh H. Characteristics of colorectal cancer and use of colonoscopy before colorectal cancer diagnosis among individuals with inflammatory bowel disease: a population-based study. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272158. doi:10.1371/journal.pone.0272158
- Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD000279. doi:10.1002/14651858.CD000279.pub3
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78. doi:10.1016/S0140-6736(17)32448-0
- Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: mechanisms and management. *Gastroenterology*. 2022;162(3):715-30 e3. doi:10.1053/j.gastro.2021.10.035
- Ten Hove JR, Shah SC, Shaffer SR, et al. Consecutive negative findings on colonoscopy during surveillance predict a low risk of advanced neoplasia in patients with inflammatory bowel disease with long-standing colitis: results of a 15-year multicentre, multinational cohort study. *Gut*. 2019;68(4):615-22. doi:10.1136/gutjnl-2017-315440
- Choi CR, Al Bakir I, Ding NJ, et al. Cumulative burden of inflammation predicts colorectal neoplasia risk in ulcerative colitis: a large single-centre study. *Gut*. 2019;68(3):414-22. doi:10.1136/gutjnl-2017-314190
- Yvellez OV, Rai V, Sossenheimer PH, et al. Cumulative histologic inflammation predicts colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a validation study. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(2):203-6. doi:10.1093/ibd/izaa047
- Curtius K, Kabir M, Al Bakir I, et al. Multicentre derivation and validation of a colitis-associated colorectal cancer risk prediction web tool. *Gut*. 2022;71(4):705-15. doi:10.1136/gutjnl-2020-323546
- Feuerstein JD, Rakowsky S, Sattler L, et al. Meta-analysis of dye-based chromoendoscopy compared with standard- and high-definition white-light endoscopy in patients with inflammatory bowel disease at increased risk of colon cancer. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(2):186-95 e1. doi:10.1016/j.gie.2019.04.219
- El-Dallal M, Chen Y, Lin Q, et al. Meta-analysis of virtual-based chromoendoscopy compared with dye-spraying chromoendoscopy standard and high-definition white light endoscopy in patients with inflammatory bowel disease at increased risk of colon cancer. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(9):1319-29. doi:10.1093/ibd/izaa011
- Bisschops R, Bessissow T, Joseph JA, et al. Chromoendoscopy versus narrow band imaging in UC: a prospective randomised controlled trial. *Gut*. 2018;67(6):1087-94. doi:10.1136/gutjnl-2016-313213
- Watanabe K, Nishishita M, Shimamoto F, et al. Comparison between newly-developed narrow band imaging and panchromoendoscopy for surveillance colonoscopy in patients with longstanding ulcerative colitis: a prospective multicenter randomized controlled trial, Navigator study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016;83(5):AB172. doi:10.1016/j.gie.2016.03.147
- Kilgore SP, Sigel JE, Goldblum JR. Hyperplastic-like mucosal change in Crohn's disease: an unusual form of dysplasia? *Mod Pathol*. 2000;13(7):797-801. doi:10.1038/modpathol.3880138
- Johnson DH, Khanna S, Smyrk TC, et al. Detection rate and outcome of colonic serrated epithelial changes in patients with ulcerative colitis or Crohn's colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(12):1408-17. doi:10.1111/apt.12774
- Parian A, Koh J, Limketkai BN, et al. Association between serrated epithelial changes and colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(1):87-95 e1. doi:10.1016/j.gie.2015.12.010
- Waters KM, Singhi AD, Montgomery EA. Exploring the spectrum of serrated epithelium encountered in inflammatory bowel disease. *Hum Pathol*. 2023;132:126-34. doi:10.1016/j.humpath.2022.06.018
- Batts KP, Atwaibi M, Weinberg DI, McCabe RP. Significance of serrated epithelial change in inflammatory bowel disease. *Postgrad Med*. 2021;133(1):66-70. doi:10.1080/00325481.2020.1802138

JEFFERY M. VENNER

MD



Le Dr Jeffery Venner est actuellement chercheur en gastro-entérologie (PGY-5) à l'Université du Manitoba (Winnipeg, Canada). Il a terminé sa formation de base en médecine interne à l'Université du Manitoba en 2022 et a obtenu son doctorat en médecine (2018) à l'Université du Queensland (Brisbane, Australie). Le Dr Venner est également titulaire d'une maîtrise (2011) en médecine expérimentale avec une spécialisation en immunologie moléculaire et d'une licence (obtenue avec distinction en immunologie et infection, 2008) de l'Université de l'Alberta (Edmonton, Canada). À l'issue de sa formation en gastro-entérologie, le Dr Venner entreprendra un stage de recherche postdoctorale et bénéficiera d'une bourse de recherche postdoctorale sur les maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Les travaux de recherche du Dr Venner portent sur la combinaison de divers essais moléculaires de criblage à haut débit (p. ex. biopuces, transcriptomique spatiale) avec des variables cliniques (p. ex. endoscopie et histologie) afin d'améliorer notre compréhension des phénotypes et des mécanismes de la maladie, en particulier dans les MII. Le Dr Venner a reçu plusieurs prix, notamment de la part des IRSC, et il est en passe de devenir un clinicien-chercheur reconnu, qui a déjà publié des articles dans *Circulation*, *Gastroenterology Report*, *JCI Insight* et *l'American Journal of Transplantation*.

Affiliations :

Section de gastro-entérologie
Départements de médecine interne
Collège de médecine Max Rady, Faculté des sciences de la santé Rady
Université du Manitoba

HARMINDER SINGH

MD



Le Dr Singh est un clinicien-chercheur qui s'intéresse à l'évaluation et à l'amélioration des résultats des soins de santé dans les MII et les cancers gastro-intestinaux (en particulier le cancer colorectal, CCR). Il est directeur de recherche du Consortium canadien pour la recherche sur les MII (CCRM), membre du Canadian Gastrointestinal Epidemiology Consortium (CanGIEC, Consortium canadien d'épidémiologie gastro-intestinale) et coauteur des rapports sur le fardeau des MII pour Crohn et Colite Canada. Il a supervisé plusieurs études portant sur différents aspects des résultats des soins de santé chez les patients atteints de MII, notamment les cancers de la peau, les précurseurs du cancer du col de l'utérus, le cancer colorectal, le dépistage des cancers, le risque d'infections à *Clostridium difficile*, les résultats éducatifs des personnes atteintes de MII et les soins aux personnes âgées atteintes de MII. Il bénéficie d'une grande pratique clinique des personnes atteintes de MII.

Affiliations :

Professeur agrégé de médecine
Départements de médecine interne, biochimie et génétique médicale, et département des sciences de la santé communautaire
Collège de médecine Max Rady,
Collège des sciences de la réadaptation
Faculté des sciences de la santé Rady
Université du Manitoba
Scientifique adjoint, Institut de recherche Paul Albrechtsen CancerCare Manitoba, Winnipeg (Manitoba), Canada

PRISE EN CHARGE DE CLOSTRIDIODES DIFFICILE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MII

Introduction

Clostridioides difficile (*C. difficile*) est une bactérie anaérobie, à Gram positif, formant des spores. *C. difficile* est l'agent pathogène nosocomial le plus fréquemment signalé.¹ *C. difficile* est également l'agent pathogène le plus couramment associé aux diarrhées induites par les antibiotiques, dont près de 30 % sont causées par cette bactérie.² Les spores sont transmises par voie fécale-orale, et l'infection à *C. difficile* dans l'environnement médical survient généralement par l'intermédiaire de mains ou de surfaces contaminées. *C. difficile* possède deux facteurs de virulence à activité monoglycosyltransférase qui sont responsables des lésions de la muqueuse intestinale, l'entérotoxine A (TcdA) et la cytotoxine B (TcdB). Ces deux enzymes pénètrent dans l'épithélium intestinal par endocytose médiée par des récepteurs et provoquent l'inactivation irréversible des Rho GTPases. Finalement, ce processus cause une perturbation du cytosquelette et des

jonctions serrées qui entraîne une perte de polarité parenchymateuse et l'apoptose.

Une étude menée dans la population du Manitoba a signalé que les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin (MII) sont exposées à un risque 4,8 fois plus élevé d'infection à *C. difficile* (ICD) confirmée par des analyses de laboratoire que les personnes non atteintes de MII, sans différence de taux entre celles atteintes de rectocolite hémorragique (RCH) et de maladie de Crohn (MC).³ Chez les personnes atteintes d'une MII, l'exposition aux corticostéroïdes, l'utilisation d'agents anti-TNF, l'utilisation de métronidazole, les hospitalisations, les nombreuses visites en soins ambulatoires, la durée plus courte de la MII et les nombreuses affections concomitantes sont associées à un risque accru d'ICD.³ Le risque d'ICD est plus élevé dans toutes les tranches d'âge des personnes atteintes d'une MII.

Le taux d'incidence des hospitalisations pour ICD dans une cohorte d'enfants atteints de MII provenant de plusieurs provinces canadiennes s'élevait à 49,06 (IC à 95 % 39,40 à 61,08) pour 10 000 années-personnes, et était près de 70 fois supérieur à celui des enfants non atteints de MII de même âge et de même sexe⁴. Les raisons pour lesquelles les patients atteints d'une MII sont plus sensibles à l'ICD ne sont pas entièrement comprises, mais certains facteurs possibles sont notamment l'utilisation fréquente d'antibiotiques et d'immunosuppresseurs, l'exposition accrue aux environnements médicaux où *C. difficile* est souvent présent, l'altération du microbiote intestinal, la fonction de barrière perturbée de la muqueuse due à l'inflammation et la sensibilité génétique.

Chez les patients atteints d'une MII, l'ICD est associée à des issues cliniques plus défavorables par rapport aux personnes non atteintes, notamment à une augmentation des visites aux urgences, à des durées d'hospitalisation plus longues, à des taux plus élevés de colectomie et à des taux accrus de mortalité.^{3,5-7} L'ICD peut ressembler à une exacerbation de la MII et peut en précipiter la survenue. Étant donné le chevauchement clinique entre l'ICD et les exacerbations des MII (par exemple, fréquence accrue de selles molles, douleurs abdominales), il est difficile de différencier l'ICD de la colonisation colique chez les patients atteints d'une MII évolutive dont le dépistage est positif pour *C. difficile*.⁸ Une colonisation par *C. difficile* concerne jusqu'à 15 % des adultes en bonne santé et plus de 20 % des adultes hospitalisés⁹. Dans une étude prospective, la colonisation par *C. difficile* était plus importante chez les patients atteints d'une MII (8,2 %) en rémission, sans hospitalisation récente ni exposition récente à des corticostéroïdes, des immunomodulateurs ou des antibiotiques par rapport aux témoins en bonne santé (1,0 %).¹⁰

Diagnostic de l'infection à *Clostridioides difficile*

Le dépistage et le traitement de la colonisation par *C. difficile* ne sont pas recommandés. Le dépistage de *C. difficile* doit plutôt être effectué chez les patients chez qui il existe une suspicion clinique d'ICD (par exemple, selles fréquentes et molles, douleurs abdominales, leucocytose). Toute personne atteinte d'une MII présentant une exacerbation aiguë associée à une diarrhée devrait donc faire l'objet d'un dépistage de *C. difficile*.¹¹ Tous les tests de diagnostic n'ont été validés que pour des selles non formées; par conséquent, la plupart des laboratoires ne procèdent pas à l'analyse de selles formées.

L'IDSA (Infectious Disease Society of America) et l'ACG (American College of Gastroenterology) préconisent des algorithmes de dépistage en plusieurs étapes pour le diagnostic de l'ICD.^{11,12} Toutefois, l'utilisation de ces algorithmes risque de pas faire la distinction entre une ICD symptomatique et une colonisation asymptomatique chez les personnes atteintes d'une MII dont les symptômes sont causés par la maladie.¹³

Les tests disponibles sur le marché sont notamment les tests d'amplification d'acides nucléiques (TAAN), les

essais immunoenzymatiques (EIE), la culture toxigénique et le séquençage de nouvelle génération (SNG). Un TAAN est une PCR destinée à détecter la présence des gènes des toxines A et B. La sensibilité du TAAN est considérée comme excellente (jusqu'à 100 %), mais la spécificité est de 87 % avec une valeur prédictive positive de 45 %, ¹⁴ et il existe donc un risque de surdiagnostic dans le contexte d'une colonisation. Les EIE permettent d'évaluer la présence de toxines dans les selles. La sensibilité des EIE est considérée comme plus faible que celle des TAAN, mais la spécificité est meilleure. Des analyses ultrasensibles des selles reposant sur le dosage de protéines ont été mises au point et ont permis d'améliorer la précision du diagnostic d'ICD cependant, elles ne sont pas encore disponibles dans le commerce.¹⁵ Certains laboratoires peuvent utiliser un EIE pour détecter la glutamate déshydrogénase (GDH) dans les selles. Cette enzyme est toutefois produite tant par des souches toxigènes et non toxigènes de *C. difficile*, ce qui nécessite la réalisation d'un second test de confirmation.

En raison des difficultés à différencier une ICD d'une colonisation, l'ACG préconise un algorithme en plusieurs étapes,¹¹ consistant à d'abord réaliser un TAAN ou un test GDH très sensible, puis un EIE plus spécifique de la toxine si le premier test s'avère positif. Si les deux tests sont positifs, le diagnostic d'ICD est fiable. Le problème se pose lorsqu'il y a discordance entre deux tests. Étant donné qu'un EIE de détection de la toxine est moins sensible, un résultat positif pour la GDH et négatif pour la toxine peut mener à un faux négatif, alors qu'une ICD est bien présente. La ligne directrice de l'ACG fait remarquer que « aucun test n'étant parfait, le diagnostic et la décision de traitement sont d'ordre clinique. En cas de forte suspicion clinique, le traitement ne doit pas être différé sur la base des analyses de laboratoire uniquement ». Par conséquent, dans certains cas, un résultat positif pour la GDH associé à un test EIE négatif pour la toxine nécessite un traitement en présence de symptômes graves et d'un niveau de suspicion élevé d'ICD chez les patients atteints d'une MII.

Traitement de l'infection à *Clostridioides difficile*

Après le diagnostic d'une ICD chez une personne atteinte d'une MII, il est nécessaire de traiter l'infection par des antibiotiques et d'optimiser la prise en charge de l'immunosuppression du patient.⁷ L'IDSA et l'ACG considèrent la vancomycine ou la fidaxomicine comme des antibiotiques de première intention dans les cas d'infection non grave ou grave (numération leucocytaire $\geq 15\ 000$ cellules/mL, ou créatinine sérique $> 1,5 \times$ la valeur initiale).^{11,12} La posologie de la vancomycine est de 125 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 10 jours, et celle de la fidaxomicine est de 200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours. La vancomycine est généralement privilégiée comme antibiotique de première intention, car le prix de la fidaxomicine est beaucoup plus élevé. Toutefois, la fidaxomicine est associée à de plus faibles taux de récurrence de l'ICD et certaines analyses coût-efficacité favorisent la

fidaxomicine par rapport à la vancomycine.^{16,17} On dispose de peu de données et d'études contrôlées à répartition aléatoire sur les schémas thérapeutiques spécifiques de l'ICD chez les personnes atteintes d'une MII. En général, le métronidazole n'est pas recommandé en monothérapie et un traitement prolongé par la vancomycine (14 jours au lieu de 10 jours) est privilégié.¹¹ La fidaxomicine est également considérée comme une option raisonnable. En présence d'une suspicion ou d'une confirmation d'exacerbation de MII avec ICD concomitante, un traitement immunosuppresseur ne doit pas être différé; par contre, une intensification de l'immunothérapie doit être envisagée chez les personnes qui ne présentent aucune amélioration symptomatique après trois jours de traitement de l'ICD.

En cas d'ICD fulminante, définie par la présence d'une hypotension ou d'un état de choc, d'une occlusion intestinale ou d'un mégacôlon, il est recommandé d'administrer de la vancomycine à raison de 500 mg quatre fois par jour (par voie orale ou par sonde nasogastrique). La vancomycine peut être administrée par voie rectale sous forme de lavement si l'administration entérale est contre-indiquée et, dans ce cas, il est nécessaire de procéder à l'administration concomitante de métronidazole par voie intraveineuse, à raison de 500 mg toutes les huit heures.^{11,12}

La récurrence de l'infection à *C. difficile* est définie comme un épisode d'ICD survenant dans les 12 semaines qui suivent l'ICD précédente. Lors de la première

récidive de l'ICD, il est recommandé d'apporter une modification au premier schéma thérapeutique et d'administrer le deuxième traitement comme suit : (1) vancomycine à 125 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 10 jours si du métronidazole a été utilisé pour le premier épisode; (2) vancomycine selon un schéma pulsé et dégressif (125 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 10 à 14 jours, puis deux fois par jour pendant une semaine, puis une fois par jour pendant une semaine, puis tous les deux ou trois jours pendant deux à huit semaines) si la posologie standard de vancomycine a été utilisée pour la première ICD; ou (3) fidaxomicine à 200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours si la posologie standard de vancomycine a été utilisée pour la première ICD.^{11,12} En cas de deuxième récurrence ou de toute récurrence ultérieure, il est recommandé d'administrer la vancomycine selon un schéma pulsé et dégressif ou la fidaxomicine selon le schéma standard, comme indiqué ci-dessus. L'administration de vancomycine selon le schéma standard de 10 jours suivie de rifaximine à 400 mg trois fois par jour pendant 20 jours est également une possibilité. Néanmoins, tous ces traitements pour la deuxième ICD et les récurrences suivantes sont fondés sur des données probantes de faible qualité et sont donc soutenus par une faible force de recommandation (**Tableau 1**).¹²

Les autres options pour le traitement des récurrences d'ICD sont notamment le bezlotoxumab, un anticorps monoclonal ciblant la cytotoxine B (TcdB), et la transplantation de microbiote fécal (TMF). L'ACG

Traitements		Schéma posologique
Premier épisode d'ICD		
1.	Vancomycine	125 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 14 jours
2.	Fidaxomicin	200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours
Première récurrence d'ICD (épisode d'ICD survenant dans les 12 semaines suivant l'ICD précédente)		
1.	Vancomycine	Schéma pulsé et dégressif (125 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 14 jours, puis deux fois par jour pendant une semaine, puis une fois par jour pendant une semaine, puis tous les deux ou trois jours pendant deux à huit semaines si la posologie standard de vancomycine a été utilisée pour la première ICD)
2.	Fidaxomicine	200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours
Deuxième récurrence de l'ICD (ou toute récurrence ultérieure)*		
1.	Vancomycine	Schéma pulsé et dégressif (125 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 14 jours, puis deux fois par jour pendant une semaine, puis une fois par jour pendant une semaine, puis tous les deux ou trois jours pendant deux à huit semaines)
2.	Fidaxomicine	200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours
3.	Vancomycin + rifaximin	Administration selon le schéma standard de 14 jours (vancomycine) puis 400 mg trois fois par jour pendant 20 jours (rifaximine)

Tableau 1. Schémas thérapeutiques de première intention pour la prise en charge de l'ICD dans les MII ; avec l'aimable autorisation de Harinder Singh, MD et de Jeffery M. Venner, MD

* Faible force des données probantes pour ces traitements

recommande de réserver le bezlotoxumab aux personnes subissant au moins leur deuxième épisode d'ICD au cours des six derniers mois, aux personnes âgées de 65 ans ou plus, avec un facteur de risque supplémentaire, c'est-à-dire une immunodépression ou une ICD grave.¹¹

La TMF s'est avérée bénéfique pour prévenir une récurrence de l'ICD chez les patients atteints de MII.¹¹ L'ACG recommande d'envisager la TMF chez les patients atteints d'ICD grave ou fulminante réfractaire aux antibiotiques, ou chez les patients subissant leur deuxième récurrence d'ICD ou une récurrence ultérieure. La TMF peut être envisagée chez les patients atteints d'une MII subissant leur première récurrence d'ICD.¹¹ La TMF est réalisée par coloscopie et doit être associée à une antibiothérapie, comme décrit plus haut. Le mégacôlon toxique n'est pas considéré comme une contre-indication absolue à la réalisation d'une TMF¹¹. Le coloscope doit être délicatement avancé au-delà de

sont des entités rarement signalées; toutefois, le dépistage de C. difficile peut être envisagé chez les patients atteints d'une MII ayant subi une colectomie et ne répondant pas au traitement classique de leur MII sous-jacente.

Coordonnées :

Dr. Harminder Singh

Courriel : Harminder.Singh@umanitoba.ca

Divulgence de renseignements financiers :

H.S. : le Dr Singh a été membre de conseils consultatifs ou conseiller pour Abbvie Canada, Amgen Canada, Roche Canada, Sandoz Canada, Organon Canada, Eli Lilly Canada, Takeda Canada, Pendopharm Inc. et Guardant Health, Inc. et a reçu des fonds de Pfizer pour une étude entreprise à l'initiative d'un chercheur

C.R.: aucune déclaration

References

1. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile Infection. N Engl J Med. Jul 16 2015;373(3):287-8. doi:10.1056/NEJMc1506004
2. Barbut F, Petit JC. Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections. Clin Microbiol Infect. Aug 2001;7(8):405-10. doi:10.1046/j.1198-743x.2001.00289.x
3. Singh H, Nugent Z, Yu BN, L et al. Higher incidence of Clostridium difficile infection among Individuals With inflammatory bowel disease. Gastroenterology. Aug 2017;153(2):430-438 e2. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.044
4. Kuenzig ME, Benchimol EI, Bernstein CN, et al. Hospitalization With Clostridioides difficile in pediatric inflammatory bowel disease: a population-based study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. Aug 1 2022;75(2):173-180. doi:10.1097/MPG.0000000000003489
5. Navaneethan U, Mukewar S, Venkatesh PG, et al. Clostridium difficile infection is associated with worse long term outcome in patients with ulcerative colitis. J Crohns Colitis. Apr 2012;6(3):330-6. doi:10.1016/j.crohns.2011.09.005
6. Tariq R, Law CCY, Khanna S, et al. The Impact of Clostridium difficile Infection on mortality in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. J Clin Gastroenterol. Feb 2019;53(2):127-133. doi:10.1097/MCG.0000000000000968
7. Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. Clostridium difficile infection in the inflammatory bowel disease patient. Inflamm Bowel Dis. Jan 2013;19(1):194-204. doi:10.1002/ibd.22964
8. Beniwal-Patel P, Stein DJ, Munoz-Price LS. The juncture between Clostridioides difficile infection and inflammatory bowel diseases. Clin Infect Dis. Jul 2 2019;69(2):366-372. doi:10.1093/cid/ciz061
9. Crobach MJT, Vernon JJ, Loo VG, et al. Understanding Clostridium difficile colonization. Clin Microbiol Rev. Apr 2018;31(2):doi:10.1128/CMR.00021-17
10. Clayton EM, Rea MC, Shanahan F, et al. The vexed relationship between Clostridium difficile and inflammatory bowel disease: an assessment of carriage in an outpatient setting among patients in remission. Am J Gastroenterol. May 2009;104(5):1162-9. doi:10.1038/ajg.2009.4
11. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile Infections. Am J Gastroenterol. Jun 1 2021;116(6):1124-1147. doi:10.14309/ajg.0000000000001278
12. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. Mar 19 2018;66(7):e1-e48. doi:10.1093/cid/cix1085
13. Parnell JM, Fazili I, Bloch SC, et al. Two-step testing for Clostridioides difficile is inadequate in differentiating infection from colonization in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. Mar 1 2021;72(3):378-383. doi:10.1097/MPG.0000000000002944
14. Polage CR, Gyorke CE, Kennedy MA, et al. Overdiagnosis of Clostridium difficile infection in the molecular test era. JAMA Intern Med. Nov 2015;175(11):1792-801. doi:10.1001/jamainternmed.2015.4114
15. Sandlund J, Estis J, Katzenbach P, et al. Increased clinical specificity with ultrasensitive detection of Clostridioides difficile toxins: reduction of overdiagnosis compared to nucleic acid amplification tests. J Clin Microbiol. Nov 2019;57(11):doi:10.1128/JCM.00945-19
16. Jiang Y, Sarpong EM, Sears P, et al. Budget impact analysis of fidaxomicin versus vancomycin for the treatment of Clostridioides difficile infection in the United States. Infect Dis Ther. Feb 2022;11(1):111-126. doi:10.1007/s40121-021-00480-0
17. Stranges PM, Hutton DW, Collins CD. Cost-effectiveness analysis evaluating fidaxomicin versus oral vancomycin for the treatment of Clostridium difficile infection in the United States. Value Health. Mar-Apr 2013;16(2):297-304. doi:10.1016/j.jval.2012.11.004
18. Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, et al. SER-109, an oral microbiome therapy for recurrent Clostridioides difficile infection. N Engl J Med. Jan 20 2022;386(3):220-229. doi:10.1056/NEJMoa2106516

Perles cliniques

- ✓ C. difficile est beaucoup plus fréquent chez les personnes atteintes d'une MII.
- ✓ L'infection à C. difficile est associée à des résultats plus défavorables parmi les personnes atteintes d'une MII.
- ✓ Les personnes atteintes d'une MII colique et présentant des symptômes de poussée doivent faire l'objet d'un dépistage de l'infection à C. difficile
- ✓ Le métronidazole ne doit plus être utilisé pour traiter les infections à C. difficile chez les personnes atteintes d'une MII.
- ✓ Des algorithmes de test en plusieurs étapes (c'est-à-dire comprenant un test extrêmement sensible et un test extrêmement spécifique) doivent être utilisés pour diagnostiquer une ICD. Toutefois, comme le souligne l'ACG, les cliniciens doivent également tenir compte du fait que « Aucun test n'étant parfait, le diagnostic et la décision de traitement sont d'ordre clinique. En cas de forte suspicion clinique, le traitement ne doit pas être différé sur la base des analyses de laboratoire uniquement ».

l'angle splénique et la TMF répétée tous les 3 à 5 jours jusqu'à la résolution de la pseudomembrane ou le congé de l'hôpital. Vowst est un produit de microbiote fécal administré par voie orale approuvé par la FDA, mais n'est pas encore disponible au Canada. Il est présenté sous forme de gélules contenant des spores purifiées de firmicutes provenant de donneurs sains, et est approuvé pour les récurrences d'ICD qui ne répondent pas aux antibiotiques.¹⁸

Autres considérations

Les probiotiques ne sont pas recommandés pour la prévention de l'ICD ou de sa récurrence en raison du manque de données probantes concluantes; ce point a déjà été examiné en détail.¹¹ Les tests de suivi ou les tests dits de « contrôle de guérison » ne doivent pas être réalisés lorsqu'un traitement adéquat a été réalisé et que les symptômes ont disparu, car une excrétion de toxines cliniquement non pertinente peut se produire jusqu'à quatre semaines après l'infection. De plus, les données sont insuffisantes pour suggérer que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) devraient être interrompus à titre de mesure de prévention de l'ICD.^{11,12} L'entérite et la pochite associées à C. difficile

CATHERINE R. ROWAN

MB BCH BAO, MD



La Dre Catherine Rowan, MB BCH BAO, MD, bénéficie actuellement d'une bourse de recherche postdoctorale sur les MII à l'Université de Calgary. Après avoir terminé sa formation en gastro-entérologie en Irlande, elle a reçu une bourse de recherche postdoctorale sur les MII à Mount Sinai, New York. Ses centres d'intérêt cliniques comprennent l'échographie abdominale et les traitements cliniques.

Affiliations :

¹ Calgary IBD Unit, Département de médecine, Cumming School of Medicine, Université de Calgary, Alberta

RICHARD J.M. INGRAM

MD



Le Dr Richard Ingram est responsable clinique et directeur adjoint de l'unité des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) de Calgary. Il est également professeur adjoint de gastro-entérologie au Foothills Medical Centre et à l'Université de Calgary. Il a accompli sa formation en médecine interne et en gastro-entérologie, ainsi que son doctorat au Royaume-Uni. Il a ensuite suivi une formation approfondie sur les MII au St. Mark's Hospital, au Royaume-Uni, et à l'Université de Calgary. Il détient un certificat en échographie gastro-intestinale octroyé par l'International Bowel Ultrasound Group (IBUS). Ses intérêts cliniques portent sur les soins et l'éducation centrés sur les patients, la nutrition clinique et les interventions diététiques, ainsi que sur la prise en charge de la dysplasie.

Affiliations:

¹ Calgary IBD Unit, Département de médecine, Cumming School of Medicine, Université de Calgary, Alberta

AUJOURD'HUI ET DEMAIN : L'UTILISATION DES BIOMARQUEURS DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN (MII)

Introduction

Les biomarqueurs jouent un rôle important dans la prise en charge clinique des personnes atteintes de maladies inflammatoires de l'intestin (MII) (**encadré 1**). Les biomarqueurs sont également essentiels au développement de nouvelles thérapies et servent de critères pour leur évaluation.

Les recommandations de l'étude STRIDE-II soulignent le rôle essentiel des indices cliniques et des biomarqueurs comme la calprotectine fécale (CF) et la protéine C-réactive (CRP) dans la prise en charge de la maladie de Crohn (MC) et de la colite ulcéreuse (CU).¹

Cette revue porte sur les rôles existants de la CF et de la CRP, l'émergence de rôles pour les biomarqueurs alternatifs et composites, les limites des biomarqueurs actuels et les besoins non satisfaits dans ce domaine. Il s'agit d'un domaine en pleine évolution, et l'American Gastroenterological Association a récemment publié des recommandations pour la pratique clinique dans la CU. En outre, des mises à jour sont attendues de la part de l'European Crohn's and Colitis Organisation (organisation européenne de la Maladie de Crohn et de la Colite) sur sa ligne directrice multisociété pour la surveillance des MII.²

Rôles existants des biomarqueurs

Les biomarqueurs jouent plusieurs rôles dans la prise en charge des MII, notamment le diagnostic, l'évaluation de l'activité de la maladie, le suivi de la réponse thérapeutique, la prédiction de la récurrence de la maladie et la cicatrisation muqueuse. Les biomarqueurs les mieux établis sont la CF et la CRP.

La calprotectine fécale : le principal biomarqueur des maladies inflammatoires de l'intestin

La CF est le principal biomarqueur des MII (**encadré 2**). La calprotectine est une protéine hydrosoluble du cytosol qui se lie au calcium et au zinc et qui est produite principalement par les neutrophiles et les granulocytes sur les sites d'inflammation et, dans une moindre mesure, par les monocytes, les macrophages et les cellules épithéliales.

La CF peut être utilisée lors du diagnostic pour aider à distinguer les affections non inflammatoires des MII chez les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux (GI). Pour identifier les patients qui nécessitent une évaluation endoscopique, les dosages répétés de la CF sont plus précis qu'une seule mesure.³ La CF peut également être utilisée pour évaluer et surveiller l'activité de la maladie et la réponse au

traitement, ainsi que pour prédire les rechutes et les récurrences postopératoires.⁴ La CF peut également jouer un rôle dans la stratification des risques chez les patients dont la première coloscopie ne révèle pas de récurrence postopératoire précoce. Chez les patients présentant une récurrence postopératoire de stade avancé (score de Rutgeerts i3/i4), on a relevé deux valeurs consécutives de la CF > 250 µg/g à 4 mois d'intervalle sur une période de 2 ans, avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 60 %. Cependant, 25 % des patients dont les valeurs de CF étaient < 250 µg/g se sont avérés présenter une récurrence définie par un score de Rutgeerts i2 à la fin de la période d'étude, ce qui démontre les limites de ce biomarqueur.⁵

Dans la CU et la MC, la CF est un marqueur utile, quel que soit le site affecté par la maladie, y compris dans la MC de l'intestin grêle, bien qu'elle puisse être moins utile dans le cas de la proctite isolée.^{2,6} La CF peut également être un marqueur utile chez les patients atteints d'une pouchite, d'une maladie périanale et potentiellement chez les patients présentant une stomie.⁴ Dans l'ensemble, la mesure de la CF peut aider à déterminer le moment et le mode d'évaluation de la maladie (endoscopie et/ou imagerie), et potentiellement éviter une coloscopie/sigmoïdoscopie inutile chez certains patients.

Les principales limites de la pratique clinique sont l'adhésion du patient au suivi, l'accès équitable aux tests sans frais supplémentaires pour les patients, et la disponibilité des résultats en temps opportun ainsi que leur intégration dans les dossiers médicaux des patients. De nombreux facteurs gastro-intestinaux et non gastro-intestinaux peuvent également avoir un impact sur les résultats (**encadré 2**).

La plupart des fabricants recommandent un seuil de CF de 50 µg/g pour définir les valeurs normales et anormales, bien que, dans la pratique, la valeur seuil dépende du résultat souhaité. Les valeurs seuils suggérées sont décrites dans l'encadré 2.

Des recommandations pratiques ont été proposées pour un recueil, une conservation et une analyse efficaces des selles dans le cadre d'un récent consensus international, notamment⁷ :

- < 7 jours et idéalement ≤ 3 jours de conservation des selles à température ambiante avant analyse;
- des selles non liquides qui permettent d'obtenir des mesures plus précises;
- l'arrêt des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pendant ≥ 2 semaines avant la mesure.

Les patients doivent recevoir des informations écrites sur la manière de recueillir un échantillon de selles, sur le moment du recueil et le mode d'envoi, et idéalement un kit de dosage prêt à l'emploi (la plupart des services de laboratoire provinciaux fournissent ces informations).

La CF peut également être mesurée lors d'un examen de biologie délocalisée ou par le patient à domicile. Plusieurs kits de dosage à domicile sont disponibles dans le commerce. Ces kits utilisent une méthode de dosage à flux latéral plutôt que la méthode ELISA, et un logiciel permet aux appareils mobiles de lire la mesure.⁸ Le dosage de la CF à domicile permet d'obtenir un résultat plus rapide et éventuellement de modifier plus en amont la prise en charge de la maladie. Les patients utilisant des kits de dosage de la CF à domicile avaient plus souvent recours à un traitement médicamenteux que ceux qui recevaient le traitement standard.⁹ Cependant, l'adhésion au dosage à domicile était uniquement de 29 % dans cette étude, et un taux d'adhésion plus faible a été observé chez les patients de sexe masculin. En outre, la précision des kits de dosage à domicile peut varier considérablement par rapport à celle des kits de dosage ELISA. Par exemple, lors de la comparaison de trois kits commerciaux à la méthode ELISA utilisée en laboratoire, la concordance était supérieure à 75 % pour les mesures de la CF < 500 µg/g. Le taux de concordance entre les kits de dosage à domicile et la méthode ELISA a chuté entre 19 et 37 % pour les mesures de la CF > 500 µg/g. Le type d'appareil mobile utilisé peut également influencer sur la fiabilité et la précision des mesures.⁸ Ces facteurs doivent être pris en compte lors de l'interprétation des résultats des dosages de la CF effectués à domicile.

Protéine C-réactive

La CRP est produite par les hépatocytes en réponse à une inflammation aiguë et a une demi-vie d'environ 19 heures; son taux augmente donc plus rapidement que celui des autres biomarqueurs sériques, en fonction de l'évolution de l'activité de la maladie.¹⁰ Le taux de CRP est généralement élevé dans la MC évolutive et moins fréquemment dans la CU, à l'exception de la CU aiguë sévère. Bien que la vitesse de sédimentation des érythrocytes (ESR) soit altérée dans la MC et la CU, elle est moins sensible à l'évolution de l'activité et est affectée par plusieurs facteurs physiologiques, comme l'âge, le sexe, la grossesse, les taux d'hématocrite et la taille des érythrocytes. Contrairement à la CF, les valeurs élevées de CRP ne sont pas spécifiques à l'inflammation gastro-intestinale et peuvent être élevées en raison d'une augmentation de l'indice de masse corporelle, bien que l'obésité augmente également le risque de MC et de CU.¹¹

La CRP et l'ESR manquent toutes deux de spécificité et de précision pour le diagnostic de ces maladies, bien que la CRP ait une valeur prédictive négative (avec une probabilité ≤ 1 % selon une méta-analyse de 12 études diagnostiques prospectives de cohortes)

qui peut d'avérer utile dans le cadre des MII.¹² Dans le meilleur des cas, la CRP présente une corrélation faible à modérée avec l'activité endoscopique de la maladie. Elle est particulièrement faible dans le cas de la proctite ulcéreuse et joue un rôle limité dans la prédiction du risque de récurrence.^{13, 14} En outre, la précision de la prédiction de la récurrence postopératoire est faible dans le cas de la MC.¹⁵ La CRP est un marqueur plus utile dans les affections graves et en cas de lésions pénétrantes/fistulisantes, lorsqu'elle est mesurée au départ, et pour surveiller la réponse au traitement. Dans la CU aiguë sévère, la CRP détermine l'intensification du traitement. Les critères d'Oxford incluent la CRP et la fréquence des selles. Ils peuvent être utilisés pour prédire le taux hospitalier de colectomie chez les patients ne répondant pas aux stéroïdes intraveineux, mais avec moins de précision depuis l'instauration du traitement de secours.^{16, 17}

Dans l'étude CALM, une valeur de CRP inférieure à 5 mg/L et de la CF ont été utilisés comme objectif de traitement de la maladie de Crohn afin d'optimiser l'utilisation de l'adalimumab ou de l'association thérapeutique et de surveiller étroitement la maladie, la rémission profonde étant liée à de meilleurs résultats à moyen terme pour les patients.^{18, 19} Cette stratégie thérapeutique s'est également avérée rentable au Canada.²⁰ Dans l'étude CALM, la plupart des décisions d'intensification du traitement ont été dictées par les biomarqueurs plutôt que par l'évaluation clinique, en particulier par des valeurs de CF ≥ 250 µg/g aux semaines 12 et 24, plutôt que par la CRP ou l'association thérapeutique CF + CRP.²¹ Dans l'étude STARDUST, des valeurs cibles de biomarqueurs ≤ 250 µg/g pour la CF et ≤ 10 mg/L pour la CRP ont été utilisées pour optimiser le dosage de l'ustékinumab dans la MC.²² Seuls 30 % des patients ont atteint les valeurs cibles de biomarqueurs pour la CF et la CRP, bien que 78 % d'entre eux aient obtenu une rémission clinique et que > 30 % aient répondu aux biomarqueurs, sans que l'amélioration endoscopique à 48 semaines soit significativement supérieure à celle obtenue avec le traitement standard.

Résultat : les biomarqueurs ne peuvent pas (encore) remplacer l'endoscopie

Une revue systématique et une étude de validation externe portant sur des modèles non invasifs permettant d'identifier les patients présentant une activité endoscopique de la MC ont révélé que 7 des 27 modèles diagnostiques identifiés pouvaient prédire les paramètres endoscopiques de la MC, et que 4 de ces modèles se sont avérés aussi efficaces que les dosages de la CF et à la CRP, qui donnaient des valeurs prédictives positives ≥ 90 % pour l'activité de la maladie au niveau de la muqueuse.²³ Cependant, seuls les modèles Utrecht Activity Index (UAI) et TAILORIX ont réussi à prédire de manière fiable la cicatrisation endoscopique, et l'utilisation des valeurs seuils < 100 et ≥ 250 µg/g pour la CF a entraîné une erreur de

classification du statut de la maladie chez un patient sur cinq.^{23, 24} L'iléocoloscopie reste l'examen de référence pour évaluer l'activité de la maladie chez les adultes atteints de MC. L'utilisation de la CF est utile dans la CU, même si les biomarqueurs peuvent être moins efficaces pour confirmer la cicatrisation endoscopique et évaluer des symptômes légers; par ailleurs, on ne sait pas quelle stratégie (biomarqueur ou endoscopie) est supérieure pour le suivi à long terme.² En outre, les biomarqueurs ne jouent aucun rôle dans la détection de la dysplasie, la surveillance ou l'exclusion de la colite et de l'infection à cytomégalovirus, qui nécessitent une endoscopie et/ou un examen bactériologique.²

Émergence de biomarqueurs et nouveaux rôles

Malgré les progrès thérapeutiques, il subsiste un écart important entre nos objectifs de traitement et les résultats réels. Les biomarqueurs, qui ne se limitent pas à leur rôle existant de diagnostic et de suivi de l'activité de la maladie, sont essentiels pour combler cet écart. Les domaines dans lesquels les biomarqueurs peuvent être particulièrement importants comprennent la prédiction de l'évolution de la maladie, le phénotype de la maladie et le choix d'une thérapie innovante.

Biomarqueurs composites

Il existe un intérêt pour le développement de différents biomarqueurs et l'intégration des informations les concernant dans une vision plus globale afin de mieux prédire la cicatrisation endoscopique et de guider la prise de décision dans la recherche et la pratique clinique.²⁵ Dragoni et al. ont passé en revue l'utilisation de panels de biomarqueurs sanguins, fécaux et de concentrations de médicaments, qui ont le potentiel de remplacer les approches axées sur un seul biomarqueur à l'avenir.²⁶ Cette approche peut être particulièrement utile pour réduire la « zone grise » ambiguë dans les résultats des biomarqueurs.¹⁰

Une stratégie potentielle consiste à améliorer l'utilisation des biomarqueurs déjà disponibles. L'étude CALM a démontré la supériorité de l'utilisation conjointe de mesures de la CF et de la CRP par rapport à l'utilisation de la CF seule dans la MC, bien que la majorité des intensifications de traitement aient été dictées par la CF.¹⁸ Le modèle UAI incluait, en plus de la CF, de la CRP et de la fréquence des selles, la numération plaquettaire et le volume corpusculaire moyen, bien que les bénéfices liés à leur utilisation puissent être limités par rapport à l'utilisation de la CF et/ou de la CRP.^{23, 24} Dans la MC pédiatrique, le score composite Mucosal Inflammation Noninvasive index (MINI) (comprenant la CF, l'ESR, la CRP et l'indice d'activité de la MC pédiatrique) peut prédire la cicatrisation muqueuse à la place de l'iléocoloscopie et/ou de l'entérographie par résonance magnétique.²⁷ Le bénéfice supplémentaire procuré par cette utilisation conjointe était manifeste pour les concentrations de CF comprises entre 100 et 599 µg/g par rapport à l'utilisation de la CF seule. L'étude portugaise DIRECT a permis d'établir des matrices de risques pour prédire la

progression de la MC. Elles tiennent compte du degré d'augmentation des taux de CF et de CRP ainsi que de la présence et de la persistance d'une anémie lors d'une ou de plusieurs consultations.²⁸ Autre exemple de biomarqueurs composites potentiels : la combinaison d'un test immunochimique fécal (FIT) et de la CF, qui a démontré sa supériorité dans la prédiction de la rechute clinique sur une période de 12 mois dans le cas de la CU et qui pourrait améliorer la prédiction de la cicatrisation endoscopique.²⁹

Biomarqueurs hypothétiques et futurs

La recherche du biomarqueur idéal se poursuit : de nombreux biomarqueurs candidats sont étudiés, notamment les marqueurs fécaux et tissulaires de l'inflammation intestinale, les métabolites organiques volatils fécaux et les prostaglandines urinaires.^{30, 31} Des analyses sériques/plasmatisques de biomarqueurs épigénétiques, en particulier les microARN, les biomarqueurs de glycoprotéines et l'alpha-2-macroglobuline riche en leucine sont, entre autres, en cours d'évaluation.^{10, 15, 32}

La lactoferrine et la calgranuline C (S100A12) sont des biomarqueurs fécaux comparables à la CF. Ils n'ont pas démontré une utilité supplémentaire, présentent les mêmes limites que la CF et ne sont pas généralement utilisés dans la pratique. Dans la CU, le FIT a un quotient de vraisemblance positif élevé et un quotient de vraisemblance négatif modéré pour la prédiction de la cicatrisation endoscopique.³³ En outre, le FIT est moins précis que la CF : bien qu'il soit tout aussi efficace pour prédire l'activité endoscopique de la maladie, il ne fournit aucune information quant à l'étendue de la maladie.^{29, 34}

D'autres biomarqueurs potentiels, déjà mesurés dans des examens de biologie médicale, pourraient être parfaitement intégrés dans la pratique clinique. Par exemple, avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,87 à 0,91 pour une activité modérée/sévère et une AUC de 0,74 pour l'évaluation de la cicatrisation muqueuse à l'aide de l'endoscopie par capsule dans le cas de la MC isolée de l'intestin grêle, l'indice du rapport plaquettes/lymphocytes a démontré sa supériorité par rapport aux dosages de la CF et de la CRP.³⁵ Le rapport neutrophiles/lymphocytes est également prometteur en tant que biomarqueur de l'activité endoscopique et de la réponse au traitement biologique.³⁶

Susceptibilité, diagnostic et prédiction de l'évolution de la maladie

Avec plus de 230 allèles à risque identifiés, la susceptibilité génétique joue un rôle important dans le développement des MII.³⁷ Le gène NOD-2 est reconnu comme un gène de susceptibilité majeur, et plus de 50 gènes ont été associés à des MII très précoces.^{38, 39}

Des marqueurs sérologiques comme les anticorps atypiques anti-cytoplasme des polynucléaires

neutrophiles (pANCA) et les anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) peuvent jouer un rôle dans la prédiction du développement des MII. Une étude portant sur des recrues de l'armée israélienne a permis de détecter des ASCA chez environ 30 % des patients avant le diagnostic clinique de MC, avec un intervalle moyen de 38 mois entre la détection et le diagnostic. En outre, des pANCA ont été détectés chez 25 % des patients ayant ensuite reçu un diagnostic CU.⁴⁰ Compte tenu du faible nombre de personnes incluses dans la cohorte de cette étude, ses conclusions doivent être interprétées avec prudence.

Plus récemment, on a constaté que le taux d'auto anticorps anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ était significativement plus élevé chez les patients ayant reçu ultérieurement un diagnostic de CU que chez les témoins en bonne santé. Ces auto-anticorps ont été détectés jusqu'à 10 ans avant le diagnostic et ont été associés à des résultats plus défavorables (hospitalisation, colectomie et nécessité d'un traitement biologique, etc.).⁴¹

Plusieurs marqueurs sérologiques ont été identifiés chez des patients atteints de MII et évalués pour distinguer la CU de la MC. Les marqueurs ayant fait l'objet du plus grand nombre d'études sont les pANCA et les ASCA.⁴² On trouve des pANCA atypiques principalement dans la CU (50 à 67 % des cas) et dans une moindre mesure dans la MC. Cependant, les pANCA sont également présents dans d'autres maladies inflammatoires, par exemple l'hépatite auto-immune et la cholangite sclérosante primitive. Les ASCA sont habituellement plus fréquents dans la MC (40 à 60 % des cas), bien qu'ils ne limitent pas à la MC, puisqu'ils ont été détectés dans la CU et chez des témoins atteints de la maladie.

La performance de ces marqueurs sérologiques s'améliore lorsqu'ils sont utilisés en association. Le profil associé à la MC est ASCA+/ANCA-, et celui de la CU est ASCA-/ANCA+. La recherche des ASCA et pANCA affecte la probabilité du diagnostic de MC ou de CU post-test. Selon les études, le quotient de vraisemblance positif du profil ASCA+/ANCA- varie entre 6,3 et 11, et celui du profil ASCA-/ANCA+ varie entre 2,9 et 22.⁴³⁻⁴⁷ Il convient toutefois de noter que les pANCA sont fréquemment détectés dans la MC avec atteinte colique comme dans la CU, ce qui limite son utilité en tant que marqueur spécifique de la MC dans le cas où un tel marqueur serait nécessaire pour le diagnostic.⁴⁸

Les pANCA ne permettent pas de distinguer ou de prédire la localisation ou le phénotype de la maladie.⁴⁵ Cependant, les ASCA ont été associés à un phénotype de MC plus complexe et à une atteinte de l'intestin grêle.^{43, 49, 50} Dans une cohorte pédiatrique, la séropositivité aux anticorps anti-Cbir1 (flagelline), anti-protéine C de la membrane externe, ASCA et

pANCA a été associée à un phénotype pénétrant/sténosant complexe et à la nécessité d'une intervention chirurgicale, alors qu'une quantité d'anticorps plus élevée, en tant que marqueur de la réactivité immunitaire, a été associée à une progression rapide de la maladie.⁵¹

Médecine personnalisée

La capacité à prédire de manière fiable l'évolution de la maladie au moment du diagnostic est l'un des principaux besoins non satisfaits dans la MII, et les marqueurs sérologiques mentionnés ci-dessus témoignent de l'intérêt actuel à l'égard de cet objectif. La capacité à prédire la réponse à des traitements spécifiques est une autre lacune dans les connaissances. Compte tenu de la complexité de la maladie, la médecine de précision est un objectif inconcevable dans le cas des MII. En ce qui concerne la prédiction de la réponse aux traitements existants, on a observé des progrès prometteurs ces dernières années.

L'étude PROFILE (PRedicting Outcomes For Crohn's disease using a moLecular biomarkEr) est la première étude portant sur des patients stratifiés selon leurs biomarqueurs dans la MII et le suivi des participants s'est récemment achevé à la semaine 48.⁵² L'étude PROFILE incluait 390 adultes du Royaume-Uni qui avaient récemment reçu un diagnostic de MC modérée et qui n'avaient jamais reçu de traitements immunomodulateurs ou anti-TNF. L'étude PROFILE utilise la signature transcriptomique des lymphocytes T CD8⁺ prélevés dans le sang périphérique peu après le diagnostic pour classer les patients en deux groupes (ceux dont les gènes expriment fortement la MII et ceux qui l'expriment légèrement) afin de prédire l'évolution de la maladie et le risque de complications. L'analyse compare également le bienfait relatif des stratégies de traitement de chaque sous-groupe de biomarqueurs afin de déterminer si cette étude des biomarqueurs peut permettre d'identifier le traitement le plus approprié.

Des modules inflammatoires associés à la réponse et à la résistance au traitement anti-TNF ont été identifiés.⁵³ La production des récepteurs de cytokines de la famille de la glycoprotéine 130 s'est avérée être régulée à la hausse chez les patients atteints de MC réfractaires au traitement anti-TNF et celle-ci est liée à des variantes particulières du gène NOD-2.⁵⁵

Plusieurs stratégies ont été proposées pour prédire la réponse au védolizumab, notamment la glycosylation des immunoglobulines, la non-expression de la molécule-1 d'adhérence cellulaire d'adressine de muqueuse (MAdCAM-1) dans les cellules endothéliales de la lamina propria (LP) et l'augmentation du nombre d'éosinophiles présents dans la muqueuse colique au début du traitement.⁵⁶⁻⁵⁸ Battat et al ont constaté une tendance à des augmentations plus rapides des concentrations anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ chez les patients traités par

L'Organisation mondiale de la Santé définit un biomarqueur comme suit : « Presque toute mesure reflétant une interaction entre un système biologique et un danger potentiel, qui peut être chimique, physique ou biologique. La réponse mesurée peut être fonctionnelle et physiologique, biochimique au niveau cellulaire ou il peut s'agir d'une interaction moléculaire. »⁶²

- Cela peut inclure des caractéristiques moléculaires, histologiques, radiographiques ou physiologiques.
- Il ne s'agit pas d'une mesure du ressenti, du mode de fonctionnement ou de survie d'une personne.
- Cela comprend les biomarqueurs des catégories suivantes : de susceptibilité/risque, de diagnostic, de surveillance, de pronostic, de prédiction, de réponse et de sécurité.

Encadré 1 :: Qu'est-ce qu'un biomarqueur? ; adapté de l'Organisation Mondiale de la Santé, 1993

Seuils :

- CF < 50 µg/g pour distinguer le SCI d'une éventuelle MII, dans des contextes où des patients présentant des symptômes GI chroniques font l'objet d'une évaluation, et où une valeur prédictive négative élevée est nécessaire, bien que la CF > 250 µg/g puisse identifier env. 90 % des nouveaux patients chez lesquels une MII a été confirmée.
- CF < 100 à 250 µg/g comme cible thérapeutique dans la MC⁶³⁻⁶⁶
- CF < 150 µg/g comme cible thérapeutique dans la CU

Il est plus important d'observer les tendances obtenues chez un patient donné à l'aide du même dosage quantitatif et leur corrélation avec une ou plusieurs évaluations endoscopiques plutôt que de se référer à un seuil binaire absolu. Il n'existe pas de valeurs seuils exactes permettant de distinguer une MII du SCI ou une MII évolutive d'une MII non évolutive dans tous les cas de figure.

Suggestion de fréquence pour les examens endoscopiques

	Rémission	Active/instauration du traitement
MC	6 à 12 mois (non établie pour la MC)	3 mois
CU	6 à 12 mois (3 à 6 mois en cas de CF > 150 µg/g)	3 à 6 mois

Les taux de CF peuvent être affectés par :

- une MII évolutive;
- une MII non évolutive avec un ulcère anastomotique attribuable à des facteurs liés à la chirurgie et à une ischémie localisée (score de Rutgeert i2a);
- une maladie périanaire, jusqu'à un taux de CF > 1 000 µg/g;
- des médicaments :
 - préparation de l'intestin pour la coloscopie, jusqu'à > 1 000 µg/g
 - AINS et aspirine, jusqu'à environ 500 µg/g (y compris l'entéropathie induite par des AINS)
 - inhibiteurs de la pompe à protons, jusqu'à 150 µg/g
- des causes d'inflammation intestinale non associées aux MII :
 - infections GI bactériennes et virales, jusqu'à environ 1 000 µg/g
 - colite microscopique, jusqu'à environ 500 µg/g
 - proctite radique, jusqu'à environ 250 µg/g
- d'autres facteurs GI :
 - diverticulose du côlon, jusqu'à 60 µg/g
 - polypes du côlon (y compris les polypes inflammatoires associés aux MII), jusqu'à environ 120 µg/g
 - cancer colorectal, jusqu'à environ 130 µg/g
 - saignements GI, jusqu'à environ 500 µg/g
 - patients chez lesquels un SCI a finalement été diagnostiqué, jusqu'à environ 300 µg/g
- des facteurs non GI et non liés au mode de vie :
 - âge < 9 ans, jusqu'à environ 200 µg/g
 - âge > 65 ans, jusqu'à environ 120 µg/g
 - chirurgie bariatrique, jusqu'à environ 400 µg/g
 - obésité, jusqu'à 185 µg/g
 - activité physique, jusqu'à 60 µg/g
 - maladies rhumatologiques, jusqu'à environ 500 µg/g

Encadré 2 : Calprotectine fécale ; adapté de D'Amico et al, 20221 et Westerink et al, 2021

AINS, médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens; CRP, protéine C-réactive; CU, colite

ulcéreuse; GI, gastro-intestinal; MC, maladie de Crohn; MII, maladie inflammatoire de l'intestin; SCI, syndrome du côlon irritable

védolizumab ayant obtenu une rémission clinique et endoscopique. Les concentrations de S-MadCAM-1 ont diminué plus rapidement dans ce groupe que chez les sujets non-répondants.⁵⁹ Chez les patients atteints de CU, la densité accrue d'éosinophiles de la muqueuse était un facteur prédictif négatif de la réponse au védolizumab.⁵⁸

La diversité du microbiome et des populations plus abondantes d'espèces appartenant aux Burkholderiales ont été associées à une rémission chez les patients traités par védolizumab.⁶⁰ On a également étudié si l'analyse microbienne et la création de profils sériques reflétant la diversité microbienne permettraient d'identifier les patients plus susceptibles de répondre à un traitement anti-cytokine plutôt qu'à un traitement anti-intégrine.⁶¹ Ces profils n'ont pas encore été utilisés dans la pratique clinique, mais l'intégration de données multiomiques, de données cliniques et de signatures microbiennes dans des modèles d'apprentissage automatique pourrait à l'avenir améliorer notre capacité à prédire avec précision la réponse thérapeutique.

Conclusion

Les biomarqueurs sont un élément essentiel pour assurer une prise en charge de haute qualité des patients atteints de MII. Les biomarqueurs existants complètent des évaluations plus invasives et sont utiles pour orienter le traitement. Les biomarqueurs actuellement disponibles, comme la CF et la CRP, pourraient potentiellement être exploités de manière plus efficace; leur utilisation en tant que biomarqueurs composites pourrait fournir des renseignements plus précis sur les objectifs du traitement, comme la rémission endoscopique. Cependant, sous leur forme actuelle, les biomarqueurs ne peuvent pas se substituer aux fonctions essentielles de l'évaluation endoscopique et ne permettent pas de prédire la réponse à un traitement innovant en particulier. Le développement des biomarqueurs se concentre désormais sur la prédiction de la maladie et sur les stratégies permettant d'individualiser les décisions thérapeutiques. Les futurs biomarqueurs intégreront probablement des données provenant de sources cliniques, immunologiques et microbiennes afin de fournir une approche plus nuancée du traitement des MII.

Affiliations :

Richard J M Ingram
Courriel : richard.ingram@ucalgary.ca

Divulcation de renseignements financiers :

R.I.: aucune déclaration
C.R.: aucune déclaration

References

1. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583.
2. Singh S, Ananthakrishnan AN, Nguyen NH, Cohen BL, Velayos FS, Weiss JM, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the role of biomarkers for the management of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2023;164(3):344-372.
3. Rimmer P, Cheesbrough J, Quraishi MN, Sharma N, Cooney R, Love M, et al. P126 Ask twice: The importance of repeated faecal calprotectin testing prior diagnostic colonoscopy in an adult inception cohort. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023;17(Supplement_1):i291-i293.
4. Mumolo MG, Bertani L, Ceccarelli L, Laino G, Di Fluri G, Albano E, et al. From bench to bedside: fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. *World J Gastroenterol*. 2018;24(33):3681-3694.
5. Mañosa Ciria M, Oller B, Garcia-Planella E, Guardiola J, Cañete F, Gonzalez Muñoz C, et al. P694 Long-term monitoring of post-surgical recurrence in Crohn's disease using a strategy based on the periodic determination of fecal calprotectin in patients without early postoperative recurrence. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023;17(Supplement_1):i824-i825.
6. Jung ES, Lee SP, Kae SH, Kim JH, Kim HS, Jang HJ. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin for the detection of small bowel crohn's disease through capsule endoscopy: an updated meta-analysis and systematic review. *Gut Liver*. 2021;15(5):732-741.
7. D'Amico F, Rubin DT, Kotze PG, Magro F, Siegmund B, Kobayashi T, et al. International consensus on methodological issues in standardization of fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel diseases. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(4):451-460.
8. Haisma SM, Galaurchi A, Almawzi S, Adekanmi Balogun JA, Muller Kobold AC, van Rheeën PF. Head-to-head comparison of three stool calprotectin tests for home use. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214751.
9. Ostlund I, Werner M, Karling P. Self-monitoring with home based fecal calprotectin is associated with increased medical treatment. A randomized controlled trial on patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(1):38-45.
10. Alghoul Z, Yang C, Merlin D. The current status of molecular biomarkers for inflammatory bowel disease. *Biomedicines*. 2022;10(7).
11. Bhagavathula AS, Clark CCT, Rahmani J, Chattu VK. Impact of body mass index on the development of inflammatory bowel disease: a systematic review and dose-response analysis of 15.6 million participants. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(1).
12. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(3):444-454.
13. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1817-1826.e1812.
14. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3):426-431.
15. Bertani L, Mumolo MG, Tapete G, Albano E, Baiano Svizzera G, Zanzi F, et al. Fecal calprotectin: current and future perspectives for inflammatory bowel disease treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(9):1091-1098.
16. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38(6):905-910.
17. Moore AC, Bressler B. Acute severe ulcerative colitis: The Oxford Criteria no longer predict in-hospital colectomy rates. *Dig Dis Sci*. 2020;65(2):576-580.
18. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10114):2779-2789.
19. Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T, D'Haens GR, et al. Deep remission at 1 year prevents progression of early crohn's disease. *Gastroenterology*. 2020;159(1):139-147.
20. Lakatos PL, Kaplan GG, Bressler B, Khanna R, Targownik L, Jones J, et al. Cost-effectiveness of tight control for crohn's disease with adalimumab-based treatment: economic evaluation of the CALM Trial from a Canadian Perspective. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2022;5(4):169-176.
21. Reinisch W, Panaccione R, Bossuyt P, Baert F, Armuzzi A, Hebuterne X, et al. P274 Factors driving treatment escalation in Crohn's disease in the CALM trial. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12(supplement_1):S239-S239.
22. Danese S, Vermeire S, D'Haens G, Panés J, Dignass A, Magro F, et al. Treat to target versus standard of care for patients with Crohn's disease treated with ustekinumab (STARDUST): an open-label, multicentre, randomised phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(4):294-306.

23. Brand EC, Elias SG, Minderhoud IM, van der Veen JJ, Baert FJ, Laharie D, et al. Systematic review and external validation of prediction models based on symptoms and biomarkers for identifying endoscopic activity in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(8):1704-1718.
24. Minderhoud IM, Steyerberg EW, van Bodegraven AA, van der Woude CJ, Hommes DW, Dijkstra G, et al. Predicting endoscopic disease activity in Crohn's disease: a new and validated noninvasive disease activity index (the Utrecht Activity Index). *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(10):2453-2459.
25. Dulai PS, Peyrin-Biroulet L, Danese S, Sands BE, Dignass A, Turner D, et al. Approaches to integrating biomarkers into clinical trials and care pathways as targets for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1032-1043.e1031.
26. Dragoni G, Innocenti T, Galli A. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease: how long before abandoning single-marker approaches? *Dig Dis*. 2021;39(3):190-203.
27. Cozijnsen MA, Ben Shoham A, Kang B, Choe BH, Choe YH, Jongsma MME, et al. Development and validation of the mucosal inflammation noninvasive index for pediatric Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):133-140.e131.
28. Magro F, Estevinho MM, Catalano G, Patita M, Arroja B, Lago P, et al. How many biomarker measurements are needed to predict prognosis in Crohn's disease patients under infliximab? A prospective study. *United European Gastroenterol J*. 2023;11(6):531-541.
29. Naganuma M, Kobayashi T, Nasuno M, Motoya S, Kato S, Matsuoka K, et al. Significance of conducting 2 types of fecal tests in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(5):1102-1111.e1105.
30. Ahmed I, Greenwood R, Costello B, Ratcliffe N, Probert CS. Investigation of faecal volatile organic metabolites as novel diagnostic biomarkers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(5):596-611.
31. Arai Y, Arihiro S, Matsuura T, Kato T, Matsuoka M, Saruta M, et al. Prostaglandin E-major urinary metabolite as a reliable surrogate marker for mucosal inflammation in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(7):1208-1216.
32. Sakurai T, Saruta M. Positioning and usefulness of biomarkers in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2023;104(1):30-41.
33. Dai C, Jiang M, Sun MJ, Cao Q. Fecal immunochemical test for predicting mucosal healing in ulcerative colitis patients: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(5):990-997.
34. Kim ES, Lee HS, Kim SK, Kim EY, Jang BI, Kim KO, et al. Fecal calprotectin is more accurate than fecal immunochemical test for predicting mucosal healing in quiescent ulcerative colitis: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(2):163-168.
35. Macedo Silva V, Ferreira AI, Lima Capela T, Arieira C, Cúrdia Gonçalves T, Boal Carvalho P, et al. P551 Platelet-to-lymphocyte ratio index for non-invasive assessment of endoscopic activity in small bowel Crohn's disease: application and prospective validation. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023;17(Supplement_1):i680-i681.
36. Langley BO, Guedry SE, Goldenberg JZ, Hanes DA, Beardsley JA, Ryan JJ. Inflammatory bowel disease and neutrophil-lymphocyte ratio: a systematic scoping review. *J Clin Med*. 2021;10(18).
37. Turpin W, Goethel A, Bedrani L, Croitoru Mdm K. Determinants of IBD heritability: genes, bugs, and more. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(6):1133-1148.
38. Mirkov MU, Verstockt B, Cleynen I. Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):224-234.
39. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-164.
40. Israeli E, Grotto I, Gilburd B, Balicer RD, Goldin E, Wiik A, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005;54(9):1232-1236.
41. Livanos AE, Dunn A, Fischer J, Ungaro RC, Turpin W, Lee SH, et al. Anti-Integrin $\alpha 5 \beta 6$ autoantibodies are a novel biomarker that antedate ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2023;164(4):619-629.
42. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem*. 2006;52(2):171-181.
43. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut*. 1998;42(6):788-791.
44. Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Colombel JF, Fleming KA, Seibold F, Homburger HA, et al. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(3):192-201.
45. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):730-734.
46. Koutroubaki IE, Petinaki E, Mouzas IA, Vlachonikolis IG, Anagnostopoulou E, Castanas E, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in Greek patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(2):449-454.
47. Linsens RK, Mallant-Hent RC, Groothuisink ZM, Bakker-Jonges LE, van de Merwe JP, Hooijkaas H, et al. Evaluation of serological markers to differentiate between ulcerative colitis and Crohn's disease: pANCA, ASCA and agglutinating antibodies to anaerobic coccoid rods. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(9):1013-1018.
48. Vasiliauskas EA, Plevy SE, Landers CJ, Binder SW, Ferguson DM, Yang H, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1810-1819.
49. Vasiliauskas EA, Kam LY, Karp LC, Gaiennie J, Yang H, Targan SR. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut*. 2000;47(4):487-496.
50. Walker LJ, Aldhous MC, Drummond HE, Smith BR, Nimmo ER, Arnott ID, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in Crohn's disease are associated with disease severity but not NOD2/CARD15 mutations. *Clin Exp Immunol*. 2004;135(3):490-496.
51. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, Picornell Y, Nebel J, Wrobel I, et al. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(10):1105-1111.
52. Parkes M, Noor NM, Dowling F, Leung H, Bond S, Whitehead L, et al. PRredicting Outcomes For Crohn's disease using a molecular biomarker (PROFILE): protocol for a multicentre, randomised, biomarker-stratified trial. *BMJ Open*. 2018;8(12):e026767.
53. West NR, Hegazy AN, Owens BMJ, Bullers SJ, Linggi B, Buonocore S, et al. Oncostatin M drives intestinal inflammation and predicts response to tumor necrosis factor-neutralizing therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Med*. 2017;23(5):579-589.
54. Martin JC, Chang C, Boschetti G, Ungaro R, Giri M, Grout JA, et al. Single-cell analysis of Crohn's Disease lesions identifies a pathogenic cellular module associated with resistance to anti-TNF therapy. *Cell*. 2019;178(6):1493-1508.e1420.
55. Nayar S, Morrison JK, Giri M, Gettler K, Chuang LS, Walker LA, et al. A myeloid-stromal niche and gp130 rescue in NOD2-driven Crohn's disease. *Nature*. 2021;593(7858):275-281.
56. Štambuk J, Vučković F, Habazin S, Hanić M, Novokmet M, Nikolaus S, et al. Distinct longitudinal changes in immunoglobulin G N-glycosylation associate with therapy response in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15).
57. Meserve J, Dulai P. Predicting response to vedolizumab in inflammatory bowel disease. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:76.
58. Kim EM, Randall C, Betancourt R, Keene S, Lilly A, Fowler M, et al. Mucosal eosinophilia is an independent predictor of vedolizumab efficacy in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(8):1232-1238.
59. Battat R, Dulai PS, Vande Casteele N, Evans E, Hester KD, Webster E, et al. Biomarkers are associated with clinical and endoscopic outcomes with vedolizumab treatment in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(2):410-420.
60. Ananthakrishnan AN, Luo C, Yajnik V, Khalili H, Garber JJ, Stevens BW, et al. Gut microbiome function predicts response to anti-integrin biologic therapy in inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe*. 2017;21(5):603-610.e603.
61. Lee JW, Plichta D, Hogstrom L, Borren NZ, Lau H, Gregory SM, Tan W, Khalili H, Clish C, Vlamakis H, Xavier RJ. Multi-omics reveal microbial determinants impacting responses to biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Cell host & microbe*. 2021 Aug 11;29(8):1294-304.
62. World Health Organization. Biomarkers and risk assessment: concepts and principles. *Environmental health criteria* 155. Geneva: World Health Organization; 1993.
63. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Leach S, Gorelik A, Liew D, Prideaux L, Lawrence IC. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology*. 2015 May 1;148(5):938-47.
64. Boschetti G, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip G, Cotte E, Passot G, Francois Y, Drai J, Del Tedesco E, Bouhnik Y. Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology* ACG. 2015 Jun 1;110(6):865-72.
65. Baillet P, Cadiot G, Goutte M, Goutorbe F, Brixi H, Hoeffel C, Allimant C, Raymond M, Oubritin-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 2;24(5):641.
66. Jung ES, Lee SP, Kae SH, Kim JH, Kim HS, Jang HJ. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin for the detection of small bowel Crohn's disease through capsule endoscopy: an updated meta-analysis and systematic review. *Gut and Liver*. 2021 Sep 9;15(5):732.

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 3
2023