

**VOL. 2
NUMÉRO 3
2024**

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

CANADIAN IBD TODAY

Connaissances cliniques, perspectives
et prise en charge de la maladie

MODULATEURS DE S1PR DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA COLITE ULCÉREUSE : CONSIDÉRATIONS POUR LA PRATIQUE

Aaron Hass, M.D.
Laetitia Amar, M.D.
Robert Battat, M.D., FRCPC

LES DERNIÈRES AVANCÉES DANS LES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES COMPLÉMENTAIRES ET PARALLÈLES POUR LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

Jason Chambers, M.D.
Adam V. Weizman, M.D., M.Sc., FRCPC

PRISE EN CHARGE DE L'ANÉMIE DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

Chris Sheasgreen, M.D., FRCPC

LA SURVEILLANCE NON EFFRACTIVE PEUT-ELLE REMPLACER L'ILÉOCOLOSOPIE LORS D'UNE RÉCIDIVE POSTOPÉATOIRE DE LA MALADIE DE CROHN?

Shreya B. Kishore, M.D.
Sally Lawrence, MBChB, FRCPC, FRCPC

UNE REVUE DE LA TRANSITION ENTRE LES SOINS PÉDIATRIQUES ET LES SOINS AUX ADULTES DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

Natasha Bollegala, Hon BSc, M.D., M.Sc., FRCPC

SOMMAIRE

6

MODULATEURS DE S1PR DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA COLITE ULCÉREUSE : CONSIDÉRATIONS POUR LA PRATIQUE

Aaron Hass, M.D.
Laetitia Amar, M.D.
Robert Battat, M.D., FRCPC

15

LES DERNIÈRES AVANCÉES DANS LES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES COMPLÉMENTAIRES ET PARALLÈLES POUR LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

Jason Chambers, M.D.
Adam V. Weizman, M.D., M.Sc., FRCPC

22

PRISE EN CHARGE DE L'ANÉMIE DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

Chris Sheasgreen, M.D., FRCPC

30

LA SURVEILLANCE NON EFFRACTIVE PEUT-ELLE REMPLACER L'ILÉOCOLOSCOPIE LORS D'UNE RÉCIDIVE POSTOPÉRATOIRE DE LA MALADIE DE CROHN?

Shreya B. Kishore, M.D.
Sally Lawrence, MBChB, FRCPCH, FRCPC

38

UNE REVUE DE LA TRANSITION ENTRE LES SOINS PÉDIATRIQUES ET LES SOINS AUX ADULTES DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

Natasha Bollegala, Hon BSc, M.D., M.Sc., FRCPC

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

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

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

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

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

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

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

COMITÉ DE RÉDACTION



TALAT BESSISSOW, MDCM, M.Sc., FRCPC

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

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

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

Rédacteur adjoint, Journal of the Canadian Association of Gastroenterology



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

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

Rédactrice adjointe, Alimentary Pharmacology and Therapeutics

Directrice, Future Leaders in IBD



JEFFREY MCCURDY, M.D., PhD, FRCPC

Professeur adjoint de médecine, Université d'Ottawa

Chercheur Clinicien, Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa

Membre du centre d'excellence des Maladies inflammatoires de l'intestin de l'Hôpital d'Ottawa



REMO PANACCIONE, M.D., FRCPC

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

Doyen adjoint, Admissions MD, Université de Calgary

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

La MC, ce n'est pas mon choix. Ne plus répondre aux immunomodulateurs, ce n'est pas mon choix non plus. Mais avec l'aide de mon médecin, je **peux** choisir mon prochain traitement*.



La CU, ce n'est pas mon choix. Une réponse médiocre aux traitements conventionnels, ce n'est pas mon choix non plus. Mais avec l'aide de mon médecin, je **peux** choisir mon prochain traitement*.



Discutez avec vos patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn de la possibilité de **CHOISIR ENTYVIO®**

ENTYVIO® (vedolizumab) est indiqué pour :

Colite ulcéreuse : Le traitement des patients adultes atteints de colite ulcéreuse active modérée à grave qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement standard ou à l'infliximab (un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha [TNF α])¹.

Maladie de Crohn : Le traitement des patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à grave qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux immunomodulateurs ou à un inhibiteur du TNF α ; ou qui ont présenté une réponse inadéquate, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes¹.

MC = maladie de Crohn; CU = colite ulcéreuse.

* Patient fictif, à des fins d'illustration seulement.
Peu ne pas être représentatif de la population générale.

 **Entyvio**[®]
vedolizumab



Le SEUL agent biologique anti-inflammatoire sélectif de l'intestin indiqué pour le traitement de la CU et de la MC au Canada^{1,2*}.

Veillez consulter la monographie à l'adresse www.takeda.com/fr-ca/ENTYVIOmp pour des renseignements importants relatifs aux :

- contre-indications, y compris en cas d'infection active grave ou d'infection opportuniste;
- mises en garde et précautions suivantes : réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité; risque accru d'infections ou d'infections opportunistes; risque de leucoencéphalopathie multifocale évolutive (LME); prudence en cas d'utilisation chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par des agents biologiques autres que l'infliximab; recommandations en défaveur de l'administration concomitante d'ENTYVIO® avec des immunosuppresseurs biologiques et à son utilisation chez les patients présentant un ictère ou d'autres signes ou symptômes manifestes d'une lésion hépatique importante; recommandations liées à l'administration concomitante d'ENTYVIO® avec des vaccins vivants; utilisation d'une contraception adéquate chez les femmes en âge de procréer; et prudence en cas d'utilisation chez des femmes qui allaitent;
- les conditions d'utilisation clinique, les effets indésirables, les interactions, et la posologie et l'administration.

Vous pouvez aussi obtenir la monographie de produit en appelant au 1-800-268-2772.

* La signification clinique comparative n'a pas été établie.

Références :

1. Monographie d'ENTYVIO®. Takeda Canada Inc. 17 novembre 2023. 2. Données internes. Takeda Canada Inc. 25 juillet 2023.



ENTYVIO® est une marque déposée de Millennium Pharmaceuticals, Inc. TAKEDA^{MD} et le logo TAKEDA^{MD} sont des marques déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.
© 2024 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Tous droits réservés.
PRMCDA/CA/ENTY/0048F



AARON HASS, M.D.



Le Dr Aaron Hass effectue une première année de recherche en gastro-entérologie à l'Université de Montréal. Il est titulaire d'une maîtrise en sciences médicales fondamentales de l'Université Saint-Georges de Grenade. Il a achevé ses études de médecine et accompli sa résidence en médecine interne à l'Université McGill. Il s'intéresse tout particulièrement aux maladies inflammatoires de l'intestin.

Affiliations de l'auteur : Division de gastro-entérologie, département de médecine, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Canada.

LAETITIA AMAR, M.D.



La Dre Amar effectue une première année de recherche en gastro-entérologie à l'Université de Montréal. Elle a achevé ses études de médecine à l'Université McGill en 2021 et sa résidence en médecine interne à l'Université de Montréal en 2024.

Affiliations de l'auteur : Division de gastro-entérologie, département de médecine, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Canada.

ROBERT BATTAT, M.D., FRCPC



Le Dr Robert Battat en maladies inflammatoires de l'intestin, spécialisé dans la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Il occupe un poste de médecin traitant et de scientifique au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Le Dr Battat a commencé sa carrière en tant que clinicien-chercheur à l'école Weill Cornell Medicine et est aujourd'hui directeur du Centre d'excellence clinique et de recherche translationnelle sur les maladies inflammatoires de l'intestin (CETRI) au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), au Québec, Canada. Le Dr Battat a obtenu son diplôme de médecine et accompli son programme de résidence en médecine interne à l'Université McGill de Montréal, au Canada. Il a également bénéficié d'une bourse de recherche clinique en gastro-entérologie dans la même université. Il a ensuite obtenu une bourse de recherche clinique sur les maladies inflammatoires de l'intestin, octroyée par l'Université de Californie à San Diego et Roberts Clinical Trials (Alimentiv). Le Dr Battat s'intéresse particulièrement à l'approche multiomique de patients à haut risque atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin. Il a publié de nombreux articles scientifiques sur ce sujet, notamment des articles sur les effets métaboliques des acides biliaires sur le microbiome et sur la transcriptomique spatiale dans le contexte postopératoire de la maladie de Crohn, sur la surveillance thérapeutique des médicaments et les interactions pharmacocinétiques des médicaments biologiques, ainsi que sur la détermination des profils inflammatoires multiomiques dans la colite ulcéreuse grave en phase aiguë à l'aide de robustes données endoscopiques et histologiques. Le Dr Battat est examinateur pour plus de vingt revues scientifiques, membre de plusieurs comités de rédaction, notamment des lignes directrices de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) sur la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Il a donné des conférences sur les maladies inflammatoires de l'intestin à l'occasion de congrès nationaux et internationaux. Le Dr Battat est spécialiste de la conduite d'études cliniques et de la prise en charge de patients atteints de maladie de Crohn et de colite ulcéreuse, encore au stade précoce de la maladie ou ayant déjà reçu divers traitements ou subi plusieurs interventions chirurgicales.

Affiliations de l'auteur : Division de gastro-entérologie, département de médecine, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Canada.

MODULATEURS DE S1PR DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA COLITE ULCÉREUSE : CONSIDÉRATIONS POUR LA PRATIQUE

PRINCIPAUX POINTS À RETENIR :

- Les données étayent l'efficacité thérapeutique des modulateurs de S1PR pour la prise en charge des patients atteints de CU modérée à grave.
- Ce sont des traitements sûrs, non immunogènes, administrés une fois par jour par voie orale.
- Davantage d'études comparatives directes sont nécessaires pour donner une place optimale aux modulateurs de S1PR dans l'algorithme de traitement de la CU.

Introduction

Les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1PR) sont de nouveaux médicaments oraux à petites molécules qui offrent un profil unique par rapport à d'autres traitements avancés de la colite ulcéreuse (CU), notamment une administration par voie orale, des profils pharmacocinétiques linéaires, une immunogénicité réduite et de faibles coûts associés à la fabrication.¹

L'activation des récepteurs S1P couplés aux protéines G joue un rôle inflammatoire dans la CU en favorisant la migration des lymphocytes vers la circulation et la muqueuse colique à partir des organes lymphoïdes. Les modulateurs de S1PR induisent l'internalisation et la dégradation de ces récepteurs, ce qui diminue l'inflammation. L'ozanimod a été le premier modulateur de S1PR approuvé pour le traitement de la CU évolutive modérée à grave et il est également approuvé pour la sclérose en plaques. Plus récemment, un deuxième agent, l'étrasimod, a été approuvé pour la CU. L'étrasimod agit sur différents sous-types de S1PR afin d'éviter les effets vasculaires et cardiaques hors cible. Il n'est pas lié à un schéma d'augmentation graduelle de la dose lors de l'instauration. Il présente une demi-vie plus courte et une moindre propension aux interactions médicamenteuses. Cet article présente un résumé des études cliniques et des données en situation réelle. Il fournit également des conseils sur les utilisations cliniques des modulateurs de S1PR.

Mode d'action des modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate

Les S1PR sont des récepteurs couplés aux protéines G qui régulent la migration des cellules immunitaires. Parmi les cinq sous-types de S1PR, S1PR1 est le mieux adapté à la prise en charge de la CU. La sphingosine-1-phosphate (S1P) est une molécule de signalisation lipidique qui se lie à S1PR1 sur les lymphocytes et facilite la migration de ces cellules vers la circulation à partir des organes lymphoïdes. Comme

le montre la **Figure 1**, cela entraîne une migration excessive des lymphocytes dans la muqueuse intestinale.

L'ozanimod est un agoniste sélectif des récepteurs S1P1 et S1P5 qui favorise l'internalisation et la dégradation du récepteur S1P1. Par conséquent, il diminue la migration des lymphocytes T à partir des organes lymphoïdes et réduit les lymphocytes B et les lymphocytes T CCR7+ dans la circulation sanguine, ce qui diminue l'inflammation, l'infiltration des cellules mononucléaires et l'épaisseur de la muqueuse. Certains traitements immunosuppresseurs classiques et avancés agissent sur plusieurs types de cellules immunitaires et leurs fonctions. Les modulateurs de S1PR ciblent la migration des lymphocytes au lieu de leur fonction, et leur ciblage sélectif des cellules lymphocytaires réduit le risque de survenue de certaines toxicités et tumeurs malignes associées à d'autres traitements. La génération actuelle de modulateurs de S1PR est également associée à beaucoup moins d'effets indésirables systémiques par rapport aux générations précédentes. Le tableau 1 présente les divers sous-types de récepteurs S1P, leur emplacement et leurs fonctions.^{1,2}

L'étrasimod est un modulateur de S1PR qui active sélectivement S1PR1, S1PR4 et S1PR5, et n'a aucune activité sur S1PR2 ou S1PR3. L'absence d'activité sur S1PR2 permet de prévenir les effets indésirables vasculaires hors cible tels que la vasoconstriction. De plus, l'absence d'activité sur S1PR3 réduit les risques de bradycardie et d'hypertension, garantissant ainsi son innocuité sur le plan cardiovasculaire.³

Les modulateurs sélectifs de S1PR, tels que l'ozanimod et l'étrasimod, ciblent spécifiquement S1PR1 pour empêcher la migration des lymphocytes à partir des tissus lymphoïdes et leur infiltration dans la muqueuse intestinale. Cette activité diminue l'inflammation intestinale.² Contrairement aux traitements immunosuppresseurs à large spectre, les modulateurs de S1PR présentent un mode d'action ciblé, minimisant l'immunosuppression systémique tout en régulant efficacement l'inflammation localisée dans le tractus gastro-intestinal. Ils représentent donc une

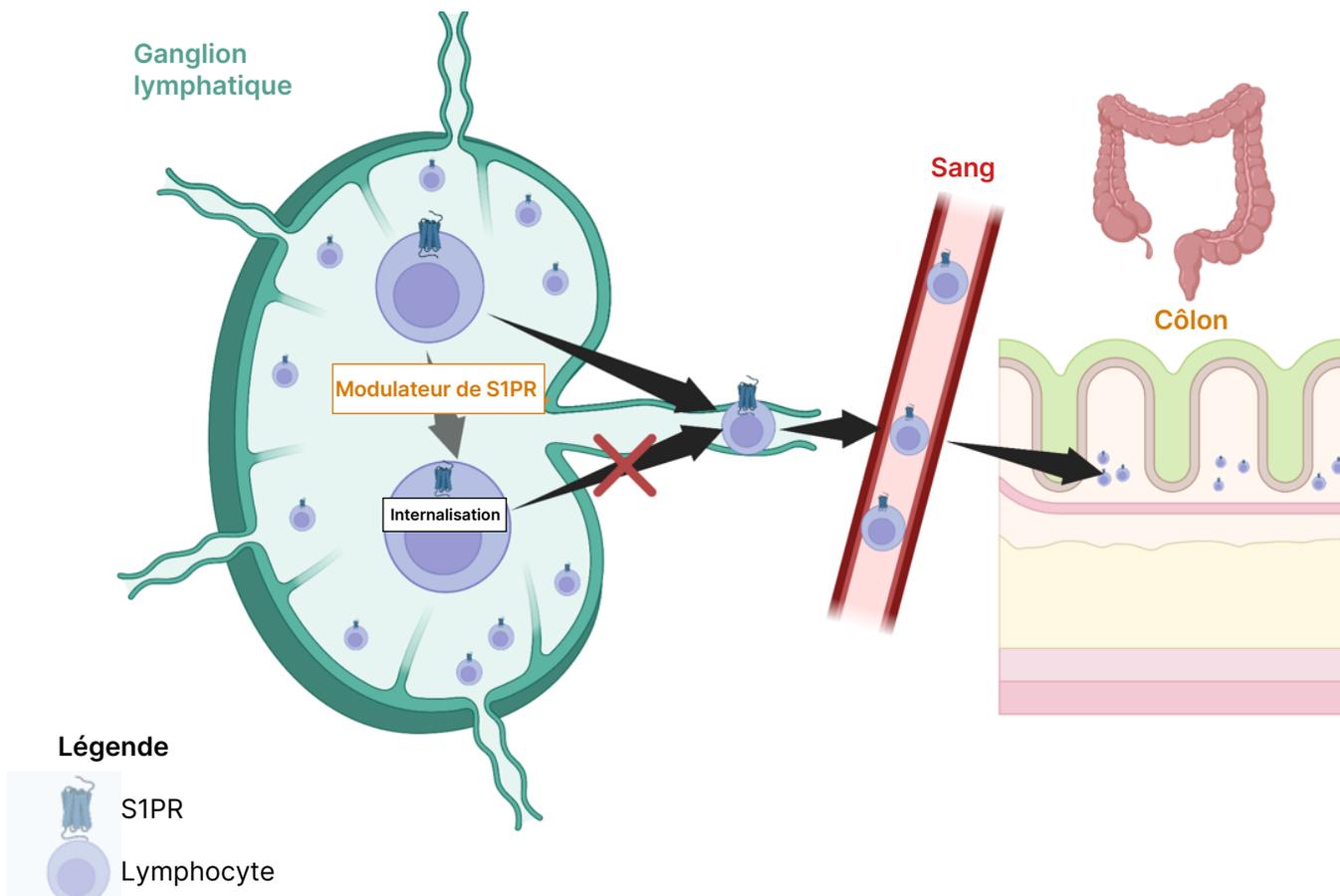


Figure 1 : Mode d'action des modulateurs de S1PR; d'après BioRender. Hass, A. (2024) BioRender.com/b88y627

option thérapeutique intéressante pour les patients atteints de CU modérée à grave, qui ont besoin d'une prise en charge prolongée de l'inflammation tout en limitant les effets indésirables systémiques.

Efficacité de l'ozanimod

Dans l'étude de phase II TOUCHSTONE, 197 adultes atteints de CU ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo ou l'ozanimod à 0,5 mg, ou encore l'ozanimod à 1 mg. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la rémission clinique, définie comme un score de Mayo égal ou inférieur à 2, sans aucun sous-score individuel supérieur à 1 à la huitième semaine.

À la semaine 8, 16 % des patients sous ozanimod à 1 mg ont obtenu une rémission clinique par rapport à 6 % des patients sous placebo ($P = 0,048$). De plus, 57 % des patients du groupe recevant la dose de 1 mg ont présenté une réponse clinique par rapport à 37 % du groupe sous placebo. Une cicatrisation de la muqueuse a été observée chez 34 % des patients sous ozanimod à 1 mg par rapport à 12 % du groupe sous placebo ($P = 0,002$).^{4,5}

Dans l'étude de phase III True North, le critère d'évaluation principal de rémission clinique a été évalué à la semaine 10 en ce qui concerne la période d'induction et à la semaine 52 pour la période d'entretien. La rémission clinique a été définie à l'aide du score de Mayo

à trois composantes (sous-score de saignement rectal de 0, sous-score de fréquence des selles ≤ 1 , avec une diminution d'au moins 1 point par rapport à la valeur initiale, et sous-score d'endoscopie ≤ 1). À 10 semaines, une rémission a été obtenue chez 18,4 % des patients sous ozanimod par rapport à 6 % du groupe sous placebo ($P < 0,0001$). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la réponse clinique (selon le sous-score de Mayo à trois composantes), l'amélioration endoscopique (sous-score endoscopique ≤ 1 sans friabilité) et la cicatrisation de la muqueuse (amélioration endoscopique et rémission histologique avec un score endoscopique de la muqueuse ≤ 1 et un score de Geboes $< 2,0$). Tous les critères d'évaluation secondaires ont présenté une amélioration significative dans le groupe sous ozanimod. L'étude True North a également montré une efficacité soutenue au fil du temps, 37 % des patients sous ozanimod étant en rémission clinique à la semaine 52 par rapport à 18,5 % des patients du groupe sous placebo ($P < 0,0001$). Cette rémission s'est accompagnée d'améliorations significatives des principaux critères d'évaluation secondaires, comme l'amélioration endoscopique dans le groupe sous ozanimod par rapport au placebo (45,7 % p/r à 26,4 %; $P < 0,001$) et la rémission clinique sans prise de corticostéroïdes (31,7 % p/r à 16,7 %; $P < 0,001$).^{4,6}

Sous-type de récepteur S1P	Emplacements principaux	Fonctions
S1PR1	Cellules immunitaires, cellules endothéliales, système nerveux	Régule la migration des lymphocytes à partir des ganglions lymphatiques, la stabilité vasculaire et l'intégrité de la barrière des cellules endothéliales. Intervient dans la migration des cellules immunitaires.
S1PR2	Cerveau, cellules endothéliales, cellules des muscles lisses	Module le tonus vasculaire et la perméabilité endothéliale; influe sur les fonctions cérébrales et cardiovasculaires. Intervient dans les réponses inflammatoires.
S1PR3	Cellules immunitaires, cœur, poumons, reins, cellules des muscles lisses vasculaires	Intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires, la régulation du rythme cardiaque et le tonus vasculaire. Expression plus importante dans les organes participant à la régulation hémodynamique.
S1PR4	Cellules immunitaires, en particulier dans les tissus lymphoïdes	Présent principalement dans les cellules immunitaires telles que les lymphocytes T et B. Intervient dans la régulation immunitaire et la modulation des réponses inflammatoires.
S1PR5	Système nerveux central (SNC), en particulier les oligodendrocytes; un certain niveau d'expression dans la rate et les cellules tueuses (NK) naturelles	Important dans le développement neuronal, en particulier dans la myélinisation; intervient dans la survie et la fonction des oligodendrocytes. Intervient également dans les réponses immunitaires.

Tableau 1 : Emplacement cellulaire des divers sous-types de S1PR et fonctions de récepteur; d'après Aaron Hass, M.D., Laetitia Amar, M.D., Robert Battat, M.D., FRCPC

Efficacité de l'étrasimod

L'étude de phase II OASIS, d'une durée de 12 semaines, a évalué l'efficacité de 2 mg d'étrasimod chez 156 patients atteints de CU modérée à grave. Le critère d'évaluation principal, qui comprenait l'amélioration des scores de Mayo (fréquence des selles, saignement rectal et aspect endoscopique), a été atteint, de même que l'amélioration endoscopique.⁷ Dans le cadre d'une phase de prolongation ouverte de 52 semaines de cette étude, l'administration de 2 mg d'étrasimod a permis d'atteindre un taux de réponse clinique de 64 %, un taux de rémission clinique de 33 % et un taux d'amélioration endoscopique de 43 %. Ces résultats englobaient des patients qui avaient reçu un placebo au cours de l'étude principale de 12 semaines. Ces bienfaits se sont maintenus chez de nombreux patients ayant obtenu une réponse clinique à 12 semaines, tandis que 22 % de l'ensemble des patients ont obtenu une rémission sans prise de stéroïdes.⁸

Cette étude a été suivie de deux études de phase III à double insu : ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12. Les principaux critères d'évaluation d'ELEVATE UC 52 étaient la rémission clinique aux semaines 12 et 52. Cette étude a utilisé un schéma thérapeutique continu, comprenant une période d'induction de 12 semaines suivie d'une phase d'entretien de 40 semaines sans nouvelle répartition aléatoire des répondants au traitement d'induction. Au cours de la période d'induction de l'étude ELEVATE 52, le taux de rémission clinique était de 27,0 % sous étrasimod p/r à 7 % sous placebo ($p < 0,0001$). À la semaine 52, le taux de rémission était de 32 % sous étrasimod p/r à 7 % sous placebo ($p < 0,0001$). Les critères d'évaluation secondaires ont également été atteints aux semaines 12 et 52. À 52 semaines, le traitement par étrasimod a permis une rémission symptomatique (24,9 % de plus que le placebo; $p < 0,0001$), une amélioration endoscopique, avec un sous-score endoscopique ≤ 1 (26,7 % de plus que le placebo; $p < 0,0001$), et une cicatrisation de la muqueuse accompagnée d'une rémission histologique (18,4 % de plus que le placebo;

Tests initiaux

- Formule sanguine complète, y compris la numération lymphocytaire
- Analyse des enzymes hépatiques et de la fonction hépatique (il est prudent de réaliser des sérologies de l'hépatite)
- Sérologie du virus varicelle-zona en l'absence d'antécédents de varicelle ou de vaccination par le vaccin contre la varicelle
- Dépistage de la tuberculose latente dans les populations à haut risque
- Examen ophtalmologique (du fond d'œil, y compris de la macula) en cas d'antécédents de diabète, d'uvéïte ou d'œdème maculaire
- Électrocardiogramme
- Test de grossesse recommandé chez les femmes en âge de procréer
- Examen de la peau (au début ou peu après l'instauration du traitement)

Surveillance au cours du traitement

- Surveillance régulière de la tension artérielle pendant le traitement
- Formule sanguine complète et numération lymphocytaire périodiques (souvent tous les trois mois avec les tests hépatiques) et après l'arrêt du traitement (à trois mois pour l'ozanimod et à cinq semaines pour l'étrasimod)
- Taux de transaminases hépatiques et de bilirubine à 1, 3, 6, 9 et 12 mois après le début du traitement, puis périodiquement
- Examen ophtalmologique : surveillance des symptômes d'œdème maculaire et des modifications de la vision. Examens ophtalmologiques réguliers en cas d'antécédents de diabète, d'uvéïte ou d'œdème maculaire
- Évaluation régulière des infections pendant le traitement et après l'arrêt du traitement (jusqu'à trois mois pour l'ozanimod, jusqu'à cinq semaines pour l'étrasimod)
- Test de la fonction pulmonaire (spirométrie) si cliniquement indiqué (par exemple, dyspnée)

Contre-indications (Canada et États-Unis)

- Infarctus du myocarde, angine de poitrine instable, AVC, accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque décompensée nécessitant une hospitalisation ou insuffisance cardiaque de classe III ou IV au cours des six derniers mois
- Bloc AV de type Mobitz II du deuxième ou du troisième degré, syndrome du sinus malade ou bloc sino-auriculaire, sauf si le patient est porteur d'un stimulateur cardiaque fonctionnel
- Utilisation concomitante d'un inhibiteur de la MAO (par exemple, sélégiline) avec l'ozanimod
- Il existe quelques interactions médicamenteuses notables qui peuvent être mentionnées dans la monographie ou dans une base de données d'interactions médicamenteuses

Contre-indications supplémentaires selon la monographie canadienne

- Hypersensibilité à l'ozanimod ou à l'un des composants de la formulation
- Patients présentant un risque accru d'infection opportuniste, dont les patients immunodéprimés en raison d'autres traitements (par exemple, traitements immunomodulateurs et greffe médullaire) ou d'une maladie (par exemple, syndrome d'immunodéficience)
- Infections évolutives graves, y compris les infections bactériennes, fongiques ou virales chroniques (par exemple, hépatite ou tuberculose), jusqu'à disparition de l'infection
- Tumeur maligne évolutive connue (à l'exception du carcinome basocellulaire)
- Grossesse et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace

Quelques considérations d'ordre pratique

- Il existe un schéma d'augmentation progressive de la dose pour l'ozanimod, mais pas pour l'étrasimod.
- La patiente est-elle enceinte ou envisage-t-elle de l'être?
- Le patient présente-t-il une infection ou une tumeur maligne évolutive?
- Le patient prend-il d'autres traitements immunosuppresseurs?
- Le patient prend-il des médicaments susceptibles de diminuer la conduction du nœud AV? S'il présente un rythme sinusal normal et prend une dose stable de bêta-bloquant, l'utilisation de l'étrasimod est considérée comme sûre. Sinon, il convient de demander l'opinion d'un spécialiste en cardiologie.
- Le patient prend-il des médicaments susceptibles d'interagir avec les modulateurs de S1PR? Outre les inhibiteurs de la MAO-B (ozanimod), il existe quelques interactions médicamenteuses importantes liées aux effets sur certaines enzymes CYP; il y a lieu de consulter une base de données d'interactions médicamenteuses ou la monographie pour obtenir plus d'informations.
- L'ECG de référence est-il normal? Si l'ECG de référence est normal, sans maladie ou symptôme cardiaque connu ou nouveau, aucun autre ECG n'est nécessaire.

Tableau 2 : Tests initiaux, surveillance, contre-indications et considérations d'ordre pratique pour l'utilisation du modulateur de S1PR;¹⁵ d'après Aaron Hass, M.D., Laetitia Amar, M.D., Robert Battat, M.D., FRCPC

Abréviations : AV : auriculo-ventriculaire; ECG : électrocardiogramme; MAO : monoamine-oxydase; VZV : virus varicelle-zona.

$p < 0,0001$). Certains patients sous étrasimod ont présenté une rémission sans prise de stéroïdes à 12 semaines (32 % sous étrasimod p/r à 7 % sous placebo; $p < 0,0001$) et une rémission durable (18 % sous étrasimod p/r à 2 % sous placebo; $p < 0,0001$). L'étude ELEVATE UC 12 a duré moins longtemps et a pris fin au bout de 12 semaines. Elle a également produit des résultats positifs, notamment un taux de rémission clinique de 25 % sous étrasimod p/r à 15 % sous placebo.⁹

Qu'en est-il des facteurs prédictifs de l'efficacité?

Les modulateurs de S1PR peuvent inhiber la migration des lymphocytes alors que les produits biologiques peuvent bloquer des cytokines pro-inflammatoires spécifiques. Cependant, aucune corrélation claire n'a été établie à ce jour entre l'efficacité thérapeutique et la numération lymphocytaire. Il n'existe actuellement aucun facteur prédictif de la réponse au traitement, bien que des analyses par immunophénotypage des sous-types cellulaires pourraient être une voie intéressante à explorer.¹⁰ Dans une étude sur la maladie de Crohn, l'ozanimod a réduit les taux de tous les sous-ensembles de lymphocytes B et de la plupart des sous-ensembles de lymphocytes T, mais pas des monocytes ou des cellules tueuses naturelles. Cette étude a également suggéré que les taux de lymphocytes B à mémoire non commutée pourraient servir de biomarqueurs de la réponse, étant donné leur association positive avec les critères d'évaluation cliniques, endoscopiques et histologiques utilisés pour la maladie de Crohn.¹¹

Profils d'innocuité et considérations

Bien qu'il n'existe aucune comparaison directe, les profils d'innocuité de l'ozanimod et de l'étrasimod semblent comparables. Au cours de l'étude de phase III True North, les effets indésirables apparus sous traitement (EIAT) par ozanimod ont été similaires à ceux du placebo pendant la phase d'induction, mais plus fréquents dans la phase d'entretien par rapport au placebo (49,1 % p/r à 36,6 %). Peu d'effets graves ont entraîné l'arrêt du traitement (1,3 % à 3,8 %). Dans la phase de prolongation ouverte de trois ans de True North, la cause la plus fréquente d'EIAT ayant entraîné l'arrêt du traitement était le zona (1,5 %).⁶⁻¹² Dans la phase de prolongation ouverte de l'étude de phase II TOUCHSTONE, les EIAT étaient similaires dans les groupes sous ozanimod et sous placebo. Les EIAT graves les plus fréquemment signalés étaient une exacerbation de la CU (3,5 %), une anémie (1,2 %) et un AVC ischémique (1,2 %).¹³

Le profil d'innocuité de l'étrasimod a été évalué dans la phase de prolongation de l'étude de phase II OASIS avec une dose de 2 mg. Les EIAT les plus fréquents ont été une aggravation de la CU (19 %) et une anémie (11 %). Sur 112 patients, 14 ont présenté des effets

indésirables graves et dix ont arrêté le traitement (huit en raison d'une aggravation de la CU).⁸ Dans l'étude ELEVATE UC 52, 71 % des patients ont présenté des EIAT sous étrasimod par rapport à 56 % sous placebo, tandis que dans l'étude ELEVATE UC 12, plus courte, les taux d'effets indésirables étaient similaires (47 % sous étrasimod p/r à 47 % sous placebo). Le taux d'effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement était similaire dans l'étude de 52 semaines (4 % sous étrasimod p/r à 5 % sous placebo) et dans l'étude de 12 semaines (5 % sous étrasimod p/r à 1 % sous placebo). Les effets indésirables graves ont été rares et comparables au placebo.⁹ Contrairement à l'ozanimod, l'étrasimod ne nécessite pas de titration de la dose.

Les infections sans gravité sous ozanimod ont été plus fréquentes dans la phase d'entretien de True North, à raison d'un taux de 22,2 % par rapport à 10,1 % sous placebo, tandis qu'un taux de 45,8 % a été observé sous ozanimod au cours de la phase de prolongation. Dans l'étude principale True North, le taux global d'infections graves sous ozanimod était $\leq 1,6$ %. Dans les études ELEVATE UC, les taux d'infections graves et non graves sous étrasimod étaient chacun ≤ 1 %. Les patients sous ozanimod ont présenté une diminution de 54 % du nombre moyen absolu de lymphocytes à 10 semaines par rapport au début de l'étude, tandis que les patients sous étrasimod présentaient une diminution d'environ 50 % à la semaine 12. Aucun patient sous ozanimod ayant souffert d'une infection grave ou opportuniste n'a présenté une numération lymphocytaire inférieure à 200 cellules/mm.³ Au cours de l'induction sous ozanimod, une bradycardie asymptomatique a été observée chez 0,6 % des patients, et aucun patient n'a présenté un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré, ce qui a probablement été amenuisé par le schéma d'augmentation progressive de la dose sur sept jours utilisé dans l'étude. Dans les deux études ELEVATE, les patients sous étrasimod ont présenté un taux ≤ 1 % de bradycardie, dont deux événements symptomatiques et spontanément résolutifs ont entraîné l'arrêt du traitement. Aucun schéma d'augmentation progressive de la dose n'a été utilisé dans le cadre de l'instauration du traitement par étrasimod. Moins de 0,4 % des patients sous ozanimod ont présenté un œdème maculaire qui s'est amélioré avec l'arrêt du traitement. En ce qui concerne l'étrasimod, les taux étaient < 1 %, avec un arrêt du traitement. Les élévations asymptomatiques des enzymes hépatiques ont été plus fréquentes sous ozanimod et étrasimod qu'avec le placebo. Ces élévations ont rarement entraîné l'arrêt du traitement (< 1 %), et aucun patient ne répondait aux critères de la loi de Hy concernant des lésions hépatiques induites par les médicaments.^{6,9}

Il existe un risque d'interactions médicamenteuses lors de l'utilisation d'un modulateur de S1PR. Il a été démontré que l'ozanimod inhibe l'enzyme monoamine oxydase B (MAO-B) *in vitro*. L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs de la MAO-B n'est donc pas recommandée en raison du risque d'apparition d'un

syndrome sérotoninergique et d'une crise hypertensive. Étant donné les effets des modulateurs de S1PR sur certaines enzymes de type cytochrome P450 (CYP450), il est actuellement recommandé d'éviter la co-administration de ces agents avec des médicaments tels que le gemfibrozil et la rifampicine. Cela étant dit, des études in vitro semblent indiquer que l'étrasimod à 2 mg a probablement une incidence moindre sur les enzymes CYP450 par rapport à l'ozanimod. Il existe peu de données sur l'innocuité des S1PR lors de l'utilisation d'antiarythmiques et de bêta-bloquants. Il est prudent de demander l'opinion d'un cardiologue dans de tels cas en raison des effets additifs sur la fréquence cardiaque. Toutefois, l'utilisation de l'étrasimod chez les patients recevant des doses stables de bêta-bloquants est considérée comme une pratique sûre.¹⁴ Alors que l'étrasimod inchangé a une demi-vie d'environ 30 heures et est le principal composant circulant dans le plasma, l'ozanimod a deux métabolites actifs majeurs dans la circulation, dont chacun présente une demi-vie moyenne plus longue d'environ 10 jours. L'ozanimod a donc une période d'élimination pouvant aller jusqu'à trois mois. Le tableau 2 fournit des détails sur les tests préalables à l'instauration des modulateurs de S1PR, la surveillance sous traitement et quelques considérations supplémentaires dont il faut tenir compte dans la pratique.

Perspectives futures des modulateurs de S1PR

Les modulateurs de S1PR offrent de nouvelles options de traitement pour les patients atteints de CU. Ils constituent à présent l'une des deux classes de traitements oraux avancés et peuvent permettre des taux plus faibles de perte de réponse parmi les répondeurs en raison de l'absence d'immunogénicité. Les modulateurs de S1PR peuvent réduire le risque d'infection et ne font pas l'objet de mises en garde en encadré noir concernant les infections, les tumeurs malignes ou la thrombo-embolie veineuse, contrairement aux inhibiteurs de Janus kinase.¹⁶ Par ailleurs, les études évaluant l'étrasimod incluaient des patients atteints de proctite ulcéreuse isolée et ont démontré l'efficacité, alors que ces patients étaient généralement exclus d'autres études sur la CU.¹⁷

Des études comparatives directes et des analyses du rapport coût-efficacité entre différents modulateurs de S1PR, agents biologiques et petites molécules sont nécessaires pour nous permettre de modifier nos normes de soins actuelles. Un examen systématique et une méta-analyse de Lasa et al. ont montré que l'ozanimod avait une efficacité comparable à celle d'autres petites molécules et produits biologiques dans le traitement de la CU.¹⁸ Un autre examen systématique de Solitano et al. a évalué des traitements oraux à petites molécules, et les modulateurs de S1PR se sont avérés efficaces sur le plan des paramètres cliniques, endoscopiques et histologiques (bien que l'étrasimod n'ait pas permis une rémission histologique).¹⁹

Alors que davantage d'études comparatives directes seraient avantageuses pour donner une place optimale aux S1PR dans nos algorithmes de traitement de la CU, ces traitements restent des modulateurs importants du système immunitaire qui disposent de données prometteuses et sont déjà utilisés dans la pratique clinique à cette fin. Les problèmes cardiaques sont rares et surviennent généralement dans les heures qui suivent le traitement. Par conséquent, un ECG dont le résultat est normal avant le traitement devrait être suffisant chez les patients ne présentant pas de maladie de la conduction cardiaque, d'antécédents d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus du myocarde. Aucune autre surveillance cardiaque n'est nécessaire, à moins que des changements cliniques ou un événement cardiaque ne surviennent après le traitement. Alors que la lymphopénie est un effet pharmacodynamique reflétant la modulation de S1PR, elle n'est pas associée à un risque accru d'infections et son lien avec l'efficacité du médicament n'a pas été démontré. Enfin, il existe de nombreuses voies à explorer en ce qui concerne l'utilisation des modulateurs de S1PR. D'après les données disponibles et l'expérience clinique, nous pensons que les modulateurs de S1PR devraient être évalués à l'avenir en tant que traitement d'appoint pour les patients atteints de CU à activité modérée et chez qui la mésalazine n'a pas permis une amélioration. L'association de modulateurs de S1PR avec des produits biologiques pourrait représenter un futur domaine dont l'exploration est prometteuse pour le traitement de la CU.²⁰

Conclusion

Les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate sont des traitements oraux sûrs, efficaces et bien tolérés pour la CU modérée à grave. Grâce à leur nouveau mode d'action, ils pourraient compléter les traitements existants. Ils présentent l'avantage d'être administrés quotidiennement par voie orale, d'agir rapidement, d'être non-immunogènes et de ne poser qu'un faible risque d'infection. Le traitement par ces agents est généralement facile à instaurer et ne nécessite que quelques tests préalables. Les données probantes récentes sur leur innocuité, leur efficacité et leur facilité d'utilisation sont convaincantes, ce qui permet à ces agents d'entrer en ligne de compte pour le traitement de première intention de patients atteints d'une maladie modérée à grave chez qui les traitements conventionnels ont échoué.

Coordonnées :

Robert Battat, M.D., FRCPC
Courriel : robert.battat@umontreal.ca

Divulgence de renseignements financiers :

A. H. : aucune déclaration

L. A. : aucune déclaration

R. B. : confèrencier/consultant/modérateur : Bristol Myers Squibb, Janssen, AbbVie, Takeda, Ferring, Celltrion, Pfizer; **Conseils consultatifs :** Celltrion, AbbVie, Takeda, Merck, Pfizer, Lilly, Janssen, Bristol Myers Squibb.

Références :

1. Tourkochristou E, Mouzaki A, Triantos C. Unveiling the biological role of sphingosine-1-phosphate receptor modulators in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2023;29(1):110-125. doi:10.3748/wjg.v29.i1.110
2. Scott FL, Clemons B, Brooks J, Brahmachary E, Powell R, Dedman H, et al. Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. *Br J Pharmacol.* 2016;173(11):1778-1792. doi:10.1111/bph.13476
3. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G. Safety and efficacy of etrasimod in ulcerative colitis: a randomized trial. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2225-2236.
4. Choden T, Cohen NA, Rubin DT. Sphingosine-1 phosphate receptor modulators: the next wave of oral therapies in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2022;18(5):265-271.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, D'Haens G, Vermeire S, Hanauer SB, et al. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2016;374(18):1754-1762. doi:10.1056/NEJMoa1513248
6. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2021;385(14):1280-1291. doi:10.1056/NEJMoa2033617
7. Yarur AJ, Chiorean MV, Panés J, Jairath V, Zhang J, Rabbat CJ, et al. Achievement of clinical, endoscopic, and histological outcomes in patients with ulcerative colitis treated with etrasimod, and association with faecal calprotectin and c-reactive protein: results from the Phase 2 OASIS trial. *J Crohns Colitis.* 2024;18(6):885-894. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae007
8. Vermeire S, Chiorean M, Panés J, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Sands BE, et al. Long-term safety and efficacy of etrasimod for ulcerative colitis: results from the open-label extension of the OASIS study. *J Crohns Colitis.* 2021;15(6):950-959. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab016
9. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. [published correction appears in *Lancet.* 2023 Mar 25;401(10381):1000. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00586-X]. *Lancet.* 2023;401(10383):1159-1171. doi:10.1016/S0140-6736(23)00061-2
10. Atreya R, Neurath MF. The sphingosine-1-phosphate receptor agonist etrasimod in ulcerative colitis. *Lancet.* 2023;401(10383):1132-1133. doi:10.1016/S0140-6736(23)00228-3
11. Harris S, Feagan BG, Hanauer S, Vermeire S, Ghosh S, Yan J, et al. Ozanimod differentially impacts circulating lymphocyte subsets in patients with moderately to severely active crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2024;69(6):2044-2054. doi:10.1007/s10620-024-08391-z
12. Danese S, Panaccione R, Abreu MT, Rubin DT, Ghosh S, Dignass A, et al. Efficacy and safety of approximately 3 years of continuous ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis: interim analysis of the True North open-label extension. *J Crohns Colitis.* 2024;18(2):264-274. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad146
13. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer S, Vermeire S, Ghosh S, Liu WJ, et al. Long-Term efficacy and safety of ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis: results from the open-label extension of the Randomized, Phase 2 TOUCHSTONE study. *J Crohns Colitis.* 2021;15(7):1120-1129. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab012
14. Vieujean S, Peyrin-Biroulet L. Pharmacokinetics of S1P receptor modulators in the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2024;20(9):881-892. doi:10.1080/17425252.2024.2402931
15. Sands BE, Schreiber S, Blumenstein I, Chiorean MV, Ungaro RC, Rubin DT. Clinician's guide to using ozanimod for the treatment of ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2023;17(12):2012-2025. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad112
16. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386(4):316-326. doi:10.1056/NEJMoa2109927
17. Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Sands BE, Panés J, Schreiber S, Reinisch W, et al. Efficacy and safety of etrasimod in patients with moderately to severely active isolated proctitis: results from the Phase 3 ELEVATE UC Clinical Programme. [published correction appears in *J Crohns Colitis.* 2024 Aug 14;18(8):1356. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae098]. *J Crohns Colitis.* 2024;18(8):1270-1282. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae038
18. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(2):161-170. doi:10.1016/S2468-1253(21)00377-0
19. Solitano V, Vuyyuru SK, MacDonald JK, Zayadi A, Parker CE, Narula N, et al. Efficacy and safety of advanced oral small molecules for inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2023;17(11):1800-1816. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad100
20. Battat R, Chang JT, Loftus EV, Jr., Sands BE. IBD matchmaking - rational combination therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024. doi:10.1016/j.cgh.2024.05.051



1 COMPRIMÉ
1 FOIS PAR JOUR*

EST MAINTENANT INDIQUÉ POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CROHN

**Le PREMIER et le SEUL inhibiteur de JAK indiqué
pour le traitement des adultes atteints de la maladie
de Crohn modérément à fortement évolutive^{1,2†}**

RINVOQ (upadacitinib) est indiqué pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive qui ont connu un échec thérapeutique antérieur, c.-à-d. qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante, qui ont cessé de répondre ou qui présentent une intolérance à au moins un traitement classique et (ou) un médicament biologique¹.

Veuillez consulter la monographie du produit au rinvoq.ca/mp pour connaître les renseignements sur les contre-indications, les mises en garde et précautions importantes, les effets secondaires, les interactions, la posologie et l'administration, ainsi que les conditions d'utilisation clinique. Vous pouvez également vous procurer la monographie du produit en téléphonant au 1 888 704 8271.

JAK: Janus kinase.

* Pour obtenir de plus amples renseignements sur la posologie et l'administration, veuillez consulter la monographie du produit.

† La portée clinique de ces données comparatives n'a pas été établie.

Références : 1. Corporation AbbVie. Monographie de RINVOQ. 2. Données internes (le premier et le seul), 28 septembre 2023.

abbvie

© 2023 AbbVie. Tous droits réservés.
RINVOQ et son identité graphique sont
des marques de commerce d'AbbVie
Biotechnology Ltd.
CA-RNQG-230076F / NO23



JASON CHAMBERS, M.D.



Le Dr Chambers effectue sa deuxième année postdoctorale de résidence en médecine interne à l'Université de Toronto. Il a obtenu son diplôme de docteur en médecine à l'Université Western en 2023. Dans le cadre de sa recherche, il s'intéresse surtout au domaine de la gastro-entérologie, et tout particulièrement aux MII.

Affiliations de l'auteur : Division de gastro-entérologie, hôpital Mont-Sinaï, département de médecine, Université de Toronto

ADAM V. WEIZMAN, M.D., M.SC., FRCPC



Le Dr Weizman est gastro-entérologue à l'hôpital Mount Sinai de Toronto (Ontario) et professeur agrégé de médecine à l'Université de Toronto. Il a obtenu son diplôme de docteur en médecine à l'Université du Manitoba. Ensuite, il a accompli un programme de résidence en médecine interne et bénéficié d'une bourse en gastro-entérologie à l'Université de Toronto. Il a bénéficié d'une bourse de recherche avancée sur les maladies inflammatoires de l'intestin au Cedars-Sinai Medical Center de Los Angeles, en Californie, et a obtenu une maîtrise (MSc) en amélioration de la qualité et de la sécurité des patients à l'Institute of Health Policy, Evaluation, and Management de l'Université de Toronto. Ses recherches portent principalement sur la qualité des soins de santé et les résultats en matière de santé, tout particulièrement dans le domaine des maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Le Dr Weizman est directeur médical du Centre pour les maladies inflammatoires de l'intestin de l'hôpital Mount Sinai, et responsable de la qualité et de la sécurité des patients au sein de la division de gastro-entérologie à l'hôpital Mount Sinai et à l'hôpital UHN (University Health Network).

Affiliations de l'auteur : Division de gastro-entérologie, hôpital Mount Sinai, département de médecine, Université de Toronto

PRINCIPAUX POINTS À RETENIR :

- Le recours aux médecines complémentaires et parallèles (MCP) est courant chez les personnes atteintes de maladies inflammatoires de l'intestin (MII).
- La plupart des lignes directrices consensuelles fondées sur des données probantes ne recommandent pas l'utilisation des MCP en pratique clinique, notamment la TMF, les probiotiques, le cannabis, la curcumine et les AGPI.
- Les dernières avancées de la recherche sur les MCP semblent indiquer un rôle potentiel de certaines formes de MCP, telles que les probiotiques, dans la prévention de la pouchite ou de la transplantation de microbiote fécal pour l'induction d'une rémission dans la colite ulcéreuse.
- Des recherches supplémentaires, en particulier des études contrôlées à répartition aléatoire bien conçues, sont nécessaires dans ce domaine avant de pouvoir appliquer les résultats au traitement clinique des MII.

LES DERNIÈRES AVANCÉES DANS LES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES COMPLÉMENTAIRES ET PARALLÈLES POUR LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

Introduction

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) sont des affections inflammatoires chroniques récurrentes-rémittentes du tractus gastro-intestinal (GI), qui regroupent principalement deux grandes catégories : la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU).¹ La pathogenèse des MII n'est pas entièrement comprise, mais on pense qu'elle est multifactorielle et met en cause des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques.² L'incidence des MII est en augmentation dans le monde entier, surtout dans les pays développés. Le Canada, en particulier, connaît l'un des taux de prévalence des MII les plus élevés au monde, et des données récentes indiquent que plus de 320 000 Canadiens sont atteints d'une MII, ce qui en fait un problème de santé publique important.^{3,4}

La nature chronique des MII, ainsi que la gravité de leurs symptômes et les effets indésirables parfois attribués à leur prise en charge (p. ex., immunosuppression, corticostéroïdes, complications chirurgicales) peuvent diminuer considérablement la qualité de vie des personnes affectées.⁵ De nombreux patients atteints de MII ont donc recours aux médecines complémentaires et parallèles (MCP) en raison de préoccupations relatives à l'innocuité des traitements classiques et du sentiment de mieux maîtriser leur maladie.⁶ Les MCP regroupent un large éventail de pratiques de soins de santé, telles que la phytothérapie, l'acupuncture, l'homéopathie, les transplantations de microbiote fécal et les probiotiques, qui ne sont généralement pas considérées comme faisant partie de la médecine occidentale traditionnelle.⁷ Les patients atteints de MII ont largement recours aux MCP, 21 à 60 % d'entre eux les utilisant actuellement ou les ayant utilisées dans le passé.⁶ Étant donné la propension des patients atteints de MII à recourir aux MCP et du manque de connaissance de nombreux professionnels de la santé sur les bienfaits et les répercussions négatives de ces pratiques, cet article vise à résumer les avancées récentes de la recherche clinique sur l'utilisation des MCP dans le cadre des MII.

Probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui peuvent être ingérés afin d'apporter un bienfait pour la santé de l'hôte. Ils représentent une cible intéressante pour le traitement des MII, car il a été démontré que les patients atteints de cette maladie ont un microbiote gastro-intestinal moins

diversifié ou moins altéré (dysbiose). Toutefois, la recherche sur la science et les implications cliniques des probiotiques dans le traitement des MII se poursuit.^{8,9} Les lignes directrices de pratique clinique formulées pour la MC en 2019 par l'Association canadienne de gastro-entérologie (ACG) invoquent à cette époque un manque de données probantes et recommandent donc fortement de ne pas utiliser de probiotiques pour induire ou maintenir une rémission symptomatique de la MC.¹⁰ Les lignes directrices de pratique clinique de l'ACG de 2015 sur la prise en charge de la CU recommandent également de ne pas utiliser de probiotiques pour induire ou maintenir une rémission.¹¹ Les lignes directrices consensuelles de 2019 formulées plus récemment par la British Society of Gastroenterology (BSG) sur la prise en charge des MII sont en accord avec les recommandations précédentes concernant l'utilisation des probiotiques dans la MC, mais indiquent la possibilité d'un bienfait modeste dans la CU, spécifiquement dans le maintien de la rémission, bien que la prise systématique de probiotiques ne soit pas recommandée.¹² Une limitation importante de la documentation évaluant les probiotiques est la variation des associations de souches bactériennes (le plus souvent *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus johnsonii*, souche *Escherichia coli* Nissle 1917 ou *Saccharomyces boulardii*) utilisées dans les études, ce qui complique les analyses groupées. En outre, les études présentent une grande variabilité entre elles, ainsi que des échantillons de petite taille.¹⁰ Ces limitations ont conduit à un consensus entre la plupart des gastro-entérologues sur la nécessité d'approfondir les recherches sur l'utilisation des probiotiques comme option thérapeutique pour les MII.

Les recherches sur les probiotiques dans les MII se sont poursuivies depuis la publication des lignes directrices susmentionnées. Une méta-analyse récente de 13 études (N = 930 patients)¹³ n'a indiqué aucune différence statistique entre les groupes recevant des probiotiques et les groupes sous placebo en ce qui concerne les taux d'induction de rémission chez les patients atteints de CU. Aucune différence statistique n'a été observée sur le plan du maintien de la rémission clinique, de l'évolution clinique, la variation des scores de l'indice d'activité de la colite ulcéreuse (UCDAI) ou la cicatrisation de la muqueuse entre les deux groupes. Il est intéressant de noter que chez les patients atteints de CU, le groupe recevant un probiotique a montré une diminution statistiquement significative des taux de récurrence (rapport de cotes (RC) : 0,34; IC à 95 % : 0,14 à 0,79; P = 0,01). Un fait important est l'absence

de différences statistiquement significatives dans les effets indésirables entre les deux groupes. Estevinho et al. ont en outre réalisé un examen systématique et une méta-analyse actualisée d'études contrôlées à répartition aléatoire (ECRA) ayant porté sur les données de 22 revues systématiques et de 45 ECRA, ce qui en fait la plus grande méta-analyse réalisée à ce jour sur les probiotiques dans les MII.¹⁴ Les résultats ont indiqué que les probiotiques avaient des effets positifs sur l'induction d'une rémission clinique chez les patients atteints de CU (RC : 2,00; IC à 95 % : 1,28 à 3,11, I_2 : 57 %), mais l'effet n'était pas significatif dans la MC (RC : 1,61, IC à 95 % : 0,21 à 12,50 = 65 %). En ce qui concerne le maintien, l'étude a montré que les probiotiques avaient un effet protecteur contre la pochite récidivante (RC : 0,03; IC à 95 % : 0,00 à 0,25) et une tendance à maintenir la rémission de la CU (RC : 0,65; IC à 95 % : 0,42 à 1,01), mais pas de la MC. L'analyse des sous-groupes a déterminé que les préparations multisouches de probiotiques s'avéraient les plus efficaces. L'association de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) et de probiotiques par rapport au 5-ASA seul s'est également avérée supérieure pour induire une rémission. Toutefois, cette analyse a été limitée par une importante hétérogénéité. Cette étude a surtout montré que la probabilité de survenue d'effets indésirables était comparable à celle du groupe sous placebo.

La pochite, un phénotype de MII, est un domaine où les probiotiques ont peut-être été mieux étudiés et sont plus souvent utilisés dans la pratique clinique. Alphonsus et al. (2023) ont réalisé un examen systématique de 20 ECRA évaluant le traitement et la prévention de la pochite.¹⁵ Ils ont regroupé deux études (N = 20) qui utilisaient la formulation De Simone (un mélange probiotique qui contient huit souches de bactéries dans des proportions spécifiques). Ils ont observé que 90 % (18/20) des participants prenant la formulation De Simone n'ont pas développé de pochite par rapport à 60 % (12/20) des participants sous placebo (RR : 1,50; IC à 95 % : 1,02 à 2,21). Il existe donc des signaux dans la documentation qui suggèrent que les probiotiques pourraient jouer un rôle dans des sous-types spécifiques de MII, en particulier la CU et la pochite, mais des études supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir recommander ces traitements.

Transplantation de microbiote fécal

La transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste à transplanter des selles, et le microbiome qu'elles contiennent, d'un donneur sain à un receveur par lavement ou sonde nasogastrique. Les avantages de la TMF par rapport à la supplémentation en probiotiques pour rétablir un microbiome colique sain sont notamment l'administration d'un nombre considérablement plus élevé d'organismes, une plus grande hétérogénéité des espèces bactériennes et la suppression des préoccupations concernant

l'adaptation des souches bactériennes probiotiques à un environnement *ex vivo*.¹⁶

Les recommandations actuelles des lignes directrices de pratique clinique de l'ACG pour la CU invoquent des données insuffisantes et déconseillent donc l'utilisation de la TMF pour induire ou maintenir une rémission complète en dehors du cadre des études cliniques.¹¹ Les lignes directrices consensuelles de la BSG récemment publiées sur la prise en charge des MII chez les adultes indiquent que les données initiales sur la TMF sont prometteuses et invoquent des signes d'amélioration de la rémission de la CU, mais recommandent cette méthode uniquement en tant que traitement expérimental à l'heure actuelle.¹² Parmi les études plus importantes utilisées, ces recommandations incluent une ECRA menée par Moayyedi et al, où les patients atteints de CU traités par FMT étaient beaucoup plus susceptibles d'obtenir une induction de la rémission que les patients sous placebo.¹⁷

Des données probantes plus récentes depuis la publication de ces lignes directrices comprennent une méta-analyse de Tan et al. portant sur 14 études évaluant la FMT dans la CU.¹⁸ Les auteurs ont observé que la TMF augmentait de façon statistiquement significative l'induction de la rémission par rapport au placebo (RR : 1,44; IC à 95 % : 1,03 à 2,02; I_2 = 38 %, P = 0,03), avec un minimum d'hétérogénéité des études. La TMF a de plus entraîné une réponse clinique statistiquement significative (définie le plus souvent comme une réduction du score de Mayo et une amélioration des résultats endoscopiques) par rapport au placebo (RR : 1,34; IC à 95 % : 0,9 à 1,94; I_2 = 51 %; P = 0,12), avec une hétérogénéité modérée des études. En ce qui concerne l'innocuité, les symptômes de troubles gastro-intestinaux correspondaient aux effets indésirables les plus courants, mais tous étaient spontanément résolutifs, et aucun effet indésirable majeur n'a été attribué à la TMF. Bien que ces résultats soient prometteurs et que le mode d'action de la TMF soit un domaine de grand intérêt pour comprendre la pathogenèse des MII, cette procédure n'est généralement pas réalisée en dehors des projets de recherche. La nature des recherches sur la TMF pose problème étant donné la difficulté de normaliser certains aspects du traitement, tels que le microbiome du donneur et la posologie, qui peuvent contribuer à une variabilité importante. Il sera nécessaire de mener des études de plus grande envergure pour maîtriser des facteurs tels que la voie d'administration, le calendrier, la prise antérieure d'antibiotiques et le nombre d'administrations, afin de mieux définir le rôle optimal de la TMF chez les patients atteints de MII.

Cannabis

Le cannabis, généralement issu de la plante *Cannabis sativa*, contient des cannabinoïdes tels que le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol

(CBD). Ces composés interagissent avec le système endocannabinoïde de l'organisme et devraient avoir des effets bénéfiques sur l'inflammation, l'appétit et la douleur. Ils sont donc une option thérapeutique intéressante en cours d'évaluation pour les MII.¹⁹

Les recommandations actuelles du consensus de l'ACG sur les lignes directrices de pratique clinique pour la MC invoquent la faible qualité des données probantes disponibles au moment de la publication, et déconseillent donc l'utilisation du cannabis pour induire ou maintenir une rémission symptomatique.¹⁰ Les lignes directrices consensuelles de la BSG sur la prise en charge des MII chez les adultes recommandent de poursuivre les recherches sur les effets des extraits de cannabis dans les MII. Elles reconnaissent que la documentation existante a démontré une influence positive sur la symptomatologie autodéclarée, mais manque de signification statistique dans les études menées à l'insu et ne disposant pas de la puissance nécessaire.¹²

Depuis la publication de ces lignes directrices, Doeve et al. ont réalisé une méta-analyse incluant 15 études cliniques sans répartition aléatoire et 5 ECRA.²⁰ Selon leurs conclusions, les cannabinoïdes ne sont pas efficaces pour induire une rémission (RR : 1,56; IC à 95 % : 0,99 à 2,46) et n'ont aucun effet sur les biomarqueurs de l'inflammation. Toutefois, selon les recherches préexistantes, ils ont observé que les symptômes cliniques (douleurs abdominales, bien-être général, nausées, diarrhées et manque d'appétit) s'amélioraient tous sous l'effet des cannabinoïdes.

À l'heure actuelle, les données probantes sur le cannabis et l'utilisation des cannabinoïdes dans le traitement des MII restent insuffisantes et manquent de bien-fondé en ce qui concerne la dose, l'extrait et la formulation, mais elles sont cohérentes en ce sens que l'induction de la rémission ou la prévention d'une récurrence n'a pas été constatée. Certaines études indiquent un bienfait symptomatique, mais il pourrait être dû en partie aux effets psychotropes non masquables du traitement, ce qui rend les études à l'insu difficiles à mener.

Acides gras polyinsaturés

Les acides gras polyinsaturés (AGPI), dont les acides gras oméga-3 et oméga-6, sont des composés naturels souvent présents dans l'huile de poisson et les huiles végétales.²¹ Ils devraient avoir des propriétés anti-inflammatoires et, bien que les preuves mécanistiques à cet égard soient insuffisantes, leurs éventuels bienfaits sur la nature inflammatoire des MII suscitent depuis longtemps de l'intérêt. Les recommandations actuelles du consensus de l'ACG sur les lignes directrices de pratique clinique pour la MC invoquent deux examens systématiques majeurs qui ont conclu que les acides gras oméga-3 (principalement en monothérapie) n'étaient probablement pas plus efficaces qu'un placebo pour le traitement d'entretien de la MC, et recommandent donc

de ne pas utiliser les acides gras oméga-3 pour induire ou maintenir une rémission symptomatique.¹⁰ Les lignes directrices consensuelles de la BSG sur la prise en charge des MII chez les adultes réitérent le même message, invoquant que l'étude la plus complète de l'époque, publiée par Feagan et al, n'a démontré aucun bienfait de la supplémentation en acides gras oméga-3 dans la MC.^{12,22}

Les avancées récentes de la recherche sur la supplémentation en AGPI pour le traitement des MII comprennent la méta-analyse des ECRA la plus vaste et la plus complète à ce jour, réalisée par Ajabnoor et al. en 2021. Cette méta-analyse portait sur 83 ECRA incluant 41 751 participants²¹ et a montré que la supplémentation en acides gras oméga-3 tendait à diminuer le risque de récurrence de MII (RR : 0,85; IC à 95 % : 0,72 à 1,01). Toutefois, elle n'a pas atteint le seuil de signification statistique. De plus, les résultats concernant d'autres AGPI, tels que l'acide gras oméga-6 et l'acide alpha-linolénique, n'étaient pas statistiquement significatifs.

Composés naturels

La curcumine est une substance présente dans les rhizomes de la plante *Curcuma longa* (curcuma) ainsi que dans d'autres espèces de curcuma, qui est utilisée depuis des siècles en Asie, tant en médecine traditionnelle que dans la cuisine en raison de sa couleur jaune vif.²³ Elle contient des composés naturels appelés curcuminoïdes qui auraient des propriétés anti-inflammatoires.²⁴ Les lignes directrices canadiennes actuelles ne contiennent pas de recommandations sur l'utilisation thérapeutique de la curcumine dans les MII. Toutefois, selon les lignes directrices consensuelles de la BSG sur les MII, aucune recommandation ne peut être formulée en raison de l'absence de données suffisantes de haute qualité concernant l'efficacité et la dose. Des études plus approfondies sont nécessaires, mais des études pilotes ont montré des signaux prometteurs.¹² Le Qing Dai (QD), également appelé Indigo naturalis, est un composé naturel isolé à partir de plantes telles que *Strobilanthes cusia* et *Isatis tinctoria*, qui contient des ingrédients naturels tels que l'indigo, l'indirubine, l'iso-indigotine et le nimbostérol.²⁵ Utilisé à l'origine comme colorant bleu naturel depuis l'Antiquité, il est aussi utilisé pour traiter divers troubles inflammatoires, dont la CU, principalement en Chine²⁶. Les lignes directrices canadiennes ou britanniques sur les MII ne mentionnent pas le QD, mais il existe des données sur son utilisation pour les MII issues d'une petite étude japonaise démontrant une réponse clinique dépendante de la dose et d'une étude américaine d'augmentation de la dose menée sur N = 11 patients sans groupe placebo qui démontre une réponse clinique.^{26, 27}

Les données probantes récentes concernant les composés naturels comprennent une ECRA à double insu menée par Ben-Horin et al. (2024). Dans la seconde partie de l'étude, ils ont réparti aléatoirement

n = 42 patients atteints de CU modérée à grave pour leur administrer un traitement à enrobage entérique à base de curcumine en association avec du QD (1,5 g de chaque composé) par rapport à un placebo. Le critère d'évaluation principal était l'induction d'une rémission, définie par une réponse clinique (réduction du score SCCAI [Simple Clinical Colitis Activity Index] ≥ 3 points) et une réponse objective (amélioration du sous-score endoscopique de Mayo ≥ 1 ou réduction de 50 % de la calprotectine fécale). Ils ont constaté que le groupe recevant le traitement par curcumine-QD présentait une augmentation statistiquement significative du taux de rémission, 12 patients sur 28 (43 %) du groupe de traitement ayant satisfait au critère d'évaluation principal par rapport à un (1) patient sur 13 (8 %) du groupe sous placebo ($P = 0,033$; RR : 1,62; IC à 95 % : 1,13 à 2,31).²⁸

Finalement, bien qu'il existe des signaux prometteurs pour le traitement de la CU, la taille des échantillons reste faible et la normalisation des composés thérapeutiques proposés dans le cadre des produits à base de plantes médicinales reste hors d'atteinte. Des recherches supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir appliquer les résultats au traitement clinique des MII.

Conclusion

En résumé, la plupart des formes de MCP manquent de données probantes de qualité modérée ou de haute qualité pour appuyer leur utilisation systématique dans l'induction et le maintien d'une rémission des MII. Toutefois, certains sous-types de MII montrent des signes plus forts de bienfaits apportés par les MCP, comme les probiotiques pour la prévention de la pochite ou la TMF pour l'induction d'une rémission de la CU. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour définir le rôle de ces traitements. Néanmoins, les patients ont de plus en plus recours aux MCP, et les professionnels de la santé doivent se familiariser avec les différentes formes de MCP. Par ailleurs, les professionnels de la santé doivent s'efforcer de poser des questions sur le recours aux MCP, car les patients peuvent ne pas le mentionner spontanément. En fin de compte, la recherche sur les MCP nécessitera l'obtention de données issues d'ECRA à grande échelle avant de pouvoir mieux définir leur rôle spécifique. Ce domaine de recherche demeure essentiel étant donné l'utilisation intensive des MCP par les patients atteints de MII.

Coordonnées :

Adam V. Weizman, M.D., M.S.c., FRCPC
Courriel : Adam.Weizman@sinahealth.ca

Divulgence de renseignements financiers :

J. C. : aucune déclaration
A. W. : aucune déclaration

Références :

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet Lond Engl.* 2007;369(9573):1641-1657.
2. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology.* 2014;146(6):1489-1499.
3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10114):2769-2778.
4. Coward S, Benchimol EI, Kuenzig ME, Windsor JW, Bernstein CN, Bitton A, et al. The 2023 impact of inflammatory bowel disease in Canada: epidemiology of IBD. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2023;6(Suppl 2):S9-S15.
5. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analyses-part I. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(4):742-751.
6. Langhorst J, Wulfert H, Lauche R, Klose P, Cramer H, Dobos GJ, et al. Systematic review of complementary and alternative medicine treatments in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(1):86-106.
7. Ernst E. The role of complementary and alternative medicine. *BMJ.* 2000;321(7269):1133-1135.
8. Zhou Y, Xu ZZ, He Y, Yang Y, Liu L, Lin Q, et al. Gut Microbiota offers universal biomarkers across ethnicity in inflammatory bowel disease diagnosis and infliximab response prediction. *mSystems.* 2018;3(1):e00188-17. doi:10.1128/mSystems.00188-17
9. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(10):573-584.
10. Panaccione R, Steinhart AH, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, Targownik L, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(9):1680-1713.
11. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical Practice Guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology.* 2015;148(5):1035-1058.e3.
12. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):s1-106.
13. Wang X, Zhou C, Zhang S, Ma Y, Xiao W, Guo Y. Additive efficacy and safety of probiotics in the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2024;63(5):1395-1411.
14. Estevinho MM, Yuan Y, Rodríguez-Lago I, Sousa-Pimenta M, Dias CC, Barreiro-de Acosta M, et al. Efficacy and safety of probiotics in IBD: An overview of systematic reviews and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *United Eur Gastroenterol J.* 2024;12(7):960-981.
15. Alphonsus L, De Silva TA, Ma C, MacDonald JK, Hanzel J, Beaton M, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials: medical therapies for the treatment and prevention of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;58(3):268-282.
16. Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(2):88-96.
17. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2015;149(1):102-109.e6.

18. Tan XY, Xie YJ, Liu XL, Li XY, Jia B. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease. *Evid-Based Complement Altern Med*. 2022;2022:8266793. doi:10.1155/2022/8266793
19. Ambrose T, Simmons A. Cannabis, cannabinoids, and the endocannabinoid system—is there therapeutic potential for inflammatory bowel disease? *J Crohns Colitis*. 2019;13(4):525–535.
20. Doeve BH, Van De Meeberg MM, Van Schaik FDM, Fidder HH. A systematic review with meta-analysis of the efficacy of cannabis and cannabinoids for inflammatory bowel disease: what can we learn from randomized and nonrandomized studies? *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(9):798–809.
21. Ajabnoor SM, Thorpe G, Abdelhamid A, Hooper L. Long-term effects of increasing omega-3, omega-6 and total polyunsaturated fats on inflammatory bowel disease and markers of inflammation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr*. 2021;60(5):2293–2316.
22. Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, Bar-Meir S, D'Haens G, Bradette M, et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC randomized controlled trials. *JAMA*. 2008;299(14):1690–1697.
23. Hanai H, Sugimoto K. Curcumin has Bright Prospects for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Curr Pharm Des*. 2009 Jun 1;15(18):2087–94.
24. Vecchi Brumatti L, Marcuzzi A, Tricarico P, Zanin V, Girardelli M, Bianco A. Curcumin and Inflammatory Bowel Disease: Potential and Limits of Innovative Treatments. *Molecules*. 2014 Dec 16;19(12):21127–53.
25. Suzuki H, Kaneko T, Mizokami Y, Narasaka T, Endo S, Matsui H, et al. Therapeutic efficacy of the Qing Dai in patients with intractable ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2013 May 7;19(17):2718–22.
26. Naganuma M, Sugimoto S, Mitsuyama K, Kobayashi T, Yoshimura N, Ohi H, et al. Efficacy of Indigo Naturalis in a Multicenter Randomized Controlled Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2018 Mar;154(4):935–47.
27. Saiki JP, Andreasson JO, Grimes KV, Frumkin LR, Sanjines E, Davidson MG, et al. Treatment-refractory ulcerative colitis responsive to indigo naturalis. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021 Dec;8(1):e000813
28. Ben-Horin S, Salomon N, Karampekios G, Viazis N, Lahat A, Ungar B, et al. Curcumin-QingDai Combination for Patients With Active Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2024 Feb;22(2):347–356.e6.

FAITES CONFIANCE À LA PUISSANCE DE **STELARA**[®]

POUR TRAITER LES PATIENTS ATTEINTS DE COLITE ULCÉREUSE MODÉRÉMENT À SÉVÈREMENT ACTIVE



L'image présente des modèles et sert à des fins d'illustration seulement.

STELARA[®]/STELARA[®] I.V. est indiqué¹ :

- dans le traitement de la colite ulcéreuse modérément à sévèrement active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance au traitement classique ou à un traitement par un médicament biologique ou qui ont présenté des contre-indications médicales à de tels traitements

Consultez les ressources
et les données sur l'efficacité
de **STELARA**[®] >



Contre-indications :

- Patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants de STELARA[®]/STELARA[®] I.V.
- Infections graves telles que sepsis, tuberculose, ou infections opportunistes.

Mises en garde et précautions pertinentes :

- Potentiel d'augmenter le risque d'infection ou de réactiver des infections latentes.
- STELARA[®]/STELARA[®] I.V. (ustekinumab) ne doit pas être administré aux patients présentant une infection active cliniquement importante. Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de la tuberculose avant l'instauration du traitement et d'une surveillance visant à déceler une tuberculose active pendant et après le traitement.
- Susceptible d'augmenter le risque de néoplasies malignes.
- Tous les patients, notamment ceux ayant plus de 60 ans, ceux ayant déjà reçu un traitement prolongé par immunosuppresseurs, ou ceux ayant déjà reçu une PUVAthérapie, doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter l'apparition d'un cancer de la peau.
- Réactions d'hypersensibilité, telles que réactions allergiques graves (réaction anaphylactique et œdème de Quincke), alvéolite allergique, et pneumopathie à éosinophiles.
- Peut causer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.
- L'administration concomitante de vaccins renfermant des bactéries ou des virus vivants n'est pas recommandée.
- Chez les nourrissons exposés in utero, l'administration de vaccins vivants n'est pas recommandée avant l'âge de 6 mois, à moins que le bénéfice de la vaccination l'emporte nettement sur le risque.
- On doit faire preuve de prudence lorsque l'emploi concomitant d'un immunosuppresseur et de STELARA[®]/STELARA[®] I.V. est envisagé.

- STELARA[®]/STELARA[®] I.V. pourrait avoir un effet sur une immunothérapie contre des allergies.
- Si l'on soupçonne un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible, on doit administrer un traitement approprié et arrêter le traitement par STELARA[®]/STELARA[®] I.V.
- STELARA[®]/STELARA[®] I.V. ne doit être administré à une femme enceinte que si les avantages l'emportent nettement sur le risque.
- Les femmes en mesure de procréer doivent utiliser une méthode de contraception et recevoir des conseils préconceptionnels avant de planifier une grossesse, car STELARA[®]/STELARA[®] I.V. reste dans la circulation pendant environ 15 semaines après l'arrêt du traitement.
- STELARA[®] I.V. n'a pas fait l'objet d'études portant sur les patients pédiatriques. Aucune étude n'a été menée chez les patients pédiatriques atteints de rhumatisme psoriasique, de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse.

Pour de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la monographie de produit à l'adresse www.janssen.com/canada/fr/our-medicines pour obtenir des renseignements importants concernant les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie qui n'ont pas été abordés dans ce document. Vous pouvez également vous procurer la monographie de produit en composant le 1-800-567-3331.

Référence :

1. Monographie de STELARA[®]/STELARA[®] I.V., Janssen Inc., 5 avril 2023.

Janssen Inc. | 19 Green Belt Drive | Toronto (Ontario) | M3C 1L9 | www.janssen.com/canada/fr
© 2023 Janssen Inc. | Marques de commerce utilisées sous licence. CP-409973F



MÉMBRE DE
MÉDICAMENTS NOUVEAUX CANADA



CHRIS SHEASGREEN, M.D., FRCPC



Le Dr Chris Sheasgreen est gastro-entérologue à Moncton, au Nouveau-Brunswick, et professeur adjoint clinique à l'Université Dalhousie et à l'Université Memorial. Il est titulaire d'un baccalauréat avec grande distinction en physiologie de l'Université McGill et d'un doctorat en médecine de l'Université d'Ottawa. Il a accompli ses programmes de résidence en médecine interne et en gastro-entérologie à l'Université McMaster, puis a bénéficié d'une bourse de recherche avancée de deux ans sur les maladies inflammatoires de l'intestin à l'hôpital Mount Sinai, par le biais de l'Université de Toronto. Il exerce actuellement au Moncton Hospital au Nouveau-Brunswick, Canada.

Affiliations de l'auteur : Professeur adjoint, Université Memorial, St. John's (Terre-Neuve-et-Labrador)
Professeur adjoint, division des soins digestifs et d'endoscopie, département de médecine, Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse)

PRISE EN CHARGE DE L'ANÉMIE DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

Introduction

L'anémie est l'une des complications les plus courantes des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) et, selon les estimations, sa prévalence varie de 9 à 74 %.¹ On estime qu'elle touche plus de 1,2 milliard de personnes dans le monde et les données suggèrent que l'incidence de l'anémie chez les personnes atteintes de MII est près du double de ce qu'elle est chez les personnes sans MII (92,75 personnes atteintes de MII pour 1 000 années-personnes p/r à 51,18 personnes sans MII pour 1 000 années-personnes).^{2,3} Une approche approfondie de l'anémie est essentielle en présence d'une MII, car cette complication est fréquente et potentiellement dangereuse. Elle peut en outre résulter de nombreux processus pathologiques et/ou physiologiques différents.

Définitions

Les paramètres qui caractérisent l'anémie sont quelque peu arbitraires dans la mesure où ils sont définis en fonction de l'écart par rapport à la moyenne plutôt que par les effets cliniques. Les résultats indiqués par la plupart des laboratoires sont des valeurs de référence normales qui sont parfois modifiées pour refléter les différences moyennes d'âge et de sexe. D'autres facteurs tels que l'origine ethnique ou la vie en altitude sont quelquefois pris en compte et, par conséquent, les valeurs normales peuvent varier d'un établissement à l'autre. Les valeurs normales ne sont pas différentes pour les patients atteints de MII.

Les valeurs normales de la concentration d'hémoglobine (HGB) ont changé au fil du temps, mais

elles restent proches des seuils originaux de 130 g/l pour les hommes et de 120 g/l pour les femmes. D'autres indices des globules rouges (GR) peuvent s'avérer utiles, dont le volume globulaire moyen (VGM) et l'indice de distribution des réticulocytes (IDR). Le VGM normal se situe entre 80 et 100 fL. Toutefois, les valeurs normales de l'IDR ne sont pas bien définies.⁴ Les réserves totales en fer de l'organisme sont considérées comme faibles lorsque les taux de ferritine sérique sont égaux ou inférieurs à 30 mg/l.³

Évaluation

La prise en charge de l'anémie en cas de MII dépend de la détermination de toutes les causes sous-jacentes. Il y a tant de causes sous-jacentes et interconnectées de l'anémie que seule une approche structurée permet de ne pas omettre un facteur contributif. Il existe plusieurs approches conceptuelles, l'une des plus courantes consistant à tenir compte des causes responsables de l'apparition de GR macrocytaires, microcytaires ou normocytaires (« approche morphologique »). Cette approche permet de circonscrire les étiologies les plus courantes de la macrocytose et de la microcytose, bien que le diagnostic différentiel de l'anémie normocytaire reste vaste et que chaque catégorie englobe des étiologies sans aucun rapport. Un concept peut-être plus proche de la physiologie, celui de « l'approche cinétique », consiste à classer les causes de l'anémie en les considérant comme la conséquence d'une production réduite d'érythrocytes, d'une destruction accrue des érythrocytes et d'une perte des érythrocytes.⁵ Le **tableau 1** énumère certaines causes de l'anémie, les

Production anormale	Destruction accrue	Perte accrue
Inflammation chronique <ul style="list-style-type: none"> • MII évolutive • Manifestations extra-intestinales • Autres MIMI[†] Insuffisance cardiaque chronique <ul style="list-style-type: none"> • BPCO • Néphropathie chronique Maladie métabolique <ul style="list-style-type: none"> • Hypothyroïdie • Insuffisance surrénale Carences nutritionnelles <ul style="list-style-type: none"> • Fer • B12 • Acide folique Malabsorption <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de l'intestin court • Maladie cœliaque • Chirurgie bariatrique Troubles médullaires <ul style="list-style-type: none"> • Myélodysplasie • Anémie aplasique • Infection (VIH, hépatite) • Infiltration 	Mécanique <ul style="list-style-type: none"> • Valve cardiaque artificielle Anémie hémolytique <ul style="list-style-type: none"> • Acquis (immune, médicaments) • Héritaire (hémoglobinopathies, déficit en G6PD, sphérocytose) Physiopathologique <ul style="list-style-type: none"> • Hypersplénisme <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cirrhose ◦ Lymphome 	Perte de sang GI <ul style="list-style-type: none"> • MII évolutive • Anastomoses intestinales d'origine chirurgicale • Ulcère gastroduodénal • Tumeur maligne GI • Angiodysplasie • EVA • Ischémie Perte de sang d'origine non-GI <ul style="list-style-type: none"> • Hématurie • Ménorragie • Épistaxis • Don de sang

Tableau 1 : Étiologies de l'anémie; d'après Chris Sheasgreen, M.D., FRCPC

Abréviations : BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive; G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase; EVA : ectasie vasculaire antrale; GI : gastro-intestinale; MII : maladies inflammatoires de l'intestin; MIMI : maladies inflammatoires à médiation immunitaire; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Les étiologies soulevant des préoccupations particulières chez les patients atteints de MII sont indiquées en caractères gras.

† Maladies inflammatoires à médiation immunitaire

étiologies particulièrement préoccupantes dans les MII étant indiquées en caractères gras. Il convient de noter que ces étiologies peuvent avoir entre elles un lien ou aucun lien. Les tumeurs malignes gastro-intestinales (GI) peuvent être à l'origine d'hémorragies, mais aussi d'une anémie inflammatoire. Un patient atteint d'une MII évolutive peut également présenter une anémie liée à une infection ou à la prise de médicaments. Le clinicien doit aussi envisager une anémie artéfactuelle, c'est-à-dire une concentration adéquate d'HGB diluée par des processus physiologiques tels que la grossesse, ou par des processus iatrogènes comme une réanimation liquidienne intraveineuse.

L'évaluation de l'anémie dans les MII, comme dans toutes les situations cliniques, nécessite la prise en compte du contexte clinique de chaque patient. Elle doit commencer par une anamnèse complète qui prête une attention particulière aux événements importants de l'histoire naturelle de la MII, tels que les interventions chirurgicales et les expositions aux médicaments. L'anamnèse doit comprendre un examen des symptômes, surtout des symptômes communs de l'anémie grave, tels que la fatigue, l'essoufflement, les vertiges orthostatiques, la pâleur, les palpitations et les douleurs thoraciques. Des complications moins

dangereuses, telles que des éruptions cutanées, peuvent fournir des indices sur l'étiologie sous-jacente.

Un examen de l'alimentation est essentiel, car de nombreux patients atteints de MII sont soumis à des restrictions alimentaires importantes. Les patients peuvent accepter ces restrictions afin de maîtriser leurs symptômes en fonction de leurs propres réactions idiosyncrasiques aux aliments dans le passé, ou en raison des bienfaits perçus pour la santé générale et la prévention des exacerbations. Les données sont insuffisantes pour émettre un avis sur le risque d'anémie ou de carences spécifiques en micronutriments lié à ces stratégies alimentaires. Quoiqu'il en soit, les cliniciens ne doivent pas perdre de vue que la restriction alimentaire est fréquente chez les patients atteints de MII, qu'elle peut entraîner des carences en micronutriments et qu'elle est associée à une diminution de la qualité de vie.^{6,7}

Un examen des médicaments est nécessaire, car certains peuvent entraîner une anémie ainsi que des modifications morphologiques des GR. Ces modifications peuvent fournir des indices sur l'étiologie, mais elles peuvent aussi rendre la situation confuse lorsque plusieurs facteurs contribuent à l'anémie. Par exemple, le méthotrexate est un médicament

- Méthotrexate (antagoniste de l'acide folique)
- Azathioprine (dépression médullaire)
- Inhibiteurs de Janus kinase (suppression de l'érythropoïèse)
- Mésalamine (dépression médullaire)
- Antibiotiques (auto-immune)
- Cyclosporine (auto-immune)
- Prednisone (auto-immune)
- Inhibiteurs du TNF
- Risankizumab
- Ozanimod

Tableau 2 : Médicaments (modes d'action) associés à l'anémie dans les maladies inflammatoires de l'intestin; d'après Chris Sheasgreen, M.D., FRCPC

antagoniste de l'acide folique qui peut causer une macrocytose, et celle-ci pourrait contrebalancer une microcytose due à une carence en fer. Le **tableau 2** présente une liste de médicaments associés à l'anémie, courants dans les MII ou dans la population générale.

L'évaluation de l'activité clinique de la maladie est primordiale et peut être imparfaitement quantifiée par des outils tels que le score de Mayo ou l'indice de Harvey Bradshaw.⁸ Une attention particulière devrait être accordée à la recherche de pertes de sang gastro-intestinales telles que l'hématochézie, le méléna ou même l'hématémèse. Le gastro-entérologue ne doit pas oublier les pertes de sang d'origine extra-intestinale telles que la ménorragie, l'épistaxis et l'hématurie. L'état d'un patient hospitalisé peut présenter une valeur diagnostique, car l'administration de liquide par voie intraveineuse pour une réanimation peut avoir un effet de dilution sur les résultats des analyses du sérum effectuées en laboratoire.

Des mesures plus objectives de l'activité de la maladie comprennent le dosage de la protéine C réactive (non spécifique à l'appareil digestif) et de la calprotectine fécale. L'imagerie transversale, notamment l'entérographie ou l'échographie intestinale, peut fournir des évaluations prometteuses et accessibles de l'activité intestinale des MII. L'endoscopie (généralement la coloscopie ou la sigmoïdoscopie flexible, mais il ne faut pas oublier l'endoscopie digestive haute pour les patients atteints d'une maladie de Crohn documentée ou possible dans les voies digestives supérieures) permet d'évaluer l'activité de la maladie ainsi que d'autres sources de saignement telles que les anastomoses chirurgicales et les tumeurs malignes.⁸

Deux des analyses de laboratoire les plus importantes sont la formule sanguine complète (FSC) et le dosage du fer. En ce qui concerne la FSC, il y a lieu de prêter attention à d'autres lignées cellulaires (une pancytopenie pourrait évoquer un trouble médullaire). Comme mentionné ci-dessus, le VGM peut contribuer à orienter le diagnostic vers certaines étiologies (par exemple, une carence en fer peut évoquer une microcytose alors qu'une myélodysplasie, une carence en vitamine B12 et en acide folique, et l'effet médicamenteux du méthotrexate et de l'azathioprine

peuvent mener à une macrocytose). Il ne faut pas oublier que les réticulocytes sont plus gros que les érythrocytes matures et qu'ils peuvent fausser la valeur élevée du VGM mesuré.⁹

Une carence en fer est la cause la plus fréquente d'anémie chez les patients atteints de MII et c'est pourquoi l'interprétation des réserves sériques de fer est d'une importance primordiale. Toutefois, une étude scandinave a montré que la plupart des causes d'anémie étaient attribuées tant à une carence en fer qu'à une inflammation chronique.¹⁰ Outre l'utilisation de la ferritine sérique comme marqueur d'une carence en fer, le coefficient de saturation de la transferrine peut être calculé afin de confirmer que les réserves en fer de l'organisme sont faibles (< 20 %). Dans le contexte d'une anémie inflammatoire chronique (généralement normocytaire), les taux de ferritine peuvent cependant être normaux ou élevés, mais le coefficient de saturation de la transferrine peut toujours être faible.⁵ Dans ces situations, un faible coefficient de saturation de la transferrine accompagné d'un taux de ferritine aussi élevé que 100 mg/l peut être considéré comme une carence en fer. Un essai de remplacement de fer chez ces patients pourrait être considéré comme diagnostique et thérapeutique, plutôt que de recourir à une biopsie de la moelle osseuse comme référence absolue pour établir le diagnostic.¹⁷

Les carences en vitamine B12 et en acide folique peuvent entraîner des anémies macrocytaires. Toutefois, au Canada, la farine est enrichie en acide folique, et les taux de carence en acide folique sont donc inférieurs à 1 %.¹¹ Une combinaison de carences en micronutriments (ou d'autres facteurs tels que l'effet des médicaments) pourrait affecter la morphologie des GR de manière opposée, entraînant une normocytose.⁹ Certaines études ont montré un lien entre de faibles niveaux de zinc et de cuivre et l'anémie. Par conséquent, ces micronutriments pourraient être pris en compte dans le cadre d'un bilan étendu dans cette population à risque de carences en micronutriments.¹² Comme pour la plupart des patients anémiques, un dépistage sérologique de la maladie cœliaque et un dosage de la thyroïdostimuline (TSH) doivent être envisagés, ainsi que la créatinine, la testostérone, le cortisol et l'hémoglobine A1c (HbA1c) dans les cas sélectionnés.¹³

Traitement

L'anémie, quel qu'en soit le degré, doit être traitée dès son diagnostic et les examens orienteront le clinicien vers le traitement approprié.¹ Une anémie grave (HGB < 70 g/l) doit être traitée par une transfusion de concentrés de globules rouges afin d'éviter les complications. Des seuils de transfusion plus tolérants existent pour les patients présentant des syndromes coronariens aigus (HGB de 80 g/l) ou de septicémie précoce (HGB de 100 g/l).¹⁴

Une carence en fer peut être traitée par des interventions diététiques, une supplémentation en

Préparation	Dose par comprimé (mg)	Teneur en fer élémentaire par comprimé (mg)	Dose
Gluconate ferreux	240	27	1 à 3 comprimés par jour ou tous les deux jours*
Sulfate ferreux	325	65	1 à 2 comprimés par jour ou tous les deux jours
Fumarate ferreux	325	106	Un comprimé par jour
Polypeptide du fer hémique (Proferrin)	398	11	1 à 3 comprimés par jour
Complexe de fer polysaccharidique (Feramax)	150	150	Un comprimé par jour

Tableau 3 : Préparations de fer à prise orale* disponibles au Canada; d'après Ning, S et al 2019.¹⁷

* Prendre à jeun; éviter de prendre avec des médicaments antiacides ou des inhibiteurs de la pompe à protons.

fer par voie orale et une perfusion intraveineuse. Les interventions diététiques doivent être envisagées pour tous les patients, mais peuvent s'avérer insuffisantes chez ceux qui présentent une anémie grave ou font l'objet d'un diagnostic étiologique en cours. Il est nécessaire d'envisager la consultation d'un diététicien agréé. Les données probantes concernant l'efficacité des interventions diététiques (par opposition à la supplémentation) sont insuffisantes. Toutefois, quoique les régimes végétariens soient largement considérés comme prédisposant à la carence en fer, il importe de noter que les données suggèrent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la quantité de fer consommée entre les régimes végétariens et non végétariens, et que même les végétariens stricts répondent aux critères minimaux.¹⁵

Divers conseils et astuces alimentaires peuvent être envisagés pour prévenir ou traiter l'anémie. En général, l'enrichissement en fer des aliments tels que la farine et les nouilles peut s'avérer efficace. La cuisson dans des casseroles en fer peut également être un moyen efficace.¹⁶ Il est possible d'améliorer l'absorption intestinale du fer grâce à la prise concomitante de vitamine C, notamment par une supplémentation ou la consommation de boissons telles que du jus d'orange. Le thé, le café et le calcium (par exemple, les produits laitiers) sont susceptibles de diminuer l'absorption du fer.¹⁷

Il existe plusieurs suppléments de fer oraux disponibles au Canada, dont le prix varie entre 5 et 35 \$ pour une teneur en fer élémentaire de 100 mg. Le **tableau 3** présente des exemples de suppléments de fer oraux disponibles au Canada. Il est recommandé de prendre les suppléments de fer entre les repas. Ils sont couramment accompagnés d'effets indésirables, notamment des douleurs abdominales, des nausées et une constipation.¹⁷ L'administration de fer par voie orale tous les deux jours peut réduire les effets indésirables et améliorer les indices ferriques par

rapport à l'administration quotidienne, car cela peut limiter l'augmentation du taux d'hepcidine induite par des élévations, même légères, des concentrations de fer sérique. L'hepcidine est une hormone sécrétée dans la circulation sanguine qui inhibe la sortie du fer cellulaire stocké dans le foie et l'absorption du fer alimentaire par les entérocytes intestinaux. Il a été démontré que l'augmentation du taux d'hepcidine sérique était plus faible lors de l'administration de fer par voie orale un jour sur deux par rapport à l'administration quotidienne.³ Il faut parfois attendre 3 à 6 mois pour obtenir une réponse dans le cas du fer pris par voie orale, et l'évaluation de la réponse doit donc être envisagée dans cet intervalle.¹⁷ Il y a trop peu de données pour prouver que les nouvelles préparations de fer à prise orale sont plus efficaces.¹⁸ La carence en acide folique peut être corrigée par une supplémentation orale ou intraveineuse, mais la cause sous-jacente doit être recherchée en raison de la rareté de cette pathologie. La supplémentation en cas de carence d'autres micronutriments a été décrite ailleurs.¹⁹

Des préparations de fer intraveineuses sont également disponibles et sont souvent préférables dans le contexte d'une malabsorption, d'une anémie symptomatique, d'une intolérance aux préparations orales, ou lorsqu'une reconstitution rapide des réserves en fer est nécessaire pour une intervention chirurgicale. Les préparations IV sont préférables pour les patients atteints de MII en raison de leur efficacité accrue, de leur meilleure tolérabilité et de leur potentiel de réduction des dommages oxydatifs de la paroi intestinale. Elles sont également préférables pour les patients atteints de néphropathie chronique qui utilisent de l'érythropoïétine.³ Toutefois, l'accès aux préparations IV peut être limité par le coût, le lieu et la tolérabilité. La carence en fer d'un patient peut être calculée à l'aide de la formule de Ganzoni (poids du patient en kilogrammes x [taux souhaité d'HGB - taux

actuel d'HGB en g/dl] x 2,4 + 500 pour les patients adultes). Certaines données probantes montrent que la carence totale moyenne en fer dans la population générale de patients souffrant d'anémie ferriprive est d'environ 1 500 mg. Le fer isomaltoside (Monoferric) permet la perfusion la plus rapide du fer le plus élémentaire (1 000 mg ou plus) en un seul traitement. D'autres préparations disponibles au Canada comprennent le sucrose de fer (Venofer, 300 mg) et le gluconate ferreux (Ferrelit, 125 mg). Celles-ci peuvent être administrées chaque semaine jusqu'à ce que la quantité souhaitée soit perfusée, et les analyses du taux sérique d'HGB et de fer peuvent être répétées dès la quatrième semaine afin de déterminer si une reconstitution supplémentaire des réserves en fer est nécessaire.¹⁷

La présence avérée d'une MII doit inciter à l'instauration ou à l'optimisation du traitement.⁸ Toutefois, il peut être nécessaire d'interrompre provisoirement ou définitivement la prise de certains médicaments (**tableau 2**) si aucune autre cause de l'anémie n'est établie.

Comme le montre le **tableau 1**, de nombreuses causes d'anémie ne sont pas liées à une pathologie gastro-intestinale. Compte tenu de ces renseignements, il revient alors au gastro-entérologue d'assurer la consultation ou la collaboration de collègues d'autres disciplines. L'anémie inflammatoire chronique due à des manifestations extra-intestinales non maîtrisées justifie une collaboration avec d'autres spécialistes, tels qu'un rhumatologue et un dermatologue. Une orientation vers un service d'hématologie pourrait être envisagée si les analyses sanguines montrent la présence de schistocytes, d'une pancyclopénie ou d'une anémie macrocytaire sans carence en micronutriments. Une orientation vers un chirurgien peut être nécessaire en cas de problèmes d'anastomose chirurgicale, ou vers un oncologue en présence d'une tumeur maligne. Après les interventions appropriées, le clinicien doit effectuer un suivi afin de s'assurer de la disparition de l'anémie et fournir des soins de suivi, si nécessaire.

Conclusion

La prise en charge de l'anémie chez les patients atteints de MII peut s'avérer difficile, car elle peut être due à de nombreuses causes, liées ou non à la maladie. L'évaluation mérite de prêter une attention particulière aux problèmes spécifiques et plus courants des patients atteints de MII, tels que les interventions chirurgicales, certaines tumeurs malignes, et les troubles de malabsorption et de l'alimentation inhérents à la maladie. Toutefois, la carence en fer reste la cause la plus fréquente d'anémie chez ces patients, et les MII peuvent justifier le choix d'une reconstitution des réserves en fer par voie IV plutôt que par voie orale. Quelle que soit la cause, l'anémie doit être reconnue et prise en charge sans délai afin d'éviter les complications.

Coordonnées :

Christopher Sheasgreen, M.D., FRCPC
Courriel : dr.christopher.sheasgreen@horizonnb.ca

Divulagation de renseignements financiers :

Honoraires : AbbVie, Takeda, Organon, Janssen, Pfizer, et BioJamp.

Références :

1. Gisbert JP, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1299-1307. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01846.x
2. Patel D, Yang YX, Trivedi C, Kavani H, Xie D, Medvedeva E, et al. Incidence, duration, and management of anemia: a nationwide comparison between IBD and non-IBD populations. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(6):934-940. doi:10.1093/ibd/izz206
3. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30-39. doi:10.1182/blood-2018-05-815944
4. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? *Int J Lab Hematol.* 2016;38 Suppl 1:123-132. doi:10.1111/ijlh.12500
5. Milovanovic T, Dragasevic S, Nikolic AN, Markovic AP, Lalošević MS, Popovic DD, et al. Anemia as a problem: GP approach. *Dig Dis.* 2022;40(3):370-375. doi:10.1159/000517579
6. Day AS, Yao CK, Costello SP, Andrews JM, Bryant RV. Food avoidance, restrictive eating behaviour and association with quality of life in adults with inflammatory bowel disease: a systematic scoping review. *Appetite.* 2021;167:105650. doi:10.1016/j.appet.2021.105650
7. Limdi JK. Dietary practices and inflammatory bowel disease. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37(4):284-292. doi:10.1007/s12664-018-0890-5
8. 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. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031
9. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(10):1274-1280. doi:10.4065/78.10.1274
10. Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moum B, Hjortswang H, et al. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(3):304-309. doi:10.3109/00365521.2010.533382
11. Colapinto CK, O'Connor DL, Tremblay MS. Folate status of the population in the Canadian Health Measures Survey. *Cmaj.* 2011;183(2):E100-106. doi:10.1503/cmaj.100568
12. Gold SL, Manning L, Kohler D, Ungaro R, Sands B, Raman M. Micronutrients and their role in inflammatory bowel disease: function, assessment, supplementation, and impact on clinical outcomes including muscle health. *Inflamm Bowel Dis.* 2023;29(3):487-501. doi:10.1093/ibd/izac223
13. Means RTJ, Brodsky RA. Diagnostic approach to anemia in adults. In: UptoDate, Elmore JG, (Editor): Wolters Kluwer; 2024.
14. Szczepiorkowski ZM, Dunbar NM. Transfusion guidelines: when to transfuse. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:638-644. doi:10.1182/asheducation-2013.1.638

15. Rizzo NS, Jaceldo-Siegl K, Sabate J, Fraser GE. Nutrient profiles of vegetarian and nonvegetarian dietary patterns. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113(12):1610-1619. doi:10.1016/j.jand.2013.06.349
16. da Silva Lopes K, Yamaji N, Rahman MO, Suto M, Takemoto Y, Garcia-Casal MN, et al. Nutrition-specific interventions for preventing and controlling anaemia throughout the life cycle: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;9(9):Cd013092. doi:10.1002/14651858.CD013092.pub2
17. Ning S, Zeller MP. Management of iron deficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;2019(1):315-322. doi:10.1182/hematology.2019000034
18. Moe S, Grill AK, Allan GM. Newer iron supplements for anemia. *Can Fam Physician.* 2019;65(8):556.
19. Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(10):1961-1981. doi:10.1002/ibd.22906

Programme de soutien



1 programme. 1 promesse.

Faites confiance à AbbVie Care pour un partenariat engagé qui repose sur notre promesse : offrir aux patients un soutien continu et harmonieux pour l'ensemble de nos produits.

**Connaissances acquises
pendant plus de 20 ans**

auprès de

plus de 350 000 membres

de programmes actuels et antérieurs d'AbbVie¹



Référence : 1. Corporation AbbVie. Données internes.

© 2024 AbbVie. Tous droits réservés.
Toutes les marques de commerce
appartiennent à leurs
propriétaires respectifs.
CA-IMM-240006A / AL24

MEMBRE DE
MÉDICAMENTS NOVATEURS CANADA



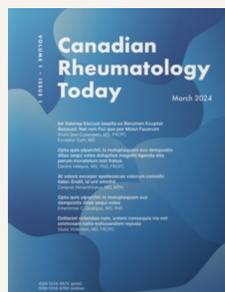
abbvie.ca
1-888-703-3006

abbvie



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 pour 2025.



SHREYA B. KISHORE, M.D.



La D^{re} Shreya Kishore est titulaire d'une bourse en médecine hospitalière pédiatrique et en gastro-entérologie au British Columbia Children's Hospital à Vancouver. Elle a obtenu son diplôme de docteure en médecine à l'Université Griffith et a accompli sa formation en pédiatrie dans l'État de Queensland, en Australie. Elle s'intéresse surtout aux maladies inflammatoires de l'intestin, à l'hépatologie et à l'application de la recherche dans la pratique clinique chez les enfants. Ses domaines de recherche portent sur les MII très précoces, le traitement diététique des MII, les résultats neurodéveloppementaux chez les enfants atteints d'hépatite C et l'anticoagulation aux stades terminaux des hépatopathies.

Affiliations de l'auteur : Stagiaire titulaire d'une bourse en gastro-entérologie, département de pédiatrie, division de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition, British Columbia Children's Hospital, Université de Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique) et Griffith University School of Medicine, Gold Coast, Australie.

SALLY LAWRENCE, MBChB, FRCPC, FRCPC



La D^{re} Sally Lawrence Lawrence est gastro-entérologue pédiatrique, responsable du programme clinique sur les MII au British Columbia Children's Hospital dans le cadre du prix Hudson Scholar de l'Université de la Colombie-Britannique. Elle a accompli une formation en gastro-entérologie pédiatrique et en MII au stade avancé à Édimbourg et à Londres, au Royaume-Uni, ainsi qu'à l'UBC à Vancouver. Elle s'intéresse surtout à la recherche sur l'incidence de l'alimentation et aux réponses vaccinales dans les MII, ainsi que la mise en œuvre de la recherche sur les MII dans la pratique clinique.

Affiliations de l'auteur : Professeure adjointe au département de pédiatrie, division de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition, British Columbia Children's Hospital, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique

PRINCIPAUX POINTS À RETENIR :

- La récurrence postopératoire (RPO) est extrêmement fréquente après un traitement chirurgical de la maladie de Crohn (MC). Le degré de gravité de la récurrence permet de prédire le futur besoin d'une nouvelle intervention. C'est pourquoi la surveillance de la RPO est essentielle.
- L'iléocoloscopie est la référence absolue actuelle pour surveiller une RPO, mais l'adhésion des patients est très faible.
- Les nouvelles données appuient l'utilisation combinée de l'échographie intestinale et du dosage de la calprotectine fécale comme nouvel outil non effractif de surveillance de la RPO.
- Des recherches plus approfondies se justifient pour élucider pleinement l'utilité des examens non effractifs dans la prise en charge postopératoire de la MC.

LA SURVEILLANCE NON EFFRACTIVE PEUT-ELLE REMPLACER L'ILÉOCOLOSCOPIE LORS D'UNE RÉCIDIVE POSTOPÉRATOIRE DE LA MALADIE DE CROHN?

Introduction

L'amélioration de la prise en charge de la maladie et du traitement médical a permis de remodeler le paysage thérapeutique de la maladie de Crohn (MC) et de réduire le besoin de résection intestinale.¹ Toutefois, l'intervention chirurgicale joue toujours un rôle crucial dans le traitement médical de la maladie réfractaire ou des complications telles que les sténoses ou les fistules.² De récentes études de population menées en cette ère des médicaments biologiques ont montré que le taux de traitements chirurgicaux de la MC sur une période de 10 ans a atteint 49,9 % dans le cas d'une MC survenue à l'âge adulte et 37,7 % dans le cas d'une MC apparue dans l'enfance.³

Pourquoi la surveillance postopératoire est-elle importante?

Bien qu'une rémission clinique soit souvent obtenue après le traitement chirurgical, une récurrence postopératoire (RPO) endoscopique est détectée dans 90 % des cas dans les trois ans qui suivent, et jusqu'à 70 % des patients doivent subir une nouvelle intervention dans les 10 ans si un traitement approprié n'est pas instauré.⁴ La récurrence se produit dans l'iléon néo-terminal ou l'anastomose et se manifeste souvent par des résultats endoscopiques avant l'apparition de symptômes cliniques.¹ La gravité de la récurrence endoscopique un an après le traitement chirurgical est souvent prédictive d'une récurrence clinique ultérieure et de la nécessité d'une future intervention.⁴ On pense que la récurrence postopératoire est déclenchée par la présence d'un contenu intestinal et de bactéries dans la lumière de l'intestin qui entraînent une invasion de la muqueuse par des cellules inflammatoires.¹

Surveillance actuelle de la récurrence de la MC

Actuellement, l'iléocoloscopie est la référence absolue pour la surveillance postopératoire de la MC et elle est réalisée dans les 6 à 12 mois qui suivent l'intervention chirurgicale.⁵ L'étude déterminante POCER a confirmé le rôle central de l'endoscopie postopératoire. Dans cette étude, les patients ont été répartis aléatoirement dans le groupe des « soins actifs », comprenant une iléocoloscopie à six mois et un traitement progressif en cas de récurrence endoscopique, ou dans le groupe des « soins standard » consistant en une prise en charge en fonction des symptômes, sans iléocoloscopie. À 18 mois de suivi, les patients

du groupe des « soins actifs » avec endoscopie présentaient des taux de récurrence endoscopique considérablement plus faibles par rapport aux patients du groupe des « soins standard » (49 % p/r à 67 %, respectivement; $p = 0,03$).⁶ Il existe peu de recherches pour guider la surveillance endoscopique postopératoire au-delà des 12 mois, mais étant donné les taux élevés de RPO, il a été suggéré de répéter l'iléocoloscopie tous les un à deux ans pour mieux orienter la prise en charge.⁷ Les résultats endoscopiques de la muqueuse sont évalués au moyen du score de Rutgeerts, qui prédit la récurrence clinique et classe la gravité de la maladie de i0 à i4 en fonction de la présence et de l'étendue d'ulcères aphteux dans l'iléon néo-terminal et l'anastomose.¹ Les scores modifiés de Rutgeerts et REMIND ont été récemment mis au point pour distinguer les lésions aphteuses dans l'iléon néo-terminal de celles qui sont confinées à l'anastomose, car il reste à savoir si les lésions anastomotiques sont liées à une modification ischémique postopératoire plutôt qu'à la progression de la MC.⁸ Ces scores continuent d'être évalués et pourraient aider à prédire les résultats à long terme après le traitement chirurgical.

Il n'est pas possible de remplacer l'iléocoloscopie par des méthodes non effractives dans tous les cas, car l'évaluation endoscopique permet de faire des biopsies pour évaluer l'activité histologique et la dysplasie. Toutefois, l'iléocoloscopie est effractive et entraîne des coûts élevés, des risques liés à la procédure et des problèmes logistiques tels que la disponibilité des salles d'opération. De plus, elle ne permet pas d'évaluer facilement la maladie dans l'intestin grêle proximal, et la fréquence d'un examen endoscopique est limitée. Il nécessite une préparation de l'intestin et peut être mal toléré par les patients.⁹ En conséquence, la surveillance postopératoire recommandée est associée à une mauvaise adhésion des patients. En effet, seuls 30 à 54 % d'entre eux acceptent de passer une iléocoloscopie dans les 12 mois qui suivent le traitement chirurgical. Compte tenu de l'importance de la prévention et du traitement rapide d'une RPO pour éviter les lésions intestinales, sa surveillance par des méthodes d'évaluation non effractives est donc justifiée.

Modalités non effractives pour la surveillance postopératoire de l'activité de la MC

La **Figure 1** illustre les modalités de surveillance d'une RPO de la MC.

Indices cliniques de la maladie

Les indices cliniques tels que l'indice d'activité de la maladie de Crohn ne sont pas bien corrélés à la présence d'une récidive postopératoire endoscopique de la maladie.⁹ La récidive détectée par endoscopie survient souvent avant l'apparition des symptômes cliniques.¹ Il existe en outre de nombreux facteurs de confusion concernant les symptômes postopératoires, tels que la malabsorption des sels biliaires, la prolifération de bactéries dans l'intestin grêle, les adhérences, la dysmotilité et la malabsorption des lipides, qui augmentent faussement les indices cliniques.⁷

Biomarqueurs sériques et indice de cicatrisation endoscopique

Les biomarqueurs sériques tels que la protéine C réactive et la vitesse de sédimentation des érythrocytes se sont révélés insensibles à la détection d'une RPO localisée.^{1,10} Toutefois, l'indice de cicatrisation endoscopique, un score dérivé d'une analyse de sang évaluant 13 biomarqueurs supposés refléter l'inflammation de la muqueuse (ANG1, ANG2, CRP, SAA1, IL17, EMMPRIN, MMP1, MMP2, MMP3, MMP9, TGF- α , CEACAM1 et VCAM), a été mis au point et validé pour identifier les patients en rémission endoscopique. La précision de l'indice de cicatrisation endoscopique a été évaluée quant à la présence d'une récidive postopératoire endoscopique. Après six mois, l'indice de cicatrisation endoscopique < 20 et la concentration de calprotectine fécale < 100 $\mu\text{g/g}$ ont montré une sensibilité (81,8 % et 90,9 %, respectivement) et une valeur prédictive négative (84,0 % et 91,7 %, respectivement)

comparables pour la détection de la récidive endoscopique. Toutefois, à 18 mois, l'indice de cicatrisation endoscopique n'a pas permis de faire une distinction fiable entre rémission et récidive, contrairement à la calprotectine fécale, la valeur prédictive négative étant de 64,9 % p/r à 89,7 %, respectivement.⁴ Ce résultat a été attribué au fait que les marqueurs de remodelage de la matrice sont plus importants au début de la phase postopératoire. Bien que ce test soit prometteur, sa disponibilité est actuellement limitée, et des recherches plus approfondies validant son rapport coût-efficacité et son utilité pour prédire une RPO en situation réelle sont justifiées.

Biomarqueurs fécaux

Il existe de plus en plus de données probantes indiquant que la calprotectine fécale est un outil complémentaire utile pour surveiller l'activité de la MC après une intervention chirurgicale. Boschetti et al. ont évalué 86 patients atteints de MC asymptomatiques après un intervalle postopératoire moyen de 8,2 plus ou moins 0,5 mois. Ils ont indiqué que les taux de calprotectine fécale des patients présentant une récidive endoscopique étaient considérablement plus élevés que ceux des patients en rémission endoscopique (moyenne de 473 $\mu\text{g/g}$ p/r à 115 $\mu\text{g/g}$; $P < 0,0001$). Ils ont également observé une forte corrélation entre les taux de calprotectine fécale et les scores de Rutgeerts ($r = 0,65$, $P < 0,0001$).¹¹ Des seuils de calprotectine fécale de 100 à 150 $\mu\text{g/g}$ ont démontré une sensibilité de 70 % à 89 % et une spécificité de 58 % à 69 % pour la détection d'une récidive endoscopique.¹² La valeur prédictive négative élevée de la calprotectine fécale supérieure à 90 % suggère

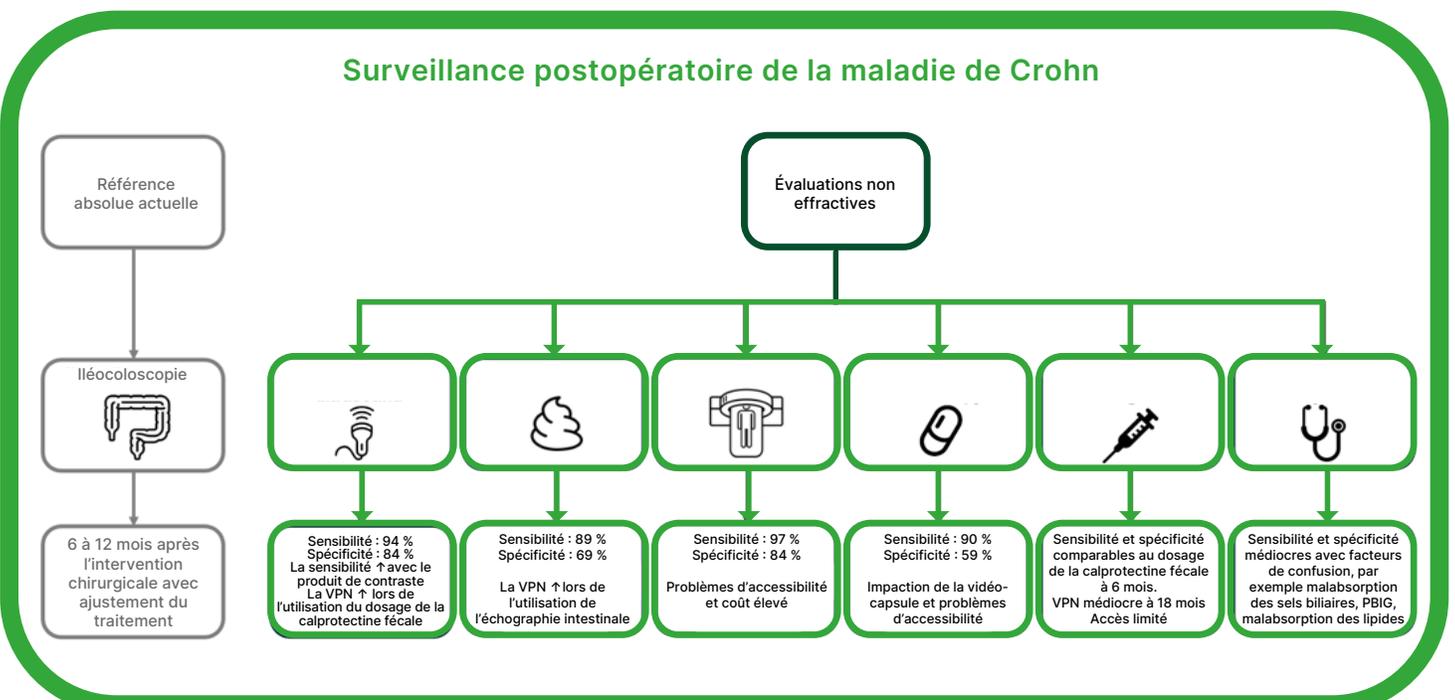


Figure 1 : Surveillance postopératoire de la maladie de Crohn; d'après D^{re} Shreya Kishore M.D., D^{re} Sally Lawrence MBChB, FRCPC, FRCPC
Abréviations : ERM : entérographie par résonance magnétique; PBIG : prolifération des bactéries dans l'intestin grêle; VPN : valeur prédictive négative.

EST MAINTENANT OFFERT POUR LE TRAITEMENT DE LA COLITE ULCÉREUSE

INHIBITEUR DE JAK À PRISE ORALE UNIQUOTIDIENNE^{1*}

RINVOQ (upadacitinib) est indiqué pour le traitement des adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive qui ont connu un échec thérapeutique antérieur, c.-à-d. qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante, qui ont cessé de répondre ou qui présentent une intolérance à au moins un traitement classique et (ou) un médicament biologique¹.

Veuillez consulter la monographie du produit au rinvoq.ca/pm pour connaître les renseignements sur les contre-indications, les mises en garde et précautions, les effets secondaires, les interactions, la posologie et l'administration, ainsi que les conditions d'utilisation clinique. Vous pouvez également vous procurer la monographie du produit en téléphonant au 1-888-704-8271.

JAK : Janus kinases.

* Consulter la monographie du produit pour obtenir des renseignements complets sur la posologie et l'administration.

Référence : 1. Corporation AbbVie. Monographie de RINVOQ.

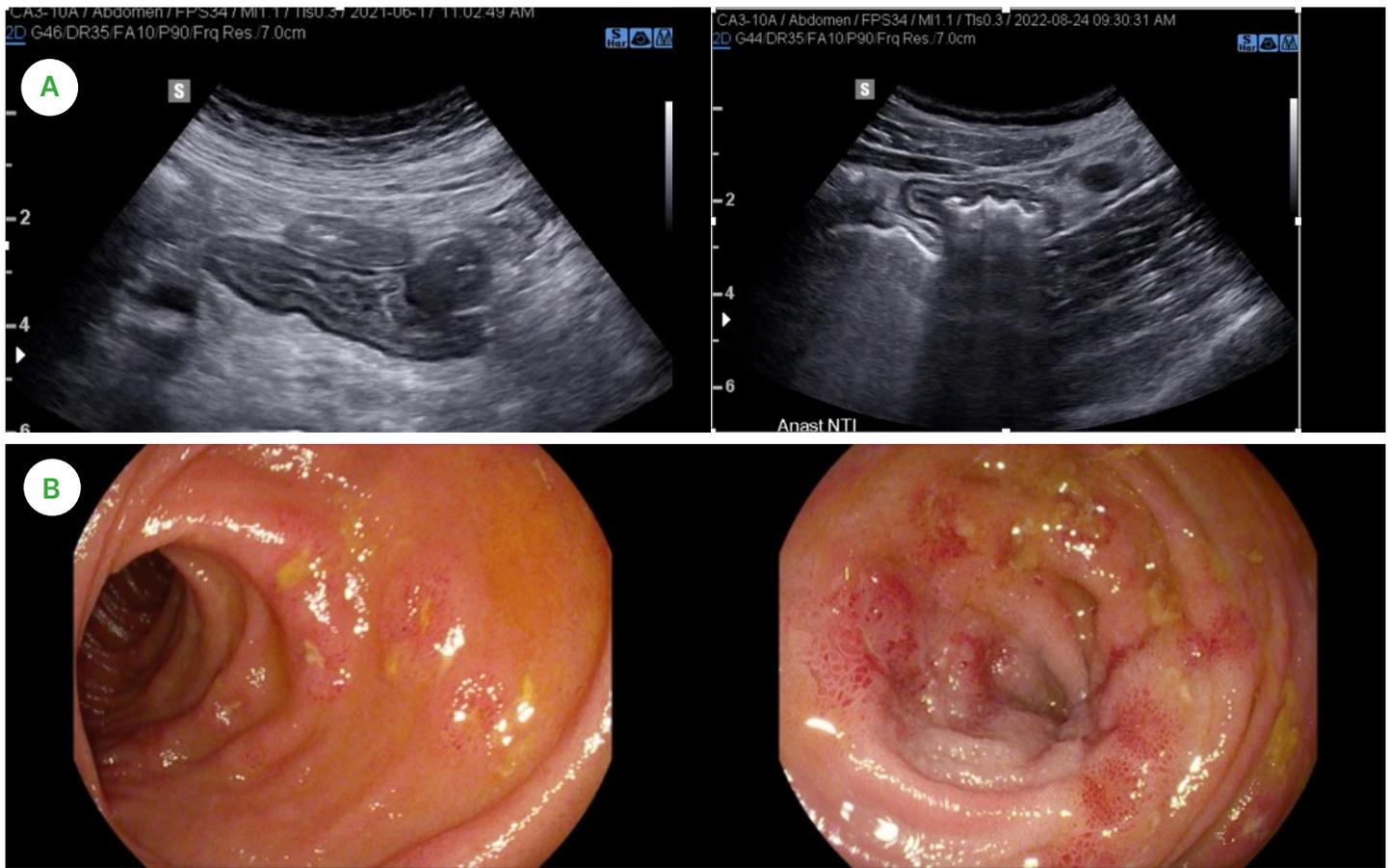


Figure 2 : Évaluation postopératoire de la maladie de Crohn six mois après une résection iléo-cæcale avec anastomose des extrémités distale et proximale chez un patient à haut risque sous traitement biologique prophylactique après l'intervention. **A.** Échographie intestinale montrant une anastomose entre les extrémités distale et proximale et la muqueuse colique normale, ainsi que l'augmentation de l'épaisseur de la paroi intestinale du côté iléal entourée d'un tissu adipeux inflammatoire brillant. **B.** Les images endoscopiques ont confirmé la récurrence i3 selon le score de Rutgeerts dans l'iléon néo-terminal. Images avec l'aimable autorisation D^{re} Kerri Novak.

qu'un seuil en dessous de 100 µg/g pourrait éviter des iléocoloscopies systématiques chez 30 % des patients atteints de MC asymptomatiques après l'intervention chirurgicale. De plus, la documentation existante indique que les tendances sérielles de la calprotectine fécale au fil du temps permettent de prévoir une récurrence endoscopique et clinique précoce dans les cohortes pédiatriques et adultes.¹³ Par conséquent, la calprotectine fécale pourrait jouer un rôle dans l'évaluation du risque périopératoire, la surveillance proactive et l'évaluation de l'efficacité du traitement de la MC après l'intervention. Les lignes directrices de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) recommandent de commencer les dosages de la calprotectine fécale trois mois après le traitement chirurgical et d'envisager une évaluation endoscopique ultérieure en fonction des taux et des tendances de ce biomarqueur au cours du suivi.¹⁴ Toutefois, la valeur seuil optimale pour prédire une RPO reste à déterminer et l'adhésion aux tests sur les selles peut poser des difficultés.⁴

Échographie intestinale

L'échographie intestinale apparaît comme une solution non effractive pour remplacer l'iléocoloscopie dans le diagnostic d'une RPO, définie par un score de Rutgeerts > i2, avec une sensibilité de 94 % et une

spécificité de 84 %.^{15,16} (Figure 2). Des scores tels que le Simple Ultrasound Activity Score for Crohn's Disease (SUS-CD), l'International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score (IBUS-SAS) et le Simple Ultrasound Score (SUS) démontrent une grande précision dans le diagnostic d'une RPO, l'aire sous la courbe des trois scores étant supérieure à 80 %.¹⁷ L'augmentation de l'épaisseur de la paroi intestinale, l'hyperémie de la paroi intestinale et la présence de ganglions lymphatiques sont toutes en corrélation avec le score endoscopique de Rutgeerts.^{9,18} L'utilité de l'échographie intestinale postopératoire pour détecter les complications n'a pas été évaluée. Cependant, plusieurs études ont déterminé le rôle de l'échographie intestinale dans la détection des sténoses affectant l'intestin grêle et, en utilisant la chirurgie comme comparateur, elles ont signalé une sensibilité comprise entre 75 % et 100 % ainsi qu'une spécificité comprise entre 89 % et 93%.¹⁸

Étant donné que la MC est transmurale, elle est beaucoup mieux évaluée par l'imagerie, qui permet d'examiner l'ensemble de la paroi intestinale et les manifestations extraluminales, contrairement à la coloscopie qui ne permet que l'examen des lésions de la muqueuse. L'imagerie pourrait en outre permettre la détection d'une inflammation active dans l'intestin grêle proximal. Les méthodes non effractives telles

que l'échographie intestinale ont également le grand avantage de pouvoir être répétées plusieurs fois, ce qui pourrait améliorer la précision de ce test, faciliter la surveillance étroite des patients, et minimiser les retards de diagnostic et de traitement. Un traitement plus précoce pourrait remodeler la trajectoire de la maladie chez les patients atteints de MC traitée chirurgicalement, et minimiser le risque de RPO. L'échographie intestinale dépend du praticien et sa réalisation est plus difficile lorsque le patient présente une forte corpulence. Toutefois, elle est peu coûteuse, n'émet pas de rayonnements et fournit des informations précieuses sur le lieu des soins. Les dernières lignes directrices de l'ECCO suggèrent l'utilisation de l'échographie intestinale comme méthode alternative pour détecter une RPO, surtout après une résection de l'intestin grêle dont l'anastomose n'est pas accessible à l'endoscopie.¹⁸ L'élaboration de lignes directrices consensuelles internationales sur les paramètres de l'échographie intestinale postopératoire de la MC est en cours et elles renforceront davantage l'utilisation de cette modalité dans le contexte postopératoire.

Une étude prospective multicentrique menée récemment a évalué une approche non effractive associant l'échographie intestinale et le dosage de la calprotectine fécale. Elle a démontré qu'une épaisseur de paroi intestinale d'au moins 3 mm et une concentration de calprotectine fécale de 50 µg/g ou plus ont permis d'identifier correctement 75 % des patients présentant une RPO, avec un taux de faux positifs de 2,5 %.⁹ À l'inverse, l'association d'une épaisseur de paroi intestinale inférieure à 3 mm et d'une concentration de calprotectine fécale inférieure à 50 µg/g a permis de classer correctement 74 % des patients, avec seulement 4,5 % de patients classés à tort comme ne présentant pas de RPO. Ce résultat suggère qu'il est possible d'instaurer un traitement biologique chez les patients présentant des signes de RPO lors de l'échographie intestinale et une concentration élevée de calprotectine fécale sans leur faire subir une iléocoloscopie. De même, les patients dont les valeurs de calprotectine sont normales et qui ne présentent pas d'anomalies lors de l'échographie intestinale pourraient potentiellement poursuivre leur suivi sans subir d'évaluation endoscopique.

Échographie de contraste

L'échographie de contraste ultrasonore spécifique de l'intestin grêle (SICUS) et l'échographie avec produit de contraste ultrasonore (CEUS) ont également été utilisées pour évaluer une RPO de la MC. La SICUS utilise un produit de contraste (polyéthylène glycol) administré par voie orale pour évaluer les modifications de la paroi intestinale et les complications à ce niveau. La CEUS nécessite un produit de contraste injecté par voie intraveineuse, ce qui permet une évaluation détaillée de la vascularisation de la paroi intestinale. Une méta-analyse récente a permis de conclure que la SICUS est plus sensible que l'échographie intestinale (99 % p/r à 82 %, respectivement), mais moins

spécifique (74 % p/r à 88 %, respectivement).¹ Une étude menée récemment a signalé que la sensibilité déjà élevée de 89,7 % pour la détection d'une RPO par échographie intestinale pouvait atteindre 98 % en utilisant la CEUS.¹⁸ Toutefois, il faut soupeser le gain modeste de sensibilité et la nature effractive accrue, le temps supplémentaire nécessaire et le manque d'accès. Par conséquent, les deux techniques d'échographie de contraste ne semblent actuellement pas offrir d'avantages notables par rapport à l'échographie intestinale.¹⁶

Endoscopie par vidéo-capsule

L'intérêt de l'endoscopie par vidéo-capsule (EVC) pour la détection d'une RPO de la MC a été évalué dans plusieurs études. Il a été rapporté que la sensibilité de l'EVC pour la détection d'une récurrence dans l'iléon néo-terminal est inférieure à celle de l'iléocoloscopie, bien qu'elle permette de détecter des lésions hors de portée de l'iléocoloscopie chez près de deux tiers des patients.¹ Néanmoins, l'EVC comporte un risque d'impaction de la capsule et est plus coûteuse que l'endoscopie classique. L'EVC pourrait être utile comme technique non effractive pour la détection d'une RPO de la MC, mais des études plus approfondies sont nécessaires.¹

Entérographie par résonance magnétique

L'entérographie par résonance magnétique (ERM) permet d'évaluer l'activité de la maladie de Crohn sans l'exposition aux rayonnements associée aux tomodensitométries. L'indice MONITOR a été récemment validé pour prédire une RPO chez les patients atteints de MC au moyen de l'ERM. Le score est calculé en fonction de sept critères : épaisseur de la paroi intestinale, rehaussement par contraste, augmentation du signal T2, augmentation du signal pondéré en diffusion, œdème, ulcères et longueur du segment atteint. Il s'est avéré efficace et facile à utiliser, avec une aire sous la courbe de 0,80 pour la prédiction d'une RPO.¹⁹

Une méta-analyse réalisée par Yung et al. a évalué la précision diagnostique de l'EVC, de l'ERM et de l'échographie intestinale dans la détection d'une récurrence postopératoire endoscopique de la MC. L'ERM et l'échographie intestinale ont démontré une précision comparable pour prédire une RPO, avec des valeurs d'aire sous la courbe de 0,98 et 0,93, respectivement.²⁰ L'échographie intestinale offre le grand avantage de pouvoir être réalisée par des gastro-entérologues, et, par conséquent, de fournir des informations immédiates et une orientation quant aux décisions thérapeutiques. Par contre, l'ERM nécessite une évaluation par des radiologues, ce qui entraîne des temps d'attente plus longs avant la procédure et l'élaboration des rapports. De plus, l'examen est coûteux et l'utilisation du gadolinium intraveineux a été associée à une rétention prolongée de ce produit de contraste dans le cerveau.¹⁸ L'utilisation de l'ERM est limitée par des difficultés d'accès, une mauvaise acceptation de la part

des patients en raison de la claustrophobie et de la nécessité d'une préparation des intestins.

Conclusion

La RPO reste l'un des aspects les plus difficiles de la prise en charge de la MC. La prévention et le traitement rapide d'une RPO sont essentiels pour éviter les lésions intestinales. Une surveillance non effractive pourrait jouer un rôle fondamental dans la réduction du nombre de procédures endoscopiques postopératoires dans la MC et, par conséquent, diminuer le fardeau pesant sur les patients. Le dosage de la calprotectine fécale, l'échographie intestinale et d'autres modalités d'imagerie, ainsi que l'indice de cicatrisation endoscopique de la muqueuse, sont de nouvelles méthodes de surveillance minimalement effractives permettant la détection d'une RPO. La méthode consistant à combiner des évaluations non effractives, telles que l'échographie intestinale, et le dosage de la calprotectine fécale est prometteuse, car elle s'avère précise et fiable pour surveiller une RPO de la MC, ce qui facilite le suivi étroit des patients et minimise les retards de diagnostic et de traitement. Des études prospectives de plus grande envergure sont nécessaires pour déterminer comment l'échographie intestinale et le dosage de la calprotectine fécale peuvent être intégrés dans la surveillance d'une RPO de la MC. Toutefois, ces tests complètent l'arsenal diagnostique après le traitement chirurgical de la MC et pourraient réduire le besoin de réaliser des endoscopies invasives dans le cadre de la surveillance de routine dans un avenir proche.

Coordonnées :

Sally Lawrence, MBChB, FRCPC, FRCPC
Courriel : sally.lawrence@cw.bc.ca

Divulgence de renseignements financiers :

S. K. : aucune déclaration

S. L. : honoraires pédagogiques : Takeda, AbbVie et Celltrion en dehors du travail soumis.

Références :

1. Yamamoto T. Diagnosis and monitoring of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jan 2;9(1):55-66.
2. Spinelli A, Sacchi M, Fiorino G, et al. Risk of postoperative recurrence and postoperative management of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2011 Jul 7;17(27):3213
3. Kurowski JA, Milinovich A, Ji X, et al. Differences in biologic utilization and surgery rates in pediatric and adult Crohn's disease: results from a large electronic medical record-derived cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Jul 1;27(7):1035-44.
4. Hamilton AL, De Cruz P, Wright EK, et al. Non-invasive serological monitoring for Crohn's disease postoperative recurrence. *J Crohns Colitis*. 2022 Dec 1;16(12):1797-807.
5. Nguyen GC, Loftus EV, Hirano I, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection. *Gastroenterol*. 2017;152:271-5. Most recent AGA guidelines specifically evaluating the postoperative management of Crohn's disease.
6. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet*. 2015 Apr 11;385(9976):1406-17.
7. Battat R, Sandborn WJ. Advances in the comprehensive management of postoperative Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jul 1;20(7):1436-49.
8. Dasharathy SS, Limketkai BN, Sauk JS. What's new in the postoperative management of Crohn's disease? *Dig Dis Sci*. 2022 Aug;67(8):3508-17.
9. Furfaro F, D'Amico F, Zilli A, et al. Noninvasive assessment of postoperative disease recurrence in Crohn's disease: a multicenter, prospective cohort study on behalf of the Italian Group for Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Nov 1;21(12):3143-51.
10. Fasulo E, D'Amico F, Osorio L, et al. The management of postoperative recurrence in Crohn's disease. *J Clin Med*. 2023 Dec 25;13(1):119.
11. Boschetti G, Moussata D, Stefanescu C, et al. Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol/ACG*. 2015 Jun 1;110(6):865-72.
12. Tham YS, Yung DE, Fay S, et al. Fecal calprotectin for detection of postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018 Jun 30;11:1756284818785571.
13. Boube M, Laharie D, Nancey S, et al. Variation of faecal calprotectin level within the first three months after bowel resection is predictive of endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2020 Jul 1;52(7):740-4.
14. Dragoni G, Allocca M, Myrelid P, et al. Results of the eighth scientific workshop of ECCO: Diagnosing postoperative recurrence of Crohn's disease after an ileocolonic resection with ileocolonic anastomosis. *J Crohns Colitis*. 2023 Sep 1;17(9):1373-86.
15. Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G, et al. Magnetic resonance enterography compared with ultrasonography in newly diagnosed and relapsing Crohn's disease patients: the METRIC diagnostic accuracy study. *Health Technol Assess*. 2019 Aug;23(42):1.
16. Rispo A, Imperatore N, Testa A, et al. Diagnostic accuracy of ultrasonography in the detection of postsurgical recurrence in Crohn's disease: a systematic review with meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Apr 23;24(5):977-88.
17. Amor Costa C, Suarez Ferrer C, Poza Cordon J, et al. P485 Do intestinal ultrasound scores have a role in the diagnosis of postoperative recurrence? *J Crohns Colitis*. 2024 Jan 1;18(Supplement_1):i971-2.
18. Kucharzik T, Maaser C. Intestinal ultrasound and management of small bowel Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018 Apr 30;11:1756284818771367.
19. Schaefer M, Laurent V, Grandmougin A, et al. A magnetic resonance imaging index to predict Crohn's disease postoperative recurrence: the MONITOR index. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 May 1;20(5):e1040-9.
20. Yung DE, Har-Noy O, Tham YS, et al. Capsule endoscopy, magnetic resonance enterography, and small bowel ultrasound for evaluation of postoperative recurrence in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Jan 1;24(1):93-100.

Considérez **RENFLEXIS**

Le produit biosimilaire de Remicade*
#1 distribué par les pédiatres canadiens†‡

Découvrez **RENFLEXIS**,
un médicament qui peut être utilisé
chez les adultes et les enfants
âgés de 6 ans et plus².

Programme de soutien
aux patients

Harmony

Par **ORGANON**

Soutien offert aux patients canadiens traités
par **RENFLEXIS** depuis 2018^{§1}

BALAYEZ LE CODE ICI

Visitez le [harmonyorganon.ca/fr/](https://www.harmonyorganon.ca/fr/)
pour en savoir plus



L'approbation des indications repose sur la similitude entre **RENFLEXIS** et le médicament biologique de référence Remicade*.

RENFLEXIS (infiximab pour injection) est indiqué² :

- pour la réduction des signes et des symptômes, l'induction et le maintien de la rémission clinique et de la cicatrisation de la muqueuse, et la réduction du recours à un traitement par corticostéroïdes chez les adultes atteints de la maladie de Crohn modérément à sévèrement active qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement par corticostéroïdes et/ou aminosalicylés. **RENFLEXIS** peut être administré seul ou en association avec un traitement standard;
- pour la réduction des signes et des symptômes, ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique chez les patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn modérément à sévèrement active qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement standard (c.-à-d. corticostéroïdes et/ou aminosalicylés et/ou immunosuppresseurs). L'innocuité et l'efficacité de **RENFLEXIS** n'ont pas été établies chez les patients de moins de 9 ans;
- pour le traitement de la maladie de Crohn avec fistulisation, chez les adultes qui n'ont pas répondu à un traitement standard complet et approprié;
- pour la réduction des signes et des symptômes, l'induction et le maintien de la rémission clinique et de la cicatrisation de la muqueuse, et la réduction ou l'abandon du recours à un traitement

par corticostéroïdes chez les adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement standard (c.-à-d. aminosalicylés et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs);

- pour la réduction des signes et des symptômes, l'induction et le maintien de la rémission clinique et l'induction de la cicatrisation de la muqueuse, chez les patients pédiatriques atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement standard (c.-à-d. aminosalicylés et/ou corticostéroïdes et ou immunosuppresseurs). L'innocuité et l'efficacité de **RENFLEXIS** n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 ans.

Consultez la monographie à l'adresse <https://www.organon.com/canada-fr/renflexis-pm-f> pour obtenir des renseignements sur les contre-indications, les mises en garde, les précautions, les effets indésirables, la posologie et les conditions d'utilisation clinique. Vous pouvez aussi obtenir la monographie du produit en appelant Organon Canada au 1 844 820-5468.

Références: 1. Données au dossier. Organon Canada Inc., octobre 2023. 2. Monographie de **RENFLEXIS**, Samsung Bioepis, 4 octobre 2023. Distribuée par Organon Canada Inc.

† La portée clinique de cette comparaison n'a pas été établie.

‡ Données IQVIA de février 2023 à mars 2024.

§ Le programme a été initialement exploité par Merck Canada Inc. sous le nom de **MERCK HARMONY**. En juin 2021, le programme a été transféré à Organon Canada Inc. et porte maintenant le nom de **HARMONY PAR ORGANON**™.

¶ Signification clinique inconnue.

 **ORGANON**

™/® N.V. Organon, utilisées sous licence.

* Toutes les autres marques de commerce sont détenues par leur(s) propriétaire(s) respectif(s).

© 2024 Groupe des compagnies Organon. Tous droits réservés.
CA-SBT-110272



RENFLEXIS
Infiximab pour injection

NATASHA BOLLEGALA, Hon BSc, M.D., M.Sc., FRCPC

La D^{re} Natasha Bollegala est gastro-entérologue au Women's College Hospital et professeure adjointe au département de médecine de l'Université de Toronto. Elle est clinicienne en qualité et innovation, et a obtenu une bourse de recherche sur les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) à l'hôpital Mount Sinai de Toronto. En 2016, elle a obtenu une maîtrise en épidémiologie clinique et en recherche sur les soins de santé à l'Université de Toronto, puis a suivi le programme de formation Eliot Phillipson Clinician-Scientist Training Program et le programme Clinician Investigator Program à la même université. Dans le cadre de sa recherche, la D^{re} Bollegala porte un intérêt particulier à la transition entre les soins pédiatriques et les soins aux adultes, et est co-chercheuse principale du groupe national de transition dans le cadre du programme d'amélioration de la qualité des soins aux patients atteints de MII, lancé par le réseau PACE (Promoting Access and Care through Centres of Excellence) de Crohn et Colite Canada (CCC). Elle est coprésidente du Réseau canadien de transition des MII. Elle a publié et présenté des exposés ayant trait au genre en gastro-entérologie. Elle est coprésidente du sous-comité des innovations du comité des affaires de qualité de l'Association canadienne de gastro-entérologie (ACG). Elle est secrétaire exécutive de l'Ontario Association of Gastroenterology (OAG).

Affiliations de l'auteur : Division de gastro-entérologie, Women's College Hospital, Toronto, Canada
Faculté de médecine, Université de Toronto, Toronto, Canada

UNE REVUE DE LA TRANSITION ENTRE LES SOINS PÉDIATRIQUES ET LES SOINS AUX ADULTES DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

L'épidémiologie des maladies inflammatoires de l'intestin apparaissant dans l'enfance

Le Canada est l'un des pays où l'incidence et la prévalence des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) sont les plus élevées. Benchimol et al. ont mené une étude de cohorte populationnelle de 1999 à 2008 en se référant aux données administratives de santé de l'Ontario, au Canada. Ils ont indiqué que la prévalence des MII au Canada en 2008 était de 534,3 pour 100 000 personnes (68 017 personnes atteintes parmi les 12 738 350 habitants de l'Ontario).¹ Entre 1999 et 2008, l'incidence des MII a augmenté chaque année chez les enfants âgés de moins de 10 ans (9,7 % par an, $p < 0,0001$) et les enfants âgés de 10 à 19 ans (3,8 % par an, $p < 0,0001$).^{2,3}

Coward et al. ont publié une étude similaire réalisée à l'aide des données administratives de santé de la population provenant de huit provinces du Canada. Selon les estimations de cette étude, l'incidence nationale des MII était de 29,9 pour 100 000 personnes (IP à 95 % : 28,3 à 31,5) en 2023.² L'incidence des MII chez les enfants était en augmentation (variation annuelle moyenne en pourcentage (VAMP) de 1,27; IC à 95 % : 0,82 à 1,67). La prévalence des MII était de 843 pour 100 000 personnes (IP à 95 % : 716 à 735) en 2023,

avec des prévisions d'augmentation (VAMP de 2,43; IC à 95 % : 2,32 à 2,54). Chez les enfants, la prévalence en 2023 était de 82 (IP à 95 % : 77 à 88) et la VAMP prévue était de 1,91 (1,46 à 2,31).

Selon le rapport 2023 sur l'impact des MII au Canada publié par Crohn et Colite Canada, environ 322 600 Canadiens sont atteints de MII, et 11 000 nouveaux diagnostics sont attendus en 2023.^{4,5}

L'incidence et la prévalence des MII sont en augmentation dans le monde entier. En 2011, Benchimol et al. ont publié un examen systématique détaillant les tendances internationales des MII.⁶ Cet examen démontrait une augmentation de 60 % de la maladie de Crohn (MC) et de 20 % de la colite ulcéreuse (CU) dans les pays en développement et les pays développés. Benchimol et al. ont également publié les résultats d'une analyse de données administratives de santé évaluant des enfants chez qui une MII avait été diagnostiquée entre 1999 et 2010 dans cinq provinces canadiennes, soit 79,2 % de la population canadienne.⁷ Selon leur rapport, l'incidence des MII chez les enfants âgés de cinq ans ou moins avait augmenté au cours de la période d'étude (variation annuelle en pourcentage [VAP] +7,19 %; IC à 95 % : +2,82 % à +11,56 %). La prévalence des MII avait également augmenté de manière significative au cours de la période d'étude (VAP +4,56 %; IC à 95 % : +3,71 % à +5,42 %).⁷

Le dilemme de la transition des soins

Compte tenu du faible taux de mortalité, les enfants ayant reçu un diagnostic de MII devront un jour ou l'autre passer des services de santé pédiatriques aux soins pour adultes. Kaplan et al. ont fourni une explication détaillée de ce phénomène et ont souligné la prévalence cumulative dans le contexte des MII. Avec une espérance de vie des personnes dans le monde occidental d'au moins 80 ans et la fréquence à laquelle le diagnostic est établi chez les jeunes patients, la prévalence des MII dans le monde occidental est en constante augmentation.⁸

La transition entre les soins pédiatriques et les soins aux adultes est définie comme étant « *Le mouvement planifié et intentionnel des adolescents et des jeunes adultes atteints de maladies physiques et médicales chroniques entre les systèmes de santé centrés sur l'enfant et les systèmes de santé orientés vers l'adulte* (Blum 1993) ». ⁹ Il est reconnu que dans les systèmes de santé pédiatriques, l'enfant et son soignant participent au processus, le soignant étant généralement responsable de la prise de décision médicale. Dans le système de soins de santé pour adultes, on s'attend à une autonomie du patient, et l'expérience est orientée vers le patient lui-même, avec moins d'attention accordée aux attentes et aux besoins de son soignant. Cette divergence dans l'orientation et la prestation des soins entraîne un risque de résultats négatifs en matière de santé. À cela s'ajoute le chevauchement du transfert des soins de santé lors d'étapes importantes telles que la fin de l'enseignement secondaire, le début d'une activité professionnelle ou d'un enseignement supérieur, le départ éventuel du foyer familial et l'acquisition d'une indépendance financière, qui sont tous autant d'éléments susceptibles de créer un stress et un fardeau supplémentaires chez un jeune adulte aux prises avec une maladie chronique et complexe tout au long de sa vie.

Par contre, le transfert des soins fait spécifiquement référence à la transmission des soins à l'équipe de soins de santé pour adultes.

Accès aux services de transition des soins

La Child and Adolescent Health Measurement Initiative a publié les données de son enquête nationale de 2021-2022 (National Survey of Children's Health - NSCH), une enquête menée aux États-Unis et financée par le Health Resources and Services Administration's Maternal and Child Health Bureau.¹⁰ Au total, 104 995 enquêtes ont été réalisées au cours des deux années 2021 et 2022. Dans les 50 états et le District of Columbia, le pourcentage estimé de patients ayant fait appel aux services de transition des soins entre 12 et 17 ans (après application des pondérations d'échantillonnage) variait de 9,8 à 30,5 %.¹⁰

Jawaid et al. ont mené une enquête qualitative nationale afin d'évaluer l'accès et la qualité des ressources de transition des soins pour les enfants

passant des soins pédiatriques aux soins pour adultes au Canada.¹¹ L'étude a porté sur un échantillonnage ciblé de gastro-entérologues traitant les adultes et spécialisés dans la transition des soins dans le cadre des MII. Les chercheurs ont mené 25 enquêtes anonymes et 17 entretiens semi-structurés dans neuf centres spécialisés dans le traitement des MII chez l'adulte et dans six provinces canadiennes. Ils ont indiqué que quatre centres sur cinq proposaient une clinique de transition pour les MII, la plupart des patients en âge de transition étant transférés de préférence vers un centre de traitement des MII chez l'adulte au sein d'un établissement universitaire de soins tertiaires. Le nombre de patients en âge de transition transférés chaque année se situait entre 12 et 100, selon ces fournisseurs de soins sélectionnés. Les difficultés rencontrées pendant la période de transition des soins étaient notamment un manque constant d'accès aux ressources de soins de santé multidisciplinaires. Les participants reconnaissaient également qu'un dossier d'orientation complet et l'accès à des données partagées sur le patient, par exemple par le biais d'un dossier médical électronique partagé, simplifieraient le processus de transfert des soins.¹¹

Résultats de la transition entre les soins pédiatriques et les soins aux adultes dans les MII

Traditionnellement, les résultats des soins de santé sont centrés sur la maladie, surtout sur la rémission endoscopique et clinique, et la normalisation des marqueurs sérologiques de l'inflammation. Nous comprenons beaucoup mieux aujourd'hui que la perception du bien-être et de la qualité de vie générale par un patient est un objectif fondamental qui permet finalement à une jeune personne atteinte de MII de réaliser son potentiel personnel. Les interventions visant à améliorer ces résultats déclarés par les patients constituent à présent une composante essentielle de notre approche des soins des MII.

Résultats déclarés par les patients et les fournisseurs de soins de santé

Bihari et al. ont évalué les définitions d'une transition réussie selon les patients, les parents et les fournisseurs de soins de santé pendant la période de transition des soins.¹² Il ont réalisé un échantillonnage raisonné pour mener 17 entretiens semi-structurés avec des patients, 13 avec des parents et 15 avec des fournisseurs de soins de santé. Ce processus a permis de circonscrire plusieurs thèmes qui définissent une transition réussie. Les critères principaux comprenaient l'engagement indépendant (défense de ses propres droits et intérêts, prise de responsabilité au regard des rendez-vous, connaissance des événements liés à la santé). D'autres critères identifiés étaient la participation active à la prise en charge de la maladie, notamment l'adhésion thérapeutique, les examens et la

coordination avec l'équipe de soins lors des poussées de la maladie, ainsi que la construction d'une relation de soutien et de confiance avec l'équipe de soins. Une approche souple de la part de l'équipe de soins aux adultes est essentielle et doit reconnaître les difficultés de la transition au départ d'un système de soins de santé pédiatriques, ainsi que les exigences des programmes d'enseignement supérieur susceptibles de limiter la participation ou l'engagement. Les fournisseurs de soins de santé appréciaient le fait de disposer d'une base de connaissances générales sur des maladies spécifiques. Les patients soulignaient l'importance d'un fournisseur des soins de santé aux adultes régulièrement disponible et de la stabilité de la maladie.¹²

Préparation à la transition

L'un des principaux facteurs considérés comme englobant les compétences essentielles requises pour la transition est la préparation à cette transition. Ces compétences sont notamment la prise en charge autonome, la connaissance des médicaments et des maladies, la littératie en matière de santé, et l'auto-efficacité. Johnson et al. ont regroupé 16 études pour réaliser un examen systématique des facteurs affectant les compétences de préparation à la transition chez les patients atteints de MII.¹³ Ces facteurs ont été divisés en quatre catégories : liés aux fournisseurs de soins de santé, démographiques, autres, et liés à la maladie. Parmi les facteurs liés aux fournisseurs de soins de santé, la durée de la transition (avant le transfert des soins) était positivement associée à l'auto-efficacité. Quatorze études ont démontré une association positive entre l'âge et les comportements de prise en charge autonome ainsi que les connaissances relatives à la maladie. Trois études ont montré un lien positif entre l'auto-efficacité, les connaissances et les comportements de prise en charge autonome. La dépression et l'anxiété étaient associées à une moins bonne auto-efficacité, tandis que des antécédents familiaux de MII étaient positivement associés à l'auto-efficacité. Trois études ont signalé que le sexe féminin était positivement associé à la prise en charge autonome.¹³

Utilisation des services de santé

Botema et al. ont mené une étude de cohorte en utilisant une base de données d'assurance néerlandaise qui couvrait environ 4,2 millions de personnes, soit 25 % de la population néerlandaise, de 2007 à 2014.¹⁰ Ils ont suivi des patients âgés de 16 à 18 ans jusqu'à l'âge de 19 ans ou jusqu'à ce qu'ils soient transférés aux soins pour adultes. L'étude a montré que les stéroïdes et les traitements biologiques avancés des MII étaient moins souvent utilisés dans le cadre des soins pédiatriques, et que le nombre global d'hospitalisations liées aux MII était plus faible chez les patients traités par un fournisseur de soins pédiatriques.¹⁴

Zhao et al. ont utilisé les données administratives de santé de l'Ontario, Canada, de 1998 à 2008 pour

évaluer les consultations externes, les visites au service des urgences, les hospitalisations et les analyses de laboratoire liées aux MII et spécifiques aux MII.¹⁵ Ils ont comparé l'incidence relative (IR) durant les deux dernières années de soins pédiatriques avec les deux premières années de soins aux adultes. L'étude a porté sur 536 patients (388 atteints de MC et 148 de CU). Les résultats ont montré que les nombres de visites au service des urgences ([IR-MC : 2,12; IC à 95 % : 1,53 à 2,93], [IR-CU : 2,34; IC à 95 % : 1,09 à 5,03]), de consultations externes ([IR-MC : 1,56; IC à 95 % : 1,42 à 1,72], [IR-CU : 1,48; IC à 95 % : 1,24 à 1,76]) et d'analyses de laboratoire étaient tous significativement plus élevés au cours de la période de soins aux adultes.

Interventions visant à optimiser les résultats des soins de santé pendant la transition des soins.

Il existe très peu de données probantes de niveau 1 évaluant rigoureusement l'incidence des interventions ciblées visant à améliorer les résultats des soins de santé spécifiques à la transition.

Bollegala et al. ont publié le protocole d'une étude contrôlée à répartition aléatoire qui a évalué l'incidence d'une intervention multimodale visant à améliorer la transition des patients atteints de MII entre les soins pédiatriques et les soins aux adultes.¹⁶ Cette étude hybride de type 1 sur l'efficacité et la mise en œuvre portait sur des patients âgés de 16 à 17,5 ans et a évalué le rôle d'un modèle en quatre parties comprenant 1) une évaluation individualisée, 2) un navigateur de transition, 3) un renforcement des compétences d'un patient virtuel et 4) un programme d'éducation virtuel. Le résultat principal est l'indice de handicap lié aux MII. Cette étude n'est pas encore entrée dans sa phase analytique et les résultats préliminaires ne sont pas encore disponibles. En l'absence de données probantes de niveau 1 pour soutenir le programme de transition, il a été décidé de concentrer cette intervention sur le rôle d'un navigateur de transition et d'une plateforme éducative complète axée sur la transition. Cette intervention était également soutenue par les énoncés de consensus canadiens sur la transition des adolescents et des jeunes adultes atteints de maladies inflammatoires de l'intestin entre les soins pédiatriques et les soins aux adultes.

Erős et al. ont publié un examen systématique sur la transition entre des soins pédiatriques et les soins aux adultes.¹⁷ L'intervention la plus souvent étudiée était le rôle d'une visite conjointe entre le gastro-entérologue pour adultes, le gastro-entérologue pédiatrique, le patient et son soignant. Le nombre de visites, leur durée et le lieu où elles se déroulaient variaient d'une étude à l'autre. Les membres de l'équipe de soins de santé participant à ces visites variaient également. Dans certaines études, des membres de l'équipe multidisciplinaire, tels que des

diététiciens, des infirmières spécialisées dans les MII et des psychologues, étaient présents. L'objectif de ces visites pouvait varier d'un examen complet des antécédents médicaux du patient et des plans des futurs traitements à une éducation spécifique à la maladie et au développement de compétences telles que la communication.

Corsello et al. ont mené une étude observationnelle à Rome, en Italie, qui a évalué l'incidence d'un processus de transition des soins en deux parties.¹⁸ La première visite se déroulait au centre pédiatrique en présence des parents, des fournisseurs de soins de santé pédiatrique et des fournisseurs de soins de santé aux adultes. La seconde visite avait lieu au centre pour adultes. L'étude portait sur 82 patients atteints de MII et ayant atteint un âge moyen de transition de 20,2 ans ± 2,7 ans. Parmi les participants, 75 % ont exprimé une opinion particulièrement positive sur cette stratégie de transition. Les auteurs ont recommandé une tranche d'âge optimale pour ces visites, en donnant la priorité à cet événement pendant une période de rémission.

Marani et al. ont reconnu la portée limitée de la documentation sur les interventions spécifiques de la transition dans le cadre des MII et ont élargi leur examen de la documentation afin d'inclure toutes les interventions de transition concernant toutes les maladies chroniques apparaissant durant l'enfance.¹⁹ Ils ont sélectionné 26 études et deux grandes catégories d'interventions, dont les cliniques de transition multidisciplinaires et les programmes de transition dirigés par des facilitateurs. Les deux interventions comportaient des éléments tels que des interventions éducatives, des programmes sociaux et un soutien par les pairs, des stratégies de communication renforcées et des efforts ciblés visant à améliorer la préparation à la transition.

Les examens de la documentation dans ce domaine ont montré la variabilité des mesures des résultats et l'hétérogénéité des échelles de mesure de ces résultats. Ils ont mis en lumière le besoin d'une plus grande cohérence pour déterminer les différences importantes et prendre ensuite des mesures ciblées afin d'améliorer la qualité des soins.

Énoncés de consensus canadiens sur la transition des adolescents et des jeunes adultes atteints de maladies inflammatoires de l'intestin entre les soins pédiatriques et les soins aux adultes

En l'absence de preuves évidentes, la plupart des énoncés des lignes directrices dans ce domaine sont fondés sur des avis d'experts et un consensus.

Plusieurs lignes directrices ont été publiées dans ce domaine. Vernon-Roberts et al. ont publié des lignes directrices pour l'Australie et la Nouvelle-Zélande en mai 2024.²⁰ Les lignes directrices du Royaume-Uni sur

la transition dans le cadre des MII ont été publiées en 2017 par Brooks et al.²¹

Les dernières lignes directrices canadiennes ont été élaborées par un groupe multidisciplinaire complet dans tout le Canada, représentant divers milieux de pratique et intégrant des patients partenaires.²² Ces lignes directrices comportent 15 énoncés soulignant l'importance de programmes de transition structurés et individualisés, axés sur l'acquisition de compétences en matière de comportement, de connaissances et d'aptitudes. Les lignes directrices reconnaissent le besoin de soutenir les partenaires de soins de santé au cours de ce processus d'affirmation de l'autonomie et répondent aux besoins de formation des fournisseurs de soins aux adultes qui gèrent ce phénotype complexe. Il est important de noter qu'elles ont reconnu le fournisseur de soins primaires et son rôle comme une figure stable pendant une période de changement et un allié important dans la gestion des problèmes spécifiques des adolescents qui peuvent être inhabituels pour un gastro-entérologue traitant les adultes. Les lignes directrices soulignent également l'importance d'une lettre de transfert de soins détaillée de la part du fournisseur de soins pédiatriques.¹⁸

Conclusion

La transition des patients atteints de MII entre les soins pédiatriques et les soins aux adultes est un processus complexe impliquant de nombreux intervenants. De plus en plus de documentations apparaissent sur les interventions efficaces pour optimiser les résultats des soins de santé dans ce domaine. En fin de compte, l'appréciation des complexités de cette période, la priorisation de ces patients par les gastro-entérologues traitant les adultes et l'amélioration des compétences spécifiques à la transition fournissent les fondements nécessaires à des résultats fructueux.

Coordonnées :

Natasha Bollegala, Hon BSc, M.D., M.S.c., FRCPC
Courriel : natasha.bollegala@wchospital.ca

Divulgence de renseignements financiers :

N. B. : Conseils consultatifs et frais de consultation :

Janssen, Amgen, Takeda, Pfizer et AbbVie;

Subventions : Pfizer

Références :

1. Benchimol EI, Manuel DG, Guttman A, Nguyen GC, Mojaverian N, Quach P, et al. Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: a population-based cohort study of epidemiology trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(10):1761-1769. doi:10.1097/mib.000000000000103
2. Coward S, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta A, Bitton A, Carroll MW, et al. Forecasting the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease: a Canadian nationwide analysis. *Am J Gastroenterol.* 2024 Aug 1;119(8):1563-1570. doi:

- 10.14309/ajg.0000000000002687
3. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JWY, Kaplan GG, Ng SC, et al. Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: systematic review. *Gastroenterology*. 2022 Apr;162(4):1147-1159.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2021.12.282
 4. Windsor JW, Kuenzig ME, Murthy SK, Bitton A, Bernstein CN, Jones JL, et al. The 2023 impact of inflammatory bowel disease in Canada: executive summary. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2023 Jun 1;6(Suppl 2):S1-S8. doi: 10.1093/jcag/gwad003. Erratum in: *J Can Assoc Gastroenterol*. 2023 Nov 13;6(6):255. doi: 10.1093/jcag/gwad038
 5. El-Matary W, Carroll MW, Deslandres C, Griffiths AM, Kuenzig ME, Mack DR, et al. The 2023 impact of inflammatory bowel disease in Canada: special populations-children and adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2023 Sep 5;6(Suppl 2):S35-S44. doi: 10.1093/jcag/gwad016
 6. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdya P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-439. doi:10.1002/ibd.21349
 7. Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Carroll MW, Singh H, Otley AR, et al. Trends in epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease in Canada: distributed network analysis of multiple population-based Provincial health administrative databases. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):1120-1134. doi:10.1038/ajg.2017.97
 8. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;18(1):56-66. doi: 10.1038/s41575-020-00360-x
 9. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, Okinow NA, Orr DP, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*. 1993;14(7):570-576. doi:10.1016/1054-139x(93)90143-d
 10. Child and Adolescent Health Measurement Initiative. 2021-2022 National Survey of Children's Health (NSCH) data query. Data Resource Center for Child and Adolescent Health, supported by the U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration (HRSA), Maternal and Child Health Bureau (MCHB); 2022. Available from: <https://www.childhealthdata.org/browse/survey/results?q=10623&r=1>.
 11. Jawaid N, Jeyalingam T, Nguyen G, Bollegala N. Paediatric to adult transition of care in IBD: understanding the current standard of care among Canadian adult academic gastroenterologists. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2020;3(6):266-273. doi:10.1093/jcag/gwz023
 12. Bihari A, Hamidi N, Seow CH, Goodman KJ, Wine E, Kroeker KI. Defining transition success for young adults with inflammatory bowel disease according to patients, parents and health care providers. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2022;5(4):192-198. doi:10.1093/jcag/gwac004
 13. Johnson LE, Lee MJ, Turner-Moore R, Grinsted Tate LR, Brooks AJ, Tattersall RS, et al. Systematic review of factors affecting transition readiness skills in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(6):1049-1059. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa245
 14. Bottema RWB, de Vries H, Houwen RHJ, van Rheenen PF. Impact of paediatric versus adult care setting on health care utilization in adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(3):310-316. doi:10.1097/mpg.0000000000002399
 15. Zhao X, Bjerre LM, Nguyen GC, Mack DR, Manuel DG, Hawken S, et al. Health services use during transition from pediatric to adult care for inflammatory bowel disease: a population-based study using health administrative data. *J Pediatr*. 2018;203:280-287.e284. doi:10.1016/j.jpeds.2018.08.021
 16. Bollegala N, Barwick M, Fu N, Griffiths AM, Keefer L, Kohut SA, Kroeker KI, Lawrence S, Lee K, Mack DR, Walters TD, de Guzman J, Tersigni C, Miatello A, Benchimol EI. Multimodal intervention to improve the transition of patients with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care: protocol for a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2022 May 18;22(1):251. doi: 10.1186/s12876-022-02307-9.
 17. Erős A, Soós A, Hegyi P, Szakács Z, Eröss B, Párniczky A, et al. Spotlight on transition in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(3):331-346. doi:10.1093/ibd/izz173
 18. Corsello A, Pugliese D, Bracci F, Knafelz D, Papadatou B, Aloï M, et al. Transition of inflammatory bowel disease patients from pediatric to adult care: an observational study on a joint-visits approach. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):18. doi:10.1186/s13052-021-00977-x
 19. Marani H, Fujioka J, Tabatabavakili S, Bollegala N. Systematic narrative review of pediatric-to-adult care transition models for youth with pediatric-onset chronic conditions. *Children and Youth Services Review*. 2020;118:105415. doi:https://doi.org/10.1016/j.chilcyouth.2020.105415
 20. Vernon-Roberts A, Chan P, Christensen B, Havrlant R, Giles E, Williams AJ. Pediatric to adult transition in inflammatory bowel disease: consensus guidelines for Australia and New Zealand. *Inflamm Bowel Dis*. 2024. doi:10.1093/ibd/izae087
 21. Brooks AJ, Smith PJ, Cohen R, Collins P, Douds A, Forbes V, et al. UK guideline on transition of adolescent and young persons with chronic digestive diseases from paediatric to adult care. *Gut*. 2017;66(6):988-1000. doi:10.1136/gutjnl-2016-313000
 22. Fu N, Bollegala N, Jacobson K, Kroeker KI, Frost K, Afif W, et al. Canadian consensus statements on the transition of adolescents and young adults with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care: a collaborative initiative between the Canadian IBD Transition Network and Crohn's and Colitis Canada. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2022;5(3):105-115. doi:10.1093/jcag/gwab050

MAINTENANT OFFERT



Pr

Velsipity^{MC}

comprimés d'étrasimod



VELSIPITY^{MC} est une marque de commerce de Pfizer Inc., utilisée sous licence.
© 2024 Pfizer Canada SRI, Kirkland (Québec) H9J 2M5

PP-V1A-CAN-0035-EN



**VOL. 2
NUMÉRO 3
2024**

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

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

