

VOLUME 3
NUMÉRO 1
PRINTEMPS
2025

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

CANADIAN IBD TODAY

Connaissances cliniques, perspectives
et prise en charge de la maladie

**Les cinq publications les plus
percutantes de 2024 et de cette
année pour la pratique clinique**

Laura E. Targownik, M.D.

**Utilisation de traitements
immunosuppresseurs pour
traiter les maladies inflammatoires
de l'intestin (MII) dans le contexte
de l'après-cancer**

Rana Kandel, M.D.

Sanjay K. Murthy, M.D., M.Sc., FRCPC

**Maladies inflammatoires
de l'intestin chez les
personnes âgées**

Seth R. Shaffer, M.D., MS

**L'obésité dans les maladies
inflammatoires de l'intestin (mii) :
reconnaître un élément
modificateur critique dans la prise
en charge moderne de la maladie**

Joëlle St-Pierre, M.D., PhD

**La SCSM proactive a-t-elle encore
un rôle à jouer dans les MII :
examen de la documentation**

Davide De Marco, M.D.,

Waqas Afif, M.D., M.Sc. (Epi), FRCPC

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

TABLE DES MATIÈRES

Les cinq publications les plus percutantes de 2024 et de cette année pour la pratique clinique.....	5
Laura E. Targownik, M.D.	
Utilisation de traitements immunosuppresseurs pour traiter les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) dans le contexte de l'après-cancer.....	14
Rana Kandel, M.D. Sanjay K. Murthy, M.D., M.Sc., FRCPC	
Maladies inflammatoires de l'intestin chez les personnes âgées.....	24
Seth R. Shaffer, M.D., MS	
L'obésité dans les maladies inflammatoires de l'intestin (mii) : reconnaître un élément modificateur critique dans la prise en charge moderne de la maladie.....	32
Joëlle St-Pierre, M.D., PhD	
La SCSM proactive a-t-elle encore un rôle à jouer dans les MII : examen de la documentation.....	40
Davide De Marco, M.D., Waqas Afif, M.D., M.Sc. (Epi), 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

© 2025 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/>**

NOUVELLE PUBLICATION DANS LE *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*

EXPLOREZ LES RÉSULTATS D'UNE ÉTUDE COMPARATIVE DIRECTE ENTRE SKYRIZI ET L'USTÉKINUMAB DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CROHN MODÉRÉE À GRAVE (ÉTUDE SEQUENCE)⁴



BALAYEZ LE CODE QR POUR EXAMINER
LES PARAMÈTRES D'ÉVALUATION
DE L'ÉTUDE SEQUENCE DANS LA
FICHE RÉSUMANT LES DONNÉES SUR
L'EFFICACITÉ TIRÉES DE CETTE ÉTUDE



SKYRIZI (risankizumab injectable/risankizumab pour injection) est indiqué pour le traitement de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive chez les adultes qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante, qui présentent une intolérance ou qui sont dépendants aux corticostéroïdes, ou qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante, qui présentent une intolérance ou qui ont cessé de répondre aux immunomodulateurs ou aux médicaments biologiques.

Veuillez consulter la monographie du produit au www.abbvie.ca/content/dam/abbvie-dotcom/ca/fr/documents/products/SKYRIZI_PM_FR.pdf pour connaître les renseignements importants sur les contre-indications, les mises en garde, les précautions, les effets secondaires, les interactions, la posologie et l'administration. Vous pouvez également vous procurer la monographie du produit en téléphonant au 1-888-704-8271.

IL : interleukine

* Veuillez consulter les listes des médicaments remboursés de chaque province pour connaître les critères de remboursement.

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

Références : 1. Corporation AbbVie. Données internes (Liste), 23 juillet 2024. 2. Corporation AbbVie. Monographie de SKYRIZI. 3. Corporation AbbVie. Données internes (Premier et seul), 10 janvier 2024. 4. Peyrin-Biroulet L, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2024;391(3):213-223.

À PROPOS DE L'AUTRICE



Laura E. Targownik, M.D.

La D^{re} Laura Targownik est chercheuse clinique à l'Mont Sinaï où elle s'intéresse à l'épidémiologie de la dysplasie intestinale neuronale. Elle est directrice de la division de gastro-entérologie et d'hépatologie de l'Université de Toronto.

Affiliations de l'autrice : Division de gastro-entérologie et d'hépatologie, Département de médecine, hôpital Mont Sinaï, Université de Toronto, Toronto (Ontario)

Les cinq publications les plus percutantes de 2024 et de cette année pour la pratique clinique

Laura E. Targownik, M.D.

Cette dernière année a vu la publication d'un certain nombre d'articles extrêmement influents qui ont eu un impact immédiat sur la façon dont nous soignons les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Dans cet article, j'ai sélectionné cinq publications sur des études parues depuis le début de l'année 2024, qui ont déjà eu un impact direct sur ma façon de prendre en charge les personnes atteintes de MII. Ces publications sont une lecture incontournable pour tous les médecins canadiens qui traitent les MII.

L'exposition précoce aux agents anti-facteur de nécrose tumorale (TNF) permet d'obtenir de meilleurs résultats à long terme dans la maladie de Crohn : (PROFILE)

Les traitements biologiques, à commencer par les nouveaux traitements anti-TNF au début des années 2000, ont révolutionné la prise en charge de la maladie de Crohn. Ces traitements se sont avérés largement supérieurs aux traitements existants pour favoriser la rémission clinique, induire la cicatrisation des muqueuses, prévenir les hospitalisations et les interventions chirurgicales liées à la maladie de Crohn, et réduire le besoin de corticostéroïdes. Les deux décennies suivantes ont vu l'approbation de nombreux autres agents

biologiques et traitements immunomodulateurs ciblés, dotés de modes d'action divers. Toutefois, même les meilleurs traitements n'induisent une rémission clinique que chez 60 à 75 % des patients dans le meilleur des cas. Les taux de rémission endoscopique n'atteignent que 40 à 50 % après un an.^{1,2}

Selon des études observationnelles antérieures, les taux de réponse clinique et de rémission sont plus élevés chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui ont accès aux traitements anti-TNF plus tôt dans le cours de leur maladie.³ Cette conclusion repose sur le modèle de fibrose et de complications comme les sténoses et les fistules dont l'apparition peut être favorisée par une inflammation persistante non maîtrisée dans la maladie de Crohn et qui nécessitent souvent une prise en charge

chirurgicale. Une méta-analyse d'études cliniques réalisée récemment a montré que les personnes ayant reçu des traitements biologiques au cours des 18 mois suivant le diagnostic avaient 33 % plus de chances d'obtenir une rémission clinique à la fin de l'induction, par rapport aux patients dont la première exposition aux agents biologiques avait eu lieu plus de 18 mois après le diagnostic.³ Une analyse canadienne a également montré que les personnes ayant reçu des anti-TNF dans les deux ans suivant le diagnostic étaient exposées à un risque 50 % moins élevé de nécessiter un traitement chirurgical au cours des cinq années suivantes.⁴ Toutefois, l'accès précoce aux anti-TNF a également été limité en raison de leur coût élevé par rapport à d'autres traitements. De plus, la plupart des Canadiens sont traités selon un modèle d'approche progressive, dans lequel les agents biologiques ne sont administrés qu'après un échec du traitement classique par immunomodulateurs et/ou la présence de signes évidents de dépendance aux corticostéroïdes. Il est aussi plus difficile de savoir si un traitement par des agents biologiques, même administré plus rapidement, offre des bienfaits plus importants, ce que l'étude PROFILE visait à évaluer.

Dans le cadre de l'étude PROFILE,⁵ les patients ayant reçu un diagnostic récent de maladie de Crohn ont été traités par de la prednisone à 40 mg/jour pendant deux semaines. Ils ont ensuite été répartis aléatoirement en deux groupes pour recevoir de l'infliximab et un immunomodulateur ou leurs corticostéroïdes dont la dose était simplement diminuée progressivement. En cas de rechute, ce dernier groupe recevait d'abord un immunomodulateur, puis de l'infliximab si une deuxième rechute se produisait. Dans le groupe traité immédiatement par infliximab, les patients ont reçu leur première dose en moyenne 11 jours après le diagnostic. Les patients ayant d'abord reçu l'infliximab avec un immunomodulateur ont obtenu un taux de rémission clinique durable proche de 80 % et un taux de cicatrisation des muqueuses de 67 % à un an, par rapport à des taux de 15 % et de 44 % de rémission durable et de cicatrisation des muqueuses dans le groupe traité par approche progressive. La nécessité d'une hospitalisation et d'une intervention chirurgicale était également considérablement plus faible dans le groupe traité immédiatement par infliximab. À ce jour, aucune autre étude évaluant l'incidence d'un traitement innovant dans la maladie de Crohn n'a montré des

taux aussi élevés de rémission clinique durable ou de cicatrisation des muqueuses.

La mise en œuvre de ces résultats dans la pratique clinique immédiate se heurte cependant à certains obstacles. Tout d'abord, l'évolution de la maladie de Crohn sera plus bénigne chez de nombreux patients. Par conséquent, l'administration d'un traitement biologique précoce universel à toutes les personnes ayant reçu un diagnostic de maladie de Crohn entraînera un surtraitement important.⁶ Il n'est également pas certain que ces résultats puissent être généralisés à d'autres traitements innovants. La baisse du prix des anti-TNF à l'ère des agents biologiques devrait faciliter un traitement plus précoce chez les patients considérés comme exposés à un risque élevé. Actuellement, je traite sélectivement les patients ayant reçu un diagnostic récent de maladie de Crohn avec des agents biologiques s'ils présentent des signes d'activité intense (atteinte étendue, ulcérations profondes ou signes de maladie pénétrante/fistulisante). Je réévalue en outre rapidement les patients au début de la maladie afin de déceler des signes de progression endoscopique.

Le risankizumab est supérieur à l'ustékinumab chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui ne répondent plus aux anti-TNF de première intention (SEQUENCE)

Jusqu'à récemment, les anti-TNF étaient les agents de première intention les plus couramment utilisés pour le traitement de la maladie de Crohn. Une étude menée récemment en situation réelle a montré que plus d'un quart des patients n'utilisaient plus l'anti-TNF qui leur avait été prescrit dans les 12 mois suivant l'instauration du traitement, et qu'environ la moitié de ces patients avaient arrêté le traitement anti-TNF dans les trois ans suivant l'instauration du traitement.⁷ Par conséquent, une proportion importante d'utilisateurs d'anti-TNF présentera des indications de traitements de secours. L'ustékinumab, un inhibiteur de l'interleukine (IL)12/23, est devenu l'agent de deuxième intention privilégié pour les personnes atteintes de la maladie de Crohn. Des données issues d'études observationnelles suggèrent que l'ustékinumab est supérieur au védolizumab chez les patients qui ne répondent plus au traitement anti-TNF.⁸ Il semblerait que la majeure partie de l'activité anti-inflammatoire

de l'ustékinumab soit médiée par son inhibition de l'IL-23, alors que l'inhibition de l'IL-12 pourrait en fait être pro-inflammatoire.⁹ L'utilisation de traitements qui ciblent sélectivement la liaison de l'IL-23 à son récepteur tout en laissant l'IL-12 inchangée pourrait avoir des avantages supplémentaires.

Le risankizumab a été le premier inhibiteur sélectif de l'IL-23 approuvé pour l'induction et le maintien de la rémission chez les personnes atteintes d'une maladie de Crohn modérée ou grave.¹⁰ En fait, il s'était déjà montré supérieur à l'ustékinumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques. L'étude SEQUENCE visait à évaluer si le risankizumab pouvait être un traitement de secours à privilégier par rapport à l'ustékinumab chez les patients n'ayant plus répondu au traitement anti-TNF de première intention.¹¹

Dans cette étude ouverte à répartition aléatoire, les personnes ayant présenté une rechute clinique et endoscopique de leur maladie de Crohn alors qu'elles étaient sous anti-TNF ont été réparties aléatoirement pour recevoir la dose standard de risankizumab ou la dose standard d'ustékinumab, sans prise en compte d'ajustements ultérieurs de la dose. Les deux critères d'évaluation principaux ont été satisfaits, puisque les utilisateurs de risankizumab ont obtenu des résultats supérieurs à ceux des utilisateurs de l'ustékinumab en termes de rémission clinique à la semaine 24 (55 % p/r à 40 %, $p < 0,001$) et de rémission endoscopique à la semaine 48 (32 % p/r à 16 %, $p < 0,001$), respectivement. Il est plus difficile de savoir si les inhibiteurs de l'IL-23 sont plus efficaces que l'ustékinumab en tant que traitement de première intention. Les études évaluant les inhibiteurs de l'IL-23, le mirikizumab et le guselkumab, ont donné des résultats discordants. L'une des limitations de l'étude SEQUENCE est le protocole qui interdit d'augmenter la dose, un traitement de secours pourtant courant pour les patients recevant la dose standard d'ustékinumab, malgré les données probantes limitées sur son efficacité. Cette étude n'a en outre pas été menée à l'insu et les patients sachant qu'ils recevaient l'ustékinumab pouvaient être plus enclins à signaler des symptômes subjectifs évocateurs d'une rechute clinique. Toutefois, les mesures objectives ont favorisé le risankizumab, car les utilisateurs du risankizumab présentaient une baisse plus importante des taux de protéine C réactive et de calprotectine fécale.

Dans mon cabinet, j'utilise maintenant des inhibiteurs de l'IL-23 chez presque tous les patients atteints de la maladie de Crohn, alors qu'auparavant, j'aurais privilégié l'ustékinumab. Il est en effet peu probable que les inhibiteurs de l'IL-23 soient inférieurs à l'ustékinumab et ils sont plus difficiles d'accès au Canada que le biosimilaire ustékinumab. Bien qu'il n'y ait pas d'études comparant les inhibiteurs de l'IL-23 à l'ustékinumab dans la colite ulcéreuse, je préfère également utiliser les inhibiteurs de l'IL-23 plutôt que l'ustékinumab dans la colite ulcéreuse, sur la base du même raisonnement, malgré l'absence d'études de comparaison directe.

Le védolizumab est efficace pour prévenir les récurrences postopératoires dans la maladie de Crohn - l'étude PREPVIEW

Environ 20 à 40 % des patients atteints de maladie de Crohn iléale ou iléo-colique ont dû subir une résection chirurgicale en raison de la présence de complications résistantes au traitement médical dans les cinq ans suivant le diagnostic, bien que l'incidence de la nécessité d'une intervention chirurgicale ait diminué au fil du temps.^{12,13} Après la création d'une réanastomose chirurgicale, jusqu'à 15 % des personnes devront subir une nouvelle intervention chirurgicale au cours des 10 années qui suivent en raison d'une récurrence de la maladie de Crohn au niveau ou à proximité de l'anastomose.¹² Les signes endoscopiques de récurrence peuvent être observés chez 37 % des personnes dans les six mois suivant une résection chirurgicale et une réanastomose.¹⁴ De plus, une récurrence endoscopique précoce est fortement prédictive d'une récurrence clinique et du besoin d'interventions chirurgicales.¹⁵ Par conséquent, la manière de réduire au mieux le risque de récurrence postopératoire précoce dans le cadre d'une stratégie visant à diminuer le fardeau des symptômes à long terme et le risque de complications a fait l'objet d'une attention considérable.

Il s'est avéré que les traitements anti-TNF, lorsqu'ils sont administrés dans les quatre semaines suivant une réanastomose chirurgicale, réduisent fortement le risque de récurrence endoscopique postopératoire jusqu'à deux ans après la date de l'intervention chirurgicale.¹⁶ Toutefois, tous les patients ne sont pas des candidats appropriés à un traitement anti-TNF

dans le contexte postopératoire, soit parce qu'ils n'ont pas répondu ou ont cessé de répondre aux traitements anti-TNF et ont développé des auto-anticorps dirigés contre les traitements anti-TNF, soit parce qu'ils sont exposés à un risque élevé de complications.¹⁷ Jusqu'à la publication de l'étude REPREVIO, il n'existait pas de données probantes provenant d'essais contrôlés à répartition aléatoire à l'appui de l'utilisation d'une autre classe d'agents dans ce contexte, bien que des données d'études observationnelles aient suggéré certains bienfaits apportés par le védolizumab et l'ustékinumab.

Dans l'étude REPREVIO¹⁸, les patients qui avaient subi une résection iléale ou iléo-colique et une réanastomose ont été répartis aléatoirement pour recevoir le védolizumab par voie intraveineuse toutes les huit semaines ou un placebo, la première dose étant administrée au cours des quatre semaines suivant la date de leur intervention chirurgicale. Le critère d'évaluation principal était la différence dans le score de Rutgeerts à la semaine 26 après la première dose. Au total, 62,8 % des patients avaient des antécédents d'exposition à un anti-TNF au début de l'étude. Les patients ayant reçu le védolizumab étaient significativement moins susceptibles de présenter une récurrence endoscopique grave (score 2b de Rutgeerts ou score supérieur) que les patients ayant reçu le placebo (23,3 % p/r à 62,2 %, $p = 0,004$), respectivement. Ces résultats sont comparables aux taux de récurrence endoscopique observés dans l'étude PREVENT qui a évalué l'infliximab pour la prévention des récurrences postopératoires de la maladie de Crohn, même si les patients avaient été suivis jusqu'à deux ans.

À la suite de cette étude, quoique je préfère toujours les anti-TNF au védolizumab pour l'induction de la rémission de la maladie de Crohn iléale et/ou iléo-colique, mon choix se porte de plus en plus sur le védolizumab plutôt que sur les anti-TNF afin d'éviter les récurrences postopératoires. Le védolizumab offre l'avantage d'un profil d'innocuité favorable, avec un risque plus faible de formation d'anticorps. Pour les patients ayant des antécédents d'exposition aux anti-TNF, le védolizumab devient un premier choix encore plus évident par rapport à d'autres classes de traitements ciblés innovants. Toutefois, un suivi à plus long terme des patients participant à REPREVIO sera utile pour déterminer si le védolizumab doit devenir l'agent de choix qui remplace les anti-TNF pour la prophylaxie postopératoire chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement.

Ni l'administration accélérée ni l'administration intensifiée des anti-TNF ne s'avèrent plus efficaces que l'administration standard chez les patients atteints de colite ulcéreuse grave aiguë – PREDICT-CU

La colite ulcéreuse grave aiguë (CUGA), définie comme des symptômes de colite suffisamment graves pour nécessiter une hospitalisation, survient annuellement chez environ 22 % des patients atteints de CU dans les cinq ans suivant la date de leur diagnostic.¹⁹ Même à cette époque moderne, 15 % des patients admis pour CUGA devront subir une colectomie au cours de la première hospitalisation ou de l'année qui suit leur congé de l'hôpital.²⁰ Bien que les corticostéroïdes administrés par voie intraveineuse restent le traitement de première intention standard pour la CUGA, environ 35 % des patients ne répondront pas à ce traitement durant les premières 72 heures.²¹ Chez ces patients, la stratégie de secours la plus courante est l'administration d'infliximab à une dose de 5 mg/kg. Il s'est avéré que cette approche permet une amélioration cliniquement significative de la CUGA dans 50 % des cas.²² Toutefois, cela signifie qu'une proportion importante de patients ne répondra pas à ce traitement de secours. L'un des mécanismes susceptibles de contribuer à la non-réponse aux anti-TNF est l'incidence de l'inflammation colique et systémique grave sur la pharmacocinétique de l'infliximab. Cette inflammation peut entraîner une augmentation des pertes fécales d'infliximab et une liaison plus rapide du médicament aux TNF circulants à des concentrations plus élevées.²³ Une nouvelle stratégie pour contrer ce problème consiste à administrer des doses plus élevées d'infliximab ou des doses supplémentaires avant l'intervalle habituel de deux semaines. Bien que des études observationnelles aient montré une supériorité de l'administration accélérée de l'infliximab sur l'administration standard,²⁴ aucune étude n'avait été consacrée à la comparaison des différentes modalités de traitement à base d'infliximab jusqu'à l'année dernière.

Dans le cadre de l'étude PREDICT-CU,²⁵ les patients atteints de CUGA qui ne répondaient pas aux corticostéroïdes dans un délai de 72 heures ont d'abord été répartis aléatoirement pour recevoir 5 mg/kg ou 10 mg/kg d'infliximab par voie intraveineuse. Les patients ayant reçu 5 mg/kg ont

ensuite été répartis aléatoirement pour recevoir un schéma accéléré d'infliximab (5 mg/kg aux semaines 1 et 3) ou une administration standard du médicament (5 mg/kg aux semaines 2 et 6). Les patients ayant reçu 10 mg/kg au début ont reçu une dose supplémentaire de 10 mg/kg à la semaine 1, puis de 5 mg/kg à la semaine 6. Des doses de secours d'infliximab ont été autorisées chez les patients ne répondant pas au traitement.

Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne le critère principal de réponse clinique au jour 7 après l'administration de la dose initiale de 5 mg/kg par rapport à la dose de 10 mg/kg d'infliximab (61 % p/r à 65 %, $p = 0,62$). De plus, aucune différence n'a été observée dans les taux de colectomie au jour 90 ou dans l'incidence des effets indésirables graves. Une tendance à l'amélioration des résultats a été notée pour la dose plus élevée d'infliximab de 10 mg/kg chez les patients qui présentaient un taux de protéine C réactive supérieur à 50 mg/l et/ou un taux d'albumine sérique inférieur à 25 g/l au début de l'étude. Aucune différence n'a été observée entre les schémas d'administration standard, accélérés et intensifs lors du suivi des participants jusqu'à 90 jours. Cette étude a conclu qu'il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les schémas posologiques.

Bien que les résultats de cette étude soient officiellement négatifs, ils ne ferment pas complètement la porte à la décision d'administrer des doses initiales plus élevées et/ou un traitement de secours plus précoce à des doses élevées chez les personnes admises pour une CUGA. Dans mon cabinet, je continuerai probablement à administrer des doses initiales plus élevées d'infliximab aux patients qui présentent des indicateurs cliniques d'inflammation importante et un mauvais pronostic. Ces indicateurs sont notamment de faibles taux d'albumine, des taux très élevés de protéine C réactive, une maladie très étendue observée à l'imagerie et à l'endoscopie, et des affections concomitantes qui augmenteraient le risque de décès ou de complications si une colectomie s'avérait nécessaire. Des études ultérieures évaluant le rôle de la surveillance pharmacocinétique assortie d'une prise de décision thérapeutique rapide pourraient fournir une orientation supplémentaire sur l'administration rationnelle des anti-TNF dans la CUGA,²⁶ tandis que d'autres études évaluant l'efficacité des inhibiteurs de Janus kinase administrés précocement dans la CUGA pourraient rendre obsolètes de nombreux détails du traitement de la CUGA à base d'anti-TNF.²⁷

La rémission histologique est associée à une augmentation de la fertilité chez les femmes atteintes de MII

Les MII touchent à peu près autant d'hommes que de femmes. Comme cette maladie est souvent diagnostiquée à l'adolescence et au début de l'âge adulte, elle touche les femmes à un moment où elle peut avoir des répercussions sur la fertilité et la fécondité. Il est bien établi que les taux de fécondité des femmes atteintes de MII sont inférieurs à ceux de femmes utilisées comme témoins non atteints de la maladie²⁸, et les facteurs susceptibles d'avoir des répercussions négatives sur la fertilité dans les MII peuvent être liés à la maladie elle-même (gravité de l'inflammation), à ses traitements (médicaments et facteurs chirurgicaux) ainsi qu'à des considérations sociocomportementales.

Chez les femmes atteintes de MII, il s'est avéré qu'une MII active au moment de la conception était fortement associée à une diminution de la fertilité.²⁹ Bien que la notion de « MII active » n'ait jamais été définie avec précision, les femmes atteintes d'une « MII active » peuvent comprendre celles qui présentent une inflammation grave continue ainsi que des symptômes constitutionnels et des effets systémiques perturbateurs, mais aussi celles qui présentent des taux d'inflammation moins importants et une stabilité systémique, et celles qui ne présentent aucun symptôme, mais une activité endoscopique ou histologique persistante. Aucune étude menée avant cette année n'a pu distinguer les effets de l'inflammation systémique des taux plus subtils d'une inflammation confinée à l'intestin. Les lignes directrices canadiennes actuelles recommandent aux femmes qui tentent de concevoir un enfant de viser à obtenir une rémission de leur MII afin de maximiser leurs chances de connaître une conception et une grossesse heureuses. Toutefois, elles n'ont jamais explicitement défini si cela signifiait que l'objectif thérapeutique devait être la rémission clinique, la rémission endoscopique ou la rémission histologique profonde.³⁰

Mårild et al.³¹ ont utilisé les données du registre national de toutes les femmes suédoises atteintes de MII. Ce registre contenait des données sur les évaluations histologiques réalisées pendant la MII. Les femmes dont les biopsies montraient une inflammation histologique ont été considérées comme ayant une inflammation continue pendant les 12 mois suivant la date

des biopsies. Toutes les autres périodes sans inflammation histologique ont été considérées comme des périodes de quiescence histologique. L'activité clinique de la maladie a été déterminée en fonction des données d'utilisation des soins de santé, notamment les hospitalisations, la prise de corticostéroïdes ou l'instauration d'un nouveau traitement immunomodulateur ou biologique. Cet ensemble de données a ensuite été relié au registre suédois des naissances pour calculer les taux de naissances vivantes pendant les périodes d'activité clinique et histologique, qui ont été décalées de neuf mois afin de tenir compte de la durée d'une grossesse. Les taux de fécondité ajustés ont été calculés en excluant de l'analyse les périodes d'utilisation de contraceptifs.

Dans une étude menée auprès de 15 600 femmes en âge de procréer, les taux de fécondité ont diminué de manière significative pendant les périodes d'inflammation par rapport aux périodes de rémission présumée (ratio de taux de fécondité ajusté [RTFa] de 0,90; IC à 95 % de 0,81 à 1,00). Une MII cliniquement active a également été associée à une diminution de la fertilité, en concordance avec d'autres études (RTFa de 0,76; IC à 95 % de 0,72 à 0,79). Il est important de noter que parmi les femmes dont la maladie était cliniquement quiescente, la fertilité était significativement réduite pendant les périodes d'activité histologique présumée (RTFa de 0,85; IC à 95 % de 0,73 à 0,98), ce qui suggère que la diminution de la fertilité n'est pas seulement due à une inflammation systémique ou grave (c'est-à-dire le niveau qui serait observé chez les patientes nécessitant une hospitalisation, des corticostéroïdes ou de nouvelles immunothérapies).

Cette étude présente des limitations importantes étant donné la nature de la source de données. Il manque des données sur l'activité clinique réelle. Il semble donc plus raisonnable de considérer l'activité histologique comme une approximation de l'activité clinique et endoscopique combinée à un niveau inférieur au seuil d'hospitalisation, de corticostéroïdes ou de changements majeurs dans le traitement. Dans mon cabinet, j'informe les patientes que même si elles se sentent bien, l'activité continue de la maladie peut diminuer leurs chances de réussir à concevoir un enfant. Je reconnais que de nombreuses femmes essayant de concevoir peuvent éprouver une certaine appréhension à l'idée de commencer ou d'optimiser des traitements médicamenteux. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir, j'adopte une approche plus agressive pour obtenir une rémission endoscopique, en particulier pour les femmes qui envisagent de recourir à des techniques de procréation assistée pour faciliter la conception.

Coordonnées

Laura E. Targownik, M.D.

Courriel : Laura.Targownik@sinaihealth.ca

Divulgence de renseignements financiers

L.T. : Financement à l'initiative du chercheur :

Janssen Canada; **Conseils consultatifs :** AbbVie Canada, Sandoz Canada, Takeda Canada, Merck Canada, Pfizer Canada, Janssen Canada, Fresenius Kabi Canada, Biocon Canada, BMS Canada et Lilly Canada; **Subventions :** Janssen Canada; **Soutien à l'infrastructure :** AbbVie Canada, Amgen Canada, Pfizer Canada, Takeda Canada et Sandoz Canada.

Références

1. Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(12):1002-1014. doi:10.1016/s2468-1253(21)00312-5
2. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2023;72(2):264-274. doi:10.1136/gutjnl-2022-328052
3. Ben-Horin S, Novack L, Mao R, Guo J, Zhao Y, Sergienko R, et al. Efficacy of biologic drugs in short-duration versus long-duration inflammatory bowel disease: a systematic review and an individual-patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterology.* 2022;162(2):482-494. doi:10.1053/j.gastro.2021.10.037
4. Targownik LE, Bernstein CN, Benchimol EI, Kaplan GG, Singh H, Tennakoon A, et al. Earlier anti-TNF initiation leads to long-term lower health care utilization in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(11):2607-2618.e2614. doi:10.1016/j.cgh.2022.02.021
5. Noor NM, Lee JC, Bond S, Dowling F, Brezina B, Patel KV, et al. A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9(5):415-427. doi:10.1016/s2468-1253(24)00034-7
6. Yanai H, Goren I, Godny L, Maharshak N, Ron Y, Avni Biron I, et al. Early indolent course of Crohn's disease in newly diagnosed patients is not rare and possibly predictable. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(8):1564-1572.e1565. doi:10.1016/j.cgh.2020.06.069
7. Chanchlani N, Lin S, Bewshea C, Hamilton B, Thomas A, Smith R, et al. Mechanisms and management of loss of response to anti-TNF therapy for patients with Crohn's disease: 3-year data from the prospective, multicentre PANTS cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9(6):521-538. doi:10.1016/s2468-1253(24)00044-x
8. Yang H, Huang Z, Li M, Zhang H, Fu L, Wang X, et al. Comparative effectiveness of ustekinumab vs. vedolizumab for anti-TNF-naïve or anti-TNF-exposed Crohn's disease: a multicenter cohort study. *eClinicalMedicine.* 2023;66. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102337
9. Verstockt B, Salas A, Sands BE, Abraham C, Leibovitch H, Neurath MF, et al. IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20(7):433-446. doi:10.1038/s41575-023-00768-1
10. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet.* 2022;399(10340):2015-2030. doi:10.1016/s0140-6736(22)00467-6
11. Peyrin-Biroulet L, Chapman JC, Colombel JF, Caprioli F, D'Haens G, Ferrante M, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2024;391(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa2314585
12. Kalman TD, Everhov ÅH, Nordenvall C, Sachs MC, Halfvarson J, Ekblom A, et al. Decrease in primary but not in secondary abdominal surgery for Crohn's disease: nationwide cohort study, 1990-2014. *Br J Surg.* 2020;107(11):1529-1538. doi:10.1002/bjs.11659
13. Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, Debruyne J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology.* 2013;145(5):996-1006. doi:10.1053/j.gastro.2013.07.041
14. Nardone OM, Calabrese G, Barberio B, Giglio MC, Castiglione F, Luglio G, et al. Rates of endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease based on anastomotic techniques: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;30(10):1877-1887. doi:10.1093/ibd/izad252
15. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;99(4):956-963. doi:10.1016/0016-5085(90)90613-6
16. Regueiro M, Kip KE, Baidoo L, Swoger JM, Schraut W. Postoperative therapy with infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(9):1494-1502 e1491. doi:10.1016/j.cgh.2013.12.035
17. Collins M, Sarter H, Gower-Rousseau C, Koriche D, Libier L, Nachury M, et al. Previous exposure to multiple anti-TNF is associated with decreased efficiency in preventing postoperative Crohn's disease recurrence. *J Crohn's Colitis.* 2016;11(3):281-288. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw151
18. D'Haens G, Taxonera C, Lopez-Sanroman A, Nos P, Danese S, Armuzzi A, et al. Vedolizumab to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease (REPREVIO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2025;10(1):26-33. doi:10.1016/S2468-1253(24)00317-0

19. Tsai L, Nguyen NH, Ma C, Prokop LJ, Sandborn WJ, Singh S. Systematic review and meta-analysis: risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease in population-based cohort studies. *Dig Dis Sci*. 2022;67(6):2451-2461. doi:10.1007/s10620-021-07200-1
20. Festa S, Scribano ML, Pugliese D, Bezzio C, Principi M, Ribaldone DG, et al. Long-term outcomes of acute severe ulcerative colitis in the rescue therapy era: a multicentre cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(4):507-516. doi:10.1177/2050640620977405
21. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):103-110. doi:10.1016/j.cgh.2006.09.033
22. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut*. 2018;67(2):237-243. doi:10.1136/gutjnl-2016-313060
23. Battat R, Hemperly A, Truong S, Whitmire N, Boland BS, Dulai PS, et al. Baseline clearance of infliximab is associated with requirement for colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):511-518.e516. doi:10.1016/j.cgh.2020.03.072
24. Gibson DJ, Doherty J, McNally M, Campion J, Keegan D, Keogh A, et al. Comparison of medium to long-term outcomes of acute severe ulcerative colitis patients receiving accelerated and standard infliximab induction. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11(6):441-447. doi:10.1136/flgastro-2019-101335
25. Choy MC, Li Wai Suen CFD, Con D, Boyd K, Pena R, Burrell K, et al. Intensified versus standard dose infliximab induction therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis (PREDICT-UC): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(11):981-996. doi:10.1016/S2468-1253(24)00200-0
26. Gecse K, Van Oostrom J, Rietdijk S, Frigstad SO, Doherty G, Irving P, et al. DOP056 TDM-based dose-intensification of infliximab is not superior to standard dosing in patients with acute severe ulcerative colitis: results from the TITRATE study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2025;19(Supplement_1):i194-i195. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae190.0095
27. Berinstein JA, Karl T, Patel A, Dolinger M, Barrett TA, Ahmed W, et al. Effectiveness of upadacitinib for patients with acute severe ulcerative colitis: a multicenter experience. *Am J Gastroenterol*. 2024. Published online March 27, 2024. doi:10.14309/ajg.0000000000002674
28. Ban L, Tata LJ, Humes DJ, Fiaschi L, Card T. Decreased fertility rates in 9639 women diagnosed with inflammatory bowel disease: a United Kingdom population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(7):855-866. doi:10.1111/apt.13354
29. Ali MF, He H, Friedel D. Inflammatory bowel disease and pregnancy: fertility, complications and treatment. *Ann Gastroenterol*. 2020;33(6):579-590. doi:10.20524/aog.2020.0536
30. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*. 2016;150(3):734-757.e731. doi:10.1053/j.gastro.2015.12.003
31. Mårild K, Söderling J, Stephansson O, Axelrad J, Halfvarson J, Bröms G, et al. Histologic remission in inflammatory bowel disease and female fertility: a nationwide study. *Gastroenterology*. 2024;166(5):802-814.e818. doi:10.1053/j.gastro.2024.01.018

Vous vous demandez où aller?

Faites confiance au Programme de soutien aux patients **HARMONY PAR ORGANON™** pour vos patients traités par **RENFLEXIS®** (infiximab)

Laissez notre équipe du Programme de soutien aux patients vous aider à traverser le fossé



Contactez votre
représentant
Organon ou balayez
le code QR pour
inscrire vos patients



Les patients sur **HADLIMA®** font également partis
du Programme de soutien aux patients **HARMONY PAR ORGANON™**.



TM® N.V. Organon, utilisées sous licence.
© 2025 Groupe des compagnies Organon.
Tous droits réservés.
CA-SBT-110306



RENFLEXIS®
Infiximab pour injection

HADLIMA®
Injection d'adalimumab

Programme de soutien
aux patients
Harmony
Par
ORGANON

À PROPOS DES AUTEURS



Rana Kandel, M.D.

La D^{re} Kandel est actuellement en quatrième année de résidence en gastro-entérologie à l'Université d'Ottawa. Elle a obtenu son diplôme de premier cycle en médecine à l'Université d'Ottawa en 2021 et a suivi une formation en médecine interne fondamentale à l'Université Queen's en 2024. Ses intérêts cliniques portent sur les maladies inflammatoires de l'intestin pour lesquelles elle a l'intention de suivre une formation spécialisée en MII grâce à une bourse de recherche.

Affiliations de l'autrice : Division de gastro-entérologie, département de médecine, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario)



Sanjay K. Murthy, M.D., M.Sc., FRCPC

Le D^r Murthy est professeur agrégé de médecine à l'Université d'Ottawa, gastro-entérologue au Centre des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) de l'Hôpital d'Ottawa et scientifique à l'Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa. Il a obtenu son diplôme de docteur en médecine à l'Université d'Ottawa, a accompli sa résidence en médecine interne à l'Université du Manitoba et sa résidence en gastro-entérologie à l'Université de Toronto. Il a suivi des formations cliniques approfondies et bénéficié de bourses de recherche sur les maladies inflammatoires de l'intestin (hôpital Mont Sinaï, Toronto), la nutrition clinique (hôpital général de Toronto) et l'endoscopie diagnostique (Université de Mainz, Allemagne). Il est titulaire d'un diplôme de maîtrise en épidémiologie clinique et en recherche sur les soins de santé (Université de Toronto). Le programme de recherche du D^r Murthy repose sur l'utilisation des données cliniques et des données administratives relatives à la santé pour mener des études épidémiologiques, des essais cliniques et élaborer des modèles de prédiction clinique, qu'il applique à l'étude des maladies inflammatoires de l'intestin et des cancers gastro-intestinaux. Il mène actuellement plusieurs études nationales évaluant l'épidémiologie et la prévention du cancer dans les MII, et bénéficie du soutien d'une chaire de recherche en MII de la Faculté de médecine de l'Université d'Ottawa.

Affiliations de l'auteur : Division de gastro-entérologie, département de médecine, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario)

Utilisation de traitements immunosuppresseurs pour traiter les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) dans le contexte de l'après-cancer

Rana Kandel, M.D.

Sanjay K. Murthy, M.D., M.Sc., FRCPC

Introduction

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII), notamment la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU), sont des maladies inflammatoires chroniques à médiation immunitaire (MIMI) qui touchent les organes intestinaux et extra-intestinaux. L'inflammation intestinale chronique est la cause de lésions multifocales de l'ADN,¹⁻³ qui augmentent les risques de cancers intestinaux.^{4,5} Bien que l'utilisation généralisée de traitements biologiques et à base de petites molécules efficaces ainsi que l'intensification des traitements immunomodulateurs au cours des dernières années ont pu contribuer à la diminution des risques de cancer colorectal,⁶ ces traitements pourraient avoir induit des risques de cancer inattendus dans des organes qui ne sont pas directement touchés par les MII en raison d'une réduction de la surveillance immunitaire. Chez les personnes atteintes de MII, l'utilisation de thiopurines a été fréquemment associée à des risques de lymphome,⁷⁻⁹ de cancer de la peau autre que le mélanome (CPNM)¹⁰⁻¹² et de cancer du col de l'utérus.¹³ Plusieurs études de grande envergure ont également indiqué des risques accrus de lymphome⁸ et de mélanome^{14,15} associés aux traitements anti-facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF), bien que d'autres études n'aient pas démontré ces associations.¹⁶ Une étude contrôlée à répartition aléatoire (ECRA) menée chez des personnes âgées atteintes de polyarthrite rhumatoïde (PR) et présentant des facteurs de risque cardiovasculaire a signalé une légère augmentation du risque de cancer toutes causes confondues avec l'inhibiteur non

sélectif de la Janus kinase (JAK), le tofacitinib.¹⁷ D'autres traitements par immunosuppresseurs, notamment le méthotrexate, les traitements anti-interleukine (IL)-12/23 ou anti-IL-23,¹⁸⁻²⁰ les traitements anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$,^{21,22} les inhibiteurs sélectifs de JAK-1 (upadacitinib)^{23,24} et les agonistes des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate,²⁵⁻²⁷ n'ont pas été associés à une augmentation des risques de cancer à ce jour. Toutefois, certains de ces nouveaux traitements ne sont disponibles que depuis quelques années.

Compte tenu du faible risque absolu de cancers liés au traitement, la maîtrise des MII sous-jacentes par des traitements immunosuppresseurs est généralement une priorité pour améliorer la qualité de vie et réduire les complications liées à ces maladies. La décision d'instaurer ou de poursuivre un traitement immunosuppresseur chez les personnes atteintes d'une tumeur maligne ou ayant des antécédents de tumeur maligne est plus complexe, car la surveillance immunitaire peut s'avérer plus cruciale chez ces patients. Les études cliniques excluent généralement les patients ayant des antécédents de cancer, ce qui limite les données probantes sur les risques de récurrence du cancer associés à des traitements spécifiques. De plus, certaines chimiothérapies cytotoxiques peuvent maîtriser les MII pendant de longues périodes²⁸ et une immunomodulation supplémentaire pourrait donc s'avérer inutile, et potentiellement nuisible, pendant un traitement anticancéreux. À l'inverse, les hormonothérapies, radiothérapies et traitements par inhibiteurs de points de contrôle

immunitaires ont été associés à des risques accrus d'exacerbations des MII.^{29,30} Par conséquent, une approche prudente et collaborative avec les oncologues est essentielle pour la prise en charge optimale des patients cancéreux atteints de MII.

Récemment, l'*European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO)³¹ et l'*American Gastroenterological Association* (AGA)³² ont publié des recommandations pratiques concernant l'utilisation des traitements immunosuppresseurs chez les personnes atteintes de MII dans le contexte de l'après-cancer. Cet article résume les données probantes sur les risques de cancer associés à des traitements spécifiques des MII dans ce contexte particulier et présente une approche de prise en charge fondée sur des considérations scientifiques et pratiques.

Méthotrexate et thiopurines

Le méthotrexate (MTX) et les thiopurines (azathioprine et 6-mercaptopurine) sont des antimétabolites qui agissent comme des immunomodulateurs non sélectifs en interférant avec la synthèse de l'ADN.^{33,34} Une méta-analyse de 16 études, incluant 11 702 personnes atteintes de MIMI (MII, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis) et 3 706 personnes atteintes de MII, suivies pendant une moyenne de trois ans après le diagnostic de cancer, n'a pas conclu à une augmentation significative des cancers non dermatologiques nouveaux ou récidivants chez les patients poursuivant un traitement immunomodulateur par rapport à un traitement anti-TNF ou ne recevant aucun traitement immunomodulateur (36,2, 33,8 et 37,5 pour 1 000 années-patients [AP], respectivement). Toutefois, une légère augmentation du taux de cancers de la peau nouveaux ou récidivants a été observée chez les patients qui ont poursuivi l'immunosuppression par rapport à ceux qui l'ont arrêtée (71,6 p/r à 50,8/1 000 AP).³⁵ Une étude rétrospective menée chez 54 919 patients atteints de MII et ayant des antécédents de carcinome basocellulaire (CBC) a montré que l'utilisation de thiopurines était associée à un risque accru de récurrence du CBC par rapport au traitement par 5-AAS (rapport des risques ajusté [RRA] de 1,65; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,24 à 2,19).³⁶

D'après les données limitées, l'ECCO a conclu que les données probantes concernant l'innocuité du méthotrexate utilisé à la suite d'un diagnostic de cancer sont insuffisantes. L'ECCO³¹ ainsi que l'AGA³² ont suggéré d'arrêter le traitement par

thiopurine chez les patients atteints d'une tumeur maligne active et d'envisager d'autres solutions chez les personnes ayant des antécédents de lymphome, de CPNM ou de cancer du col de l'utérus.

Traitement anti-TNF

Les traitements anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab) ont été les premiers traitements biologiques pour la MC et la CU. Malgré les préoccupations liées à l'inhibition d'une cytokine intervenant dans la clairance tumorale, les traitements anti-TNF n'ont généralement pas été associés à une augmentation des risques de cancer,¹ sauf dans quelques rapports isolés concernant le lymphome⁸ et le mélanome.^{14,15}

Dans la méta-analyse de 16 études susmentionnée, aucune récurrence accrue du cancer n'a été observée chez les patients atteints de MII qui sont restés sous traitement anti-TNF par rapport à ceux qui ont arrêté les immunomodulateurs.³⁵ Une autre étude rétrospective menée chez 463 patients cancéreux atteints de MII n'a pas montré d'augmentation du nombre de cancers nouveaux ou récidivants chez les personnes qui avaient poursuivi ou commencé récemment un traitement anti-TNF, par rapport à celles qui n'avaient pas reçu d'immunomodulateurs sur une période de suivi médiane de 6,2 ans.³⁷ Une étude de cohorte rétrospective multicentrique de 538 patients atteints de MII ayant des antécédents de cancers non digestifs n'a en outre montré aucune différence dans les taux de survie sans cancer entre les patients traités par anti-TNF ou par védolizumab sur un suivi médian de 55 mois.³⁸ De plus, une étude de population portant sur 25 758 patients atteints de MIMI au Danemark n'a pas observé d'augmentation significative des taux de cancer chez les patients atteints de MII sous traitement anti-TNF (30,3/1 000 AP) par rapport aux patients ne recevant pas de traitement (34,4/1 000 AP).³⁹

D'après ce qui précède, l'ECCO suggère l'utilisation du traitement anti-TNF chez les patients cancéreux ou ayant des antécédents de cancer, bien qu'il n'existe pas de données sur les types de cancer spécifiques.³¹ Par contre, l'AGA recommande d'arrêter définitivement le traitement anti-TNF chez les patients ayant des antécédents de mélanome ou de cancers hématologiques, mais de le poursuivre chez les patients atteints d'autres types de cancer.³²

Védolizumab

Le védolizumab, un inhibiteur sélectif de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ dans l'intestin, a montré un excellent profil d'innocuité général dans le traitement de la CU et de la MC.⁴⁰ Les données de suivi des études cliniques n'ont pas indiqué un risque accru de tumeurs malignes lors de l'utilisation du védolizumab.²¹ Une étude rétrospective menée chez 538 patients atteints de MII et de cancers non digestifs n'a montré aucune différence dans les taux de survie sans cancer entre les patients traités par anti-TNF ou védolizumab par rapport à ceux ne recevant pas de traitement immunomodulateur.³⁸ De plus, selon une autre étude portant sur 463 patients atteints de MII et ayant des antécédents de cancer, le védolizumab était associé à un taux plus faible de cancers nouveaux ou récidivants (2,2/1 000) par rapport au traitement anti-TNF (4,2/1 000) et à l'absence d'effets immunomodulateurs (5,6/1 000).³⁷

L'ECCO³¹ et l'AGA³² recommandent de poursuivre le védolizumab dans le contexte de l'après-cancer. Toutefois, les décisions prises au cours de la période où le cancer est actif, en particulier en cas de cancer gastro-intestinal, doivent être individualisées en raison du manque de données probantes.

Anti-IL-12/23 et anti-IL-23

Les anticorps anti-IL-12/23 (ustékinumab) et les anticorps spécifiques anti-IL-23 (rizankizumab, mirikizumab, guselkumab) ont démontré leur efficacité et leur excellent profil d'innocuité dans le traitement de la CU et de la MC.^{18,41,42} Les données des registres à long terme sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique n'ont pas mis en évidence un risque accru de tumeur maligne avec ces agents.^{20,29} Une étude rétrospective menée chez 341 patients atteints de MII et présentant des antécédents de cancer n'a montré aucune différence significative dans l'incidence des cancers entre les personnes traitées par ustékinumab et celles sous traitement anti-TNF (RRa de 5,23; IC à 95 % de 0,96 à 28,41) ou ne recevant pas de traitement immunomodulateur (RRa de 0,88; IC à 95 % de 0,25 à 3,03) sur un suivi médian de 5,4 AP.⁴³ Les données sur les traitements anti-IL-23 sont limitées, car ces agents ne sont disponibles pour les MII que depuis peu.

D'après les données limitées, l'ECCO recommande de poursuivre le traitement anti-IL-12/23 chez les patients ayant des

antécédents de tumeur maligne, mais ne fait aucune recommandation spécifique sur son utilisation dans le cas d'une tumeur maligne active.³¹ De même, l'AGA recommande de ne pas modifier le traitement anti-IL-12/23 ou anti-IL-23 chez les patients ayant déjà présenté un cancer.³²

Autres traitements

Les inhibiteurs de JAK et les agonistes des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate sont de plus en plus utilisés pour la prise en charge des MII. Jusqu'à présent, aucune étude n'a évalué les risques de cancer associés à ces traitements dans le contexte de l'après-cancer. Actuellement, L'ECCO et l'AGA ne recommandent pas de modifier ces traitements chez les patients atteints d'un cancer actif ou présentant des antécédents de cancer.

Risques de récurrence du cancer dans le cadre de plusieurs traitements immunosuppresseurs

Une étude de cohorte prospective menée chez 405 patients atteints de MII qui avaient déjà reçu un diagnostic de cancer n'a signalé aucune association entre l'utilisation d'immunomodulateurs au moment de l'inclusion dans l'étude et le risque de cancers nouveaux ou récidivants.⁴⁴ De même, une vaste étude de registre (SAPPHIRE) portant sur 305 patients atteints de MII et présentant des antécédents de cancer n'a indiqué aucune différence significative dans la récurrence de cancer entre les personnes ayant reçu un traitement immunomodulateur (2,58/100 AP) et celles n'en ayant pas reçu (4,78/100 AP) (RRa de 1,41; IC à 95 % de 0,69 à 2,90) au cours d'un suivi médian de 4,8 ans.⁴⁵

Deux méta-analyses portant sur des patients atteints de MIMI (11 702 et 3 266 patients, respectivement) n'ont pas non plus montré de différence statistique dans les risques de récurrence du cancer en fonction de la date d'instauration du traitement immunomodulateur (traitement immunomodulateur instauré moins de 5 ou 6 ans p/r à plus de 5 ou 6 ans après le diagnostic de cancer initial [33,6 p/r à 32,9/1 000 AP pour l'immunomodulateur, $p = 0,86$; et 43,7 p/r à 21,0/1 000 AP pour l'anti-TNF, $p = 0,43$]).³⁵ De même, les taux étaient de 22 p/r à 48/1 000 AP pour l'immunomodulateur et de 32 p/r à 32/1 000 AP pour l'anti-TNF ($p > 0,1$ pour l'ensemble).⁴⁶

Recommandations pour le traitement des MII dans le contexte de l'après-cancer

Dans le contexte de l'après-cancer, la décision d'instaurer ou de poursuivre un traitement immunomodulateur doit tenir compte des risques relatifs de récurrence du cancer par rapport à la rechute de la MII. La phase initiale du contexte de l'après-cancer (dans les 5 ans suivant le diagnostic du cancer) est généralement considérée comme une période plus critique pour la récurrence du cancer, bien que deux méta-analyses n'aient pas conclu à une différence significative dans la récurrence du cancer selon que le traitement immunomodulateur a été instauré moins de 6 ans ou plus de 6 ans après le diagnostic du cancer.^{35,46}

Dans certaines situations, la prise en charge des MII peut être aussi importante, voire plus, que le risque de récurrence du cancer, en particulier pour les personnes présentant des phénotypes de MII compliqués (par exemple, une MC pénétrante ou étendue au niveau de l'intestin grêle, une MC fistulisante périanale complexe ou une pancolite grave) ou pour les patients cancéreux en soins palliatifs dont la qualité de vie est un aspect prioritaire. De plus, le type de cancer et le schéma thérapeutique anticancéreux jouent un rôle important dans la décision du traitement immunomodulateur approprié, ce qui nécessite une approche collaborative avec les oncologues.

Le système de classification de Penn, qui a été élaboré pour décrire les taux de récurrences du cancer chez les receveurs de greffes d'organes pleins, peut contribuer à orienter la prise en charge des MII chez les patients atteints de la maladie après la fin du traitement anticancéreux. Il est important de reconnaître que les traitements immunomodulateurs après une greffe diffèrent de ceux utilisés dans les MII. Selon ce système, le taux de récurrence des cancers à faible risque (par exemple, lymphomes, cancers de la thyroïde, du col de l'utérus et des testicules) est inférieur à 10 %, tandis que le taux de récurrence des cancers à risque intermédiaire (par exemple, cancers de l'utérus, du sein, de la prostate, du poumon et de l'appareil digestif) est de 11 à 25 % et le taux de récurrence des cancers à risque élevé (vessie, rein, mélanome, CPNM, sarcome, myélome multiple) est supérieur à 25 %.⁴⁷

D'après les données probantes disponibles, nous recommandons d'éviter l'utilisation des thiopurines chez les personnes atteintes d'un lymphome, d'un CPNM ou d'un cancer du col de l'utérus, et de ne pas les administrer pendant

au moins cinq ans après le diagnostic d'un autre cancer. Étant donné l'utilité limitée des thiopurines dans la prise en charge des MII, la poursuite de leur utilisation doit être soigneusement envisagée au cas par cas. Le traitement anti-TNF doit être interrompu jusqu'à cinq ans après le diagnostic d'un lymphome ou d'un mélanome, et d'autres traitements, tels que les traitements anti-IL-23 ou anti-intégrine, peuvent être envisagés chez ces patients si cela s'avère nécessaire. Compte tenu de la possibilité de risque accru de cancer chez les patients atteints de MIMI traités par des inhibiteurs non sélectifs de JAK, nous suggérons d'interrompre l'utilisation de cette classe de médicaments pendant une période allant jusqu'à cinq ans après le diagnostic de cancer. La décision de reprendre le traitement ou de passer à un autre doit être envisagée au cas par cas. Cette recommandation diffère de celle de l'ECCO et de l'AGA, mais correspond à celle d'autres groupes.⁴⁸ Nous suggérons également une réévaluation du traitement anti-intégrine chez les patients qui présentent des tumeurs malignes gastro-intestinales. Pour toutes les autres classes d'immunomodulateurs, il n'existe aucune donnée convaincante suggérant d'interrompre ou de changer de traitement. Toutefois, l'interruption du traitement peut être une décision raisonnable chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique qui est supposée maîtriser l'inflammation systémique ou chez ceux présentant des antécédents de cancer à risque modéré à élevé de récurrence (**Figure 1**).

Conclusion

Avec l'arsenal de plus en plus important des traitements des MII, leur utilisation accrue à des doses plus élevées et à un stade plus précoce de la maladie, et une population atteinte de MII qui vit plus longtemps, les gastro-entérologues devront faire face à un nombre croissant de patients atteints de MII et d'un cancer actif ou présentant des antécédents de cancer. Nous avons résumé les données probantes disponibles et proposé une approche de prise en charge dans ce contexte afin d'orienter la prise de décision partagée dans la pratique. Toutefois, il est important de noter que presque toutes les données existantes reposent sur des études observationnelles et que le nombre d'études de grande envergure menées dans le contexte de l'après-cancer est limité, en particulier en ce qui concerne les nouveaux agents. La prise en charge optimale dans ce domaine nécessite

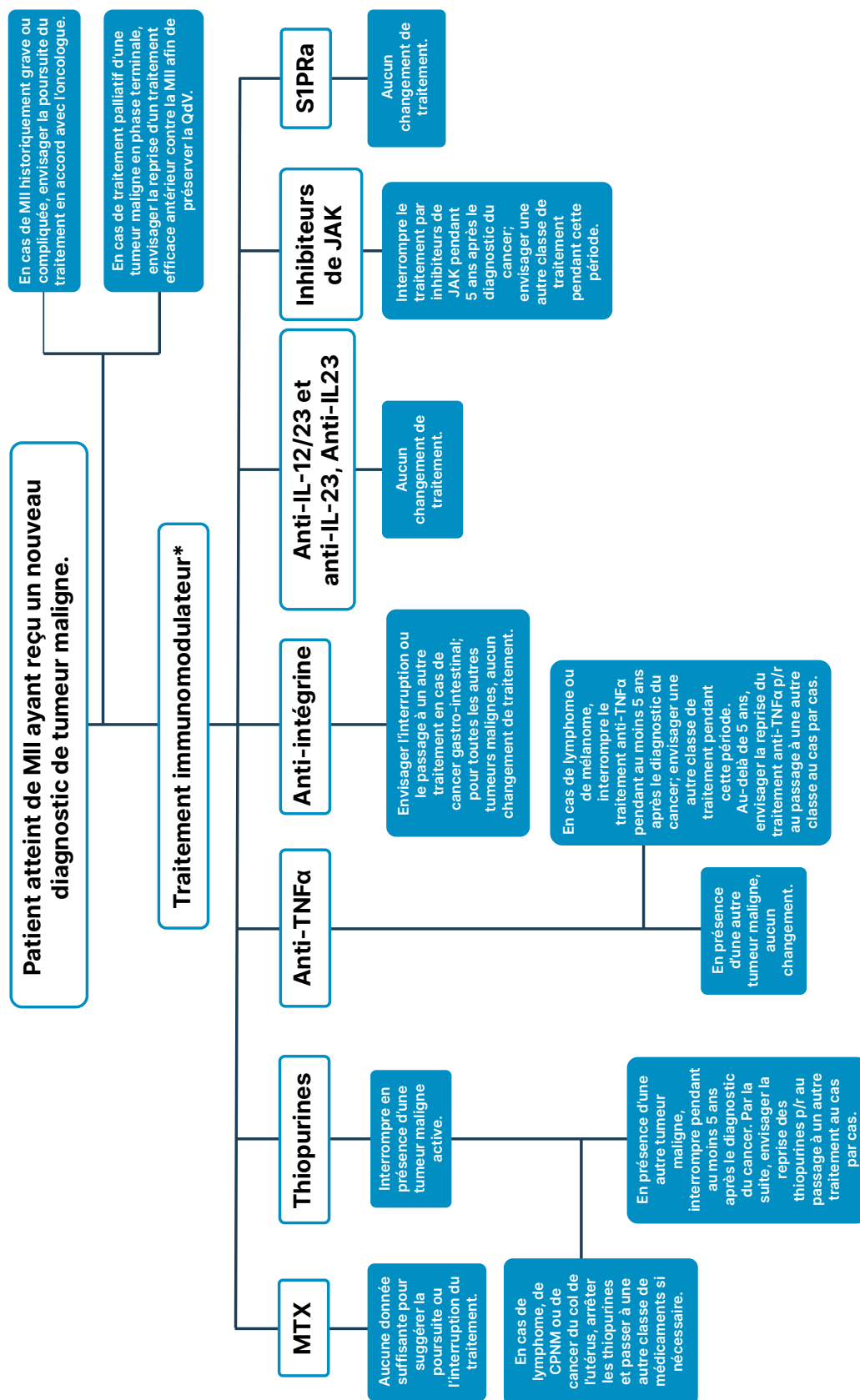


Figure 1. Parcours de soins supposé pour la gestion des traitements immunosuppresseurs après un diagnostic de cancer chez les personnes atteintes de MII; avec l'aimable autorisation de Rana Kandel, M.D. et Sanjay K. Murthy, M.D., M.Sc., FRCPC.

* La décision d'instaurer ou de poursuivre un traitement immunomodulateur après un diagnostic de cancer doit également tenir compte du traitement oncologique spécifique (c'est-à-dire : cytotoxique p/r aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires p/r à une radiothérapie p/r à une hormonothérapie) et la propension à la récurrence de cancers spécifiques selon la classification de Penn.

Abréviations : CPNM : cancer de la peau autre que le mélanome, IL : interleukine, JAK : Janus kinase, MII : maladies inflammatoires de l'intestin, MTX : méthotrexate, QdV : qualité de vie, S1PRa : agonistes des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate, TNF : facteur de nécrose tumorale

donc une approche collaborative et dynamique, tout en évitant les solutions « figées ». D'autres études multicentriques de grande envergure évaluant les risques de cancer spécifiques associés à des traitements spécifiques sont nécessaires pour mieux orienter le traitement des MII dans ce contexte.

Coordonnées

Sanjay K. Murthy, M.D., M.Sc., FRCPC
Courriel : smurthy@toh.ca

Divulgence de renseignements financiers

S.M. : Aucun déclaré.

R.K. : Aucun déclaré.

Références

1. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, Brentnall TA, Stevens AC, Levine DS, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992;103(5):1611-1620. doi:10.1016/0016-5085(92)91185-7
2. Lyda MH, Noffsinger A, Belli J, Fenoglio-Preiser CM. Microsatellite instability and K-ras mutations in patients with ulcerative colitis. *Hum Pathol*. 2000;31(6):665-671. doi:10.1053/hupa.2000.7643
3. Sandborn WJ, Rebuck R, Wang Y, Zou B, Adedokun OJ, Gasink C, et al. Five-year efficacy and safety of ustekinumab treatment in Crohn's disease: the IM-UNITI trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):578-590.e574. doi:10.1016/j.cgh.2021.02.025
4. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(4):789-799. doi:10.1097/MIB.0b013e31828029c0
5. Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: mechanisms and management. *Gastroenterology*. 2022;162(3):715-730.e713. doi:10.1053/j.gastro.2021.10.035
6. Murthy SK, Tandon P, Matthews P, Ahmed F, Pugliese M, Taljaard M, et al. A population-based matched cohort study of digestive system cancer incidence and mortality in individuals with and without inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(11):2275-2287. doi:10.14309/ajg.0000000000002900
7. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lemann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-1625. doi:10.1016/S0140-6736(09)61302-7
8. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbone F, et al. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA*. 2017;318(17):1679-1686. doi:10.1001/jama.2017.16071
9. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):847-858.e844; quiz e848-850. doi:10.1016/j.cgh.2014.05.015
10. Narous M, Nugent Z, Singh H, Bernstein CN. Risks of melanoma and nonmelanoma skin cancers pre- and post-inflammatory bowel disease diagnosis. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(7):1047-1056. doi:10.1093/ibd/izac171
11. Huang SZ, Liu ZC, Liao WX, Wei JX, Huang XW, Yang C, et al. Risk of skin cancers in thiopurines-treated and thiopurines-untreated patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(3):507-516. doi:10.1111/jgh.14533
12. Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(3):268-274. doi:10.1016/j.cgh.2009.11.024
13. Dugué PA, Rebolj M, Hallas J, Garred P, Lynge E. Risk of cervical cancer in women with autoimmune diseases, in relation with their use of immunosuppressants and screening: population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2015;136(6):E711-E719. doi:10.1002/ijc.29209
14. McKenna MR, Stobaugh DJ, Deepak P. Melanoma and non-melanoma skin cancer in inflammatory bowel disease patients following tumor necrosis factor- α inhibitor monotherapy and in combination with thiopurines: analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014;23(3):267-271. doi:10.15403/jgld.2014.1121.233.mrmk
15. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012;143(2):390-399.e391. doi:10.1053/j.gastro.2012.05.004
16. Muller M, D'Amico F, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. TNF inhibitors and risk of malignancy in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review. *J Crohns Colitis*. 2021;15(5):840-859. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa186
17. 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
18. Chaparro M, Baston-Rey I, Fernández-Salgado E, González García J, Ramos L, Diz-Lois Palomares MT, et al. Long-term real-world effectiveness and safety of ustekinumab in Crohn's disease patients: The SUSTAIN study. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(11):1725-1736. doi:10.1093/ibd/izab357

19. Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(7):1148-1158. doi:10.1111/jdv.13611
20. Kridin K, Abdelghaffar M, Mruwat N, Ludwig RJ, Thaçi D. Are interleukin 17 and interleukin 23 inhibitors associated with malignancies?—Insights from an international population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(2):315-324. doi:10.1111/jdv.19520
21. Card T, Ungaro R, Bhayat F, Blake A, Hantsbarger G, Travis S. Vedolizumab use is not associated with increased malignancy incidence: GEMINI LTS study results and post-marketing data. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(1):149-157. doi:10.1111/apt.15538
22. Loftus EV, Jr., Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1353-1365. doi:10.1111/apt.16060
23. Puca P, Del Gaudio A, Iaccarino J, Blasi V, Coppola G, Laterza L, et al. Cancer risk in IBD patients treated with JAK inhibitors: reassuring evidence from trials and real-world data. *Cancers (Basel)*. 2025;17(5):735. doi:10.3390/cancers17050735
24. Panaccione R, Lichtenstein G, Colombel JF, Nakase H, Yao X, Klaff J, et al. DOP002 Efficacy and safety of upadacitinib after 4 years of treatment in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: interim long-term data from the phase 3 open-label extension study (U-ACTIVATE). *Journal of Crohn's and Colitis*. 2025;19(Supplement_1):i84-i86. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae190.0041
25. 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
26. 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. *J Crohns Colitis*. 2024;18(8):1270-1282. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae038
27. 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
28. Fiorillo C, Schena CA, Quero G, Laterza V, Pugliese D, Privitera G, et al. Challenges in Crohn's disease management after gastrointestinal cancer diagnosis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):574. doi:10.3390/cancers13030574
29. Hong SJ, Zenger C, Pecoriello J, Pang A, Vallely M, Hudesman DP, et al. Ustekinumab and vedolizumab are not associated with subsequent cancer in IBD Patients with prior malignancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(12):1826-1832. doi:10.1093/ibd/izac035
30. Abu-Sbeih H, Faleck DM, Ricciuti B, Mendelsohn RB, Naqash AR, Cohen JV, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy in patients with preexisting inflammatory bowel disease. *J Clin Oncol*. 2020;38(6):576-583. doi:10.1200/JCO.19.01674
31. Gordon H, Biancone L, Fiorino G, Katsanos KH, Kopylov U, Al Sulais E, et al. ECCO guidelines on inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis*. 2023;17(6):827-854. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac187
32. Axelrad JE, Hashash JG, Itzkowitz SH. AGA clinical practice update on management of inflammatory bowel disease in patients with malignancy: commentary. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(7):1365-1372. doi:10.1016/j.cgh.2024.03.032
33. Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, Isaacs KL. Use of methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(1):224-233. doi:10.1097/MIB.0000000000000589
34. de Boer NKH, Peyrin-Biroulet L, Jharap B, Sanderson JD, Meijer B, Atreya I, et al. Thiopurines in inflammatory bowel disease: new findings and perspectives. *J Crohns Colitis*. 2018;12(5):610-620. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx181
35. Shelton E, Laharie D, Scott FI, Mamtani R, Lewis JD, Colombel JF, et al. Cancer Recurrence Following Immune-Suppressive Therapies in Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;151(1):97-109.e4.
36. Khan N, Patel D, Trivedi C, Kavani H, Medvedeva E, Pernes T, et al. Repeated occurrences of basal cell cancer in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive medications. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(8):1246-1252. doi:10.14309/ajg.0000000000000679
37. Vedamurthy A, Gangasani N, Ananthakrishnan AN. Vedolizumab or tumor necrosis factor antagonist use and risk of new or recurrent cancer in patients with inflammatory bowel disease with prior malignancy: a retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(1):88-95. doi:10.1016/j.cgh.2020.10.007

38. Poullenot F, Amiot A, Nachury M, Viennot S, Altwegg R, Bouhnik Y, et al. Comparative risk of incident cancer in patients with inflammatory bowel disease with prior non-digestive malignancy according to immunomodulator: a multicentre cohort study. *J Crohns Colitis*. 2022;16(10):1523-1530. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac061
39. Waljee AK, Higgins PDR, Jensen CB, Villumsen M, Cohen-Mekelburg SA, Wallace BI, et al. Anti-tumour necrosis factor- α therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):276-284. doi:10.1016/S2468-1253(19)30362-0
40. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-851. doi:10.1136/gutjnl-2015-311079
41. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet*. 2022;399(10340):2015-2030. doi:10.1016/S0140-6736(22)00467-6
42. Danese S, Panaccione R, Feagan BG, Afzali A, Rubin DT, Sands BE, et al. Efficacy and safety of 48 weeks of guselkumab for patients with Crohn's disease: maintenance results from the phase 2, randomised, double-blind GALAXI-1 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(2):133-146. doi:10.1016/S2468-1253(23)00318-7
43. Hasan B, Tandon KS, Miret R, Khan S, Riaz A, Gonzalez A, et al. Ustekinumab does not increase risk of new or recurrent cancer in inflammatory bowel disease patients with prior malignancy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(6):1016-1021. doi:10.1111/jgh.15806
44. Beaugerie L, Carrat F, Colombel JF, Bouvier AM, Sokol H, Babouri A, et al. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut*. 2014;63(9):1416-1423. doi:10.1136/gutjnl-2013-305763
45. Itzkowitz SH, Jiang Y, Villagra C, Colombel JF, Sultan K, Lukin DJ, et al. Safety of immunosuppression in a prospective cohort of inflammatory bowel disease patients with a HistoRy of CancEr: SAPPPhIRE Registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23(5):855-865.e5. doi:10.1016/j.cgh.2024.05.006
46. Gupta A, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Risk of cancer recurrence in patients with immune-mediated diseases with use of immunosuppressive therapies: an updated systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(3):499-512.e496. doi:10.1016/j.cgh.2023.07.027
47. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation*. 1993;55(4):742-747. doi:10.1097/00007890-199304000-00011
48. Poullenot F, Laharie D. Management of inflammatory bowel disease in patients with current or past malignancy. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1083. doi:10.3390/cancers15041083

MAINTENANT OFFERT

IXIFI

Un biosimilaire de l'infliximab de Pfizer.

Couvert par le programme de soutien aux patients PfizerFlex.



**POUR EN SAVOIR
PLUS SUR IXIFI,
CONSULTEZ LA
MONOGRAPHIE ICI.**



À PROPOS DE L'AUTEUR



Seth R. Shaffer, M.D., MS

Le Dr Shaffer est gastro-entérologue au Health Sciences Centre de Winnipeg (Manitoba) et professeur adjoint de médecine à l'Université du Manitoba. Il a accompli ses études de médecine à l'Université du Manitoba, puis est allé à l'Université Queen's pour y effectuer son programme de résidence en médecine interne. Il est retourné à l'Université du Manitoba dans le cadre d'une bourse de recherche en gastro-entérologie. Il a ensuite bénéficié d'une bourse de recherche spécialisée en maladies inflammatoires de l'intestin à l'Université de Chicago et obtenu un diplôme de maîtrise en sciences de la santé publique, plus particulièrement axé sur l'économie de la santé. Le Dr Shaffer est membre du centre clinique et de recherche sur les MII de l'Université du Manitoba. Ses recherches se concentrent sur la compréhension des causes et la prise en charge clinique des personnes atteintes de MII, ainsi que sur l'impact économique de la prise en charge de ces personnes.

Affiliations de l'auteur : Département de médecine interne, Max Rady College of Medicine, Rady Faculty of Health Sciences, Université du Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada
Centre clinique et de recherche sur les MII de l'Université du Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

Maladies inflammatoires de l'intestin **chez les personnes âgées**

Seth R. Shaffer, M.D., MS

Introduction

L'incidence des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) chez les personnes âgées au Canada est passée d'une personne âgée sur 160 en 2018, à une personne âgée sur 88 en 2023, soit 1,14 % de la population âgée.¹ On estime que plus d'un tiers de tous les patients atteints de MII auront plus de 60 ans au cours des 10 prochaines années.² La prévalence devrait augmenter en raison de la combinaison des nouveaux diagnostics et de l'avancée en âge des jeunes personnes déjà atteintes d'une MII.

Les personnes âgées atteintes de MII font face à des difficultés uniques que les jeunes personnes atteintes de cette maladie ne connaissent pas, telles que les affections concomitantes, la fragilité, la polypharmacie et

un risque accru d'infections et de cancers. Bien que la prise en charge thérapeutique des MII soit similaire chez les personnes âgées et les patients plus jeunes, elle nécessite un examen minutieux de nombreux facteurs différents, ainsi qu'une attention toute particulière lors de l'évaluation des risques et des bienfaits du traitement médical.

Tableau clinique

Chez les personnes âgées, la maladie de Crohn (MC) touche plus souvent les femmes, tandis que les hommes sont plus nombreux à être atteints de la colite ulcéreuse (CU).^{3,4}

Les symptômes des MII observés chez les personnes âgées peuvent être différents de ceux des patients plus jeunes. Dans le cas de la CU, la perte de poids est plus fréquemment

signalée, tandis que les saignements rectaux et les douleurs abdominales le sont moins.³ La maladie touchant le côté gauche est la présentation la plus courante. Par ailleurs, le risque cumulé d'interventions chirurgicales sur cinq ans est de 7,8 %, ce qui est similaire à celui des adultes atteints de MII.⁵ En ce qui concerne la MC, la survenue d'une maladie colique isolée et d'une fibrosténose est plus probable chez les personnes âgées que chez les personnes plus jeunes, tandis que les maladies pénétrantes ou périanales sont rares.^{5,6} Les saignements rectaux, la diarrhée, les douleurs abdominales et la perte de poids sont moins fréquents.³ Le risque cumulé d'interventions chirurgicales sur cinq ans chez les personnes de plus de 60 ans atteintes de MC est de 22,6 %.⁵ Les taux de cholangite sclérosante primitive et de manifestations dermatologiques des MII sont similaires entre les personnes âgées et les adultes. Les manifestations oculaires des MII surviennent à des taux plus élevés chez les personnes âgées, et l'arthrite à des taux plus faibles.⁷

Le risque de décès postopératoire est en outre plus élevé chez les personnes âgées atteintes de MII que chez les personnes plus jeunes, avec des taux de 6,1 % par rapport à 0,7 % dans la CU et de 4,2 % par rapport à 0,3 % dans la MC. Le risque de complications postopératoires non mortelles est accru de façon comparable chez les personnes âgées atteintes de MC et de CU.⁸

Il est important d'envisager d'autres causes d'inflammation intestinale chez les personnes âgées, et le diagnostic différentiel peut être vaste. Il comprend des affections telles que la colite infectieuse, la colite microscopique, la colite ischémique, la colite segmentaire associée à une diverticulose, la colite radique et les tumeurs malignes.⁹ C'est pourquoi le risque d'un diagnostic erroné est fréquent chez les personnes âgées,¹⁰ ce qui peut entraîner des retards dans l'instauration d'un traitement approprié.

Affections concomitantes chez les personnes âgées

Les personnes atteintes de MII sont exposées à un risque accru d'ostéoporose, un risque qui ne peut pas être attribuable uniquement à l'utilisation de corticostéroïdes.¹¹ Selon une étude populationnelle menée au Manitoba, les personnes atteintes de MII qui ont plus de 65 ans présentent un risque plus élevé de maladie cérébrovasculaire (rapport des risques [RR] de

1,19; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,01 à 1,40), de maladie cardiaque (RR de 1,24; IC à 95 % de 1,07 à 1,43), de maladie vasculaire périphérique (RR de 1,36; IC à 95 % de 1,14 à 1,62), de cancer (RR de 1,21; IC à 95 % de 1,04 à 1,40), ainsi que d'autres affections concomitantes.¹² Une vaste étude américaine ayant évalué une base de données nationale a montré que la probabilité d'hospitalisation pour des infections graves et des complications cardiovasculaires est plus élevée chez les personnes âgées de plus de 65 ans et atteintes de MII que chez les personnes âgées de 40 à 64 ans et celles de moins de 40 ans.¹³

Complications liées à la maladie

Ananthakrishnan et al. ont montré que les personnes âgées atteintes de MII (65 ans ou plus) qui sont hospitalisées pour leur maladie présentent un taux de mortalité accru par rapport aux personnes de 19 à 64 ans atteintes de MII (rapport de cotes [RC] de 3,91; IC à 95 % de 2,50 à 6,11). Ce risque de décès est encore plus important par rapport aux personnes âgées de 19 à 35 ans seulement (RC de 17,42; IC à 95 % de 8,92 à 33,99).¹⁴ Une vaste étude de cohorte américaine a montré que le risque de zona était plus élevé chez les personnes atteintes de MII et traitées uniquement par 5-AAS que chez les personnes non atteintes de cette maladie (RR ajusté [RRa] de 1,72; IC à 95 % de 1,51 à 1,96). Dans la cohorte atteinte de MII, il s'est avéré que l'âge était un facteur de risque d'infection.¹⁵ Selon une étude rétrospective portant sur 13 hôpitaux de Hong Kong, les personnes atteintes de MII à un âge avancé sont exposées à un risque accru de zona (RC de 2,42; IC à 95 % de 1,22 à 4,80), de colite à cytomégalovirus (RC de 3,07; IC à 95 % de 1,92 à 4,89), de cancer de tous types (RC de 2,97; IC à 95 % de 1,84 à 4,79) et d'hospitalisation pour une MII (RC de 1,14; IC à 95 % de 1,09 à 1,20) par rapport aux personnes atteintes de MII à l'âge adulte.⁶

Accès aux soins

Selon certains rapports, la compréhension des technologies diminue avec l'âge,¹⁶ ce qui, pour les personnes âgées atteintes de MII, complique l'accès au gastro-entérologue, surtout en raison de l'intégration des soins virtuels dans le cabinet d'un plus grand nombre de professionnels de la santé à la suite de la pandémie de Covid-19. La recherche a également montré que les personnes

âgées atteintes de MII qui sont traitées par un gastro-entérologue, ou font partie d'un réseau regroupant plusieurs gastro-entérologues, obtiennent de meilleurs résultats. Il est plus probable qu'un agent biologique ou un immunomodulateur sera prescrit à ces patients par rapport aux personnes qui ne sont pas traitées par un gastro-entérologue.¹⁷

Fragilité

La fragilité décrit un état caractérisé par une diminution de la réserve physiologique d'une personne face aux facteurs de stress, qui souvent n'est pas liée à l'âge chronologique, mais plutôt à l'âge biologique. Bien que la fragilité puisse théoriquement survenir à tout âge, elle se rencontre plus fréquemment chez les personnes âgées. Il a été démontré que la fragilité est liée à une inflammation de bas grade associée à des taux élevés de protéine C réactive, de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) et d'interleukine-6.¹⁸ Les taux de calprotectine fécale peuvent également être élevés dans diverses maladies telles que la colite ischémique, un néoplasme et même la diverticulite, ainsi qu'avec certains traitements tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs de pompe à protons.¹⁹ Ces produits étant plus souvent pris par les personnes âgées, les biomarqueurs tels que la protéine C réactive et la calprotectine fécale peuvent être moins spécifiques de l'activité de la maladie chez les patients âgés atteints de MII. Selon certaines études, la fragilité touche 5 % à 33 % des personnes atteintes de MII²⁰⁻²² et elle se rencontre plus fréquemment chez les personnes âgées touchées par cette maladie par rapport à celles qui en sont exemptes.²³ La présence d'une fragilité chez les personnes atteintes de MII est associée à davantage de résultats négatifs, notamment des hospitalisations prolongées, des réadmissions à l'hôpital dues à la maladie et le décès.^{22,24} Une étude a également montré que la présence d'une fragilité avant un traitement était associée à un risque accru d'infections chez les personnes recevant des immunomodulateurs et un traitement anti-TNF.²⁵

Polypharmacie

La polypharmacie, souvent définie comme l'utilisation de cinq médicaments ou plus, est une préoccupation chez les personnes âgées, car

elle peut conduire à une non-observance des traitements contre les MII. Chez les personnes âgées de 65 ans ou plus, la polypharmacie est associée à des effets indésirables, notamment des interactions médicamenteuses, des chutes, une incontinence urinaire et un déclin cognitif.²⁶ De plus, elle expose à un risque d'exacerbations chez les personnes atteintes de MII (RC de 4,0; IC à 95 % de 1,66 à 1,92).²⁷ Une étude menée auprès de personnes âgées atteintes de MII a montré que chacune d'elles prenait en moyenne neuf médicaments et que 40 % de ces médicaments étaient susceptibles d'interagir avec l'un de leurs traitements contre la MII.²⁸ Selon une étude rétrospective portant sur des personnes atteintes de MII et âgées de 60 ans ou plus, près des trois quarts des patients étaient sous polypharmacie. La polypharmacie excessive, définie comme la prise de 10 médicaments ou plus, a été associée à un risque accru d'hospitalisation (RRa de 2,16; IC à 95 % de 1,37 à 3,43).²⁹

Déficits

Les déficits gériatriques sont plus fréquents chez les personnes âgées atteintes de MII, et plus probables chez celles dont la maladie est active par rapport à celles présentant une maladie inactive.³⁰ La même étude a également montré que le risque de troubles cognitifs, de diminution de la force de préhension et de ralentissement de la marche était plus élevé chez les personnes âgées qui avaient reçu un diagnostic de MII à l'âge de 60 ans ou plus. Ces déficits sont également associés à une diminution de la qualité de vie liée à la santé.

Traitement et innocuité

Bien que l'efficacité thérapeutique chez les personnes âgées atteintes de MII soit généralement similaire à celle des patients plus jeunes, il existe des facteurs de complication potentiels dont il faut tenir compte. Ce sont notamment les risques accrus d'infection et de tumeur maligne, ainsi que d'interactions médicamenteuses.

Les corticostéroïdes restent efficaces pour le traitement d'induction et l'amélioration rapide des symptômes chez les personnes atteintes de MII. Un examen systématique et une méta-analyse ont montré que les corticostéroïdes sont utilisés de façon similaire chez les personnes de plus de 60 ans atteintes de MII et les personnes de

moins de 60 ans. Toutefois, l'étude a également montré que l'utilisation des immunomodulateurs et des agents biologiques est plus faible chez les personnes âgées atteintes de MII.⁵

Le 5-AAS à prise orale représente un traitement efficace et sûr pour induire et maintenir la rémission dans les cas de CU légère à modérée, et malgré le manque de données probantes pour son utilisation dans la MC, il reste largement utilisé.³ Les thiopurines demeurent un traitement efficace pour la CU et la MC. Une étude de cohorte portant sur des personnes âgées atteintes de MII a montré qu'un cinquième des patients avait été exposé à des thiopurines au cours des cinq années suivant le diagnostic.³¹ L'utilisation de thiopurines peut cependant augmenter le risque d'infections,³² de cancers de la peau autres que le mélanome chez les personnes de plus de 65 ans³³ et de troubles lymphoprolifératifs chez les personnes de plus de 50 ans.³⁴ L'instauration d'une thiopurine chez les patients âgés atteints de MII de plus de 60 ans comporte un risque d'effets indésirables, notamment d'infections, de néoplasmes et d'anomalies hématologiques, qui est plus élevé que lorsque les patients commencent le traitement à moins de 50 ans.³⁵

Les traitements anti-TNF restent une option importante pour les personnes âgées atteintes de MII, en particulier pour celles qui sont hospitalisées, dépendantes des stéroïdes ou réfractaires aux stéroïdes. Toutefois, les données probantes sur l'efficacité des anti-TNF chez les personnes âgées atteintes de MII sont contradictoires. Certaines études montrent que la persistance du traitement par anti-TNF est plus faible chez les personnes âgées et que le risque d'échec thérapeutique est plus probable.^{36,37} Parallèlement, des analyses d'études à répartition aléatoire ne montrent aucune différence entre la cohorte âgée (60 ans et plus) par rapport à la cohorte plus jeune (moins de 60 ans) en termes d'induction et de maintien de la rémission.³⁸ Une analyse des données regroupées d'études à répartition aléatoire évaluant les anti-TNF a montré un risque accru d'effets indésirables chez les personnes de plus de 60 ans atteintes de CU. Toutefois, l'âge était un facteur prédictif plus important de ces effets indésirables que le traitement anti-TNF.³⁸ Les personnes de plus de 60 ans présentant des maladies inflammatoires à médiation immunitaire et prenant des agents biologiques présentaient un risque accru d'infection par rapport aux personnes plus âgées ne prenant pas cette classe de médicaments

et aux personnes plus jeunes qui la prenaient.³⁹ Selon une étude, le traitement d'association d'un anti-TNF et d'une thiopurine chez les personnes de plus de 60 ans était associé à un risque accru de zona.¹⁵ Toutefois, une autre étude n'a observé aucune différence dans le risque d'infection chez les personnes de plus de 60 ans sous traitement d'association par rapport à celles recevant un traitement classique.⁴⁰

Le védolizumab, un anticorps monoclonal spécifique de l'intestin, est efficace chez les personnes âgées. Son efficacité est comparable à celle des personnes plus jeunes.^{41,42} Dans une cohorte rétrospective de personnes âgées de plus de 60 ans qui évaluait le védolizumab et le traitement anti-TNF, la prise du védolizumab a été interrompue moins souvent (25,9 % par rapport à 51,9 %) et les taux de rémission endoscopique étaient plus élevés (65,7 % par rapport à 45,2 %).⁴³ Le védolizumab est efficace chez les personnes âgées et s'avère aussi efficace et sûr que l'ustékinumab chez les personnes âgées atteintes de la maladie de Crohn.^{44,45} Une étude rétrospective menée en Italie a montré une meilleure persistance du traitement par védolizumab chez les jeunes personnes atteintes de CU par rapport aux personnes de plus de 65 ans, mais pas dans le cas de la MC, bien qu'il n'y ait pas eu de vérification concernant l'exposition antérieure aux anti-TNF.⁴⁶ Le védolizumab présente un risque plus faible de complications infectieuses et est considéré comme sûr pour les patients âgés.⁴⁷

L'ustékinumab, un anticorps anti-IL12/23, fait preuve d'une efficacité comparable dans tous les groupes d'âge.⁴⁸ Une étude a montré que les taux de cicatrisation de la muqueuse étaient similaires dans les cohortes âgées (65 ans et plus) et plus jeunes (< 65 ans).⁴⁹ Il est également considéré comme sûr pour les patients âgés, sans risque accru de complications infectieuses.⁵⁰

Les nouveaux traitements à base d'anticorps anti-IL23 sont également considérés comme efficaces et sûrs dans tous les groupes d'âge, y compris chez les patients âgés, sans risque accru d'infections ou de tumeurs malignes.^{51,52}

Les traitements oraux innovants, notamment les inhibiteurs de la Janus kinase (JAK) (tofacitinib et upadacitinib) et les modulateurs du récepteur S1P oraux (ozanimod et étrasimod), sont apparus comme des options thérapeutiques au cours des dernières années. Selon les données des études cliniques évaluant l'étrasimod dans la CU, les résultats sont similaires dans tous

les groupes d'âge, y compris chez les plus de 60 ans.⁵³ Les résultats d'innocuité sont en outre similaires dans tous les groupes d'âge, sans risque accru d'infection.^{53,54} Le tofacitinib s'est révélé efficace dans le traitement de la CU dans tous les groupes d'âge. Toutefois, l'âge était un facteur prédictif significatif de zona, de tumeurs malignes à l'exception des cancers de la peau autres que le mélanome (CPNM) et de CPNM.⁵⁵ De petites études ont montré que l'upadacitinib était efficace chez les personnes âgées atteintes de CU,⁵⁶ et il est également indiqué dans le traitement de la MC. Le profil d'innocuité de l'upadacitinib chez les personnes âgées est considéré comme comparable à celui des personnes plus jeunes,⁴⁹ mais il existe un risque accru de zona avec le traitement par inhibiteurs de JAK, et ce risque augmente avec l'âge.⁵⁷ Il est donc impératif que les personnes atteintes de MII soient vaccinées contre le zona, indépendamment de leur traitement, surtout si elles commencent un traitement par un inhibiteur de JAK.

Conclusion

La prévalence des MII chez les personnes âgées ne fait qu'augmenter, ce qui pose des difficultés particulières pour leur prise en charge. Lors du traitement de personnes âgées atteintes de MII, il convient de tenir compte de l'âge, des affections concomitantes, de la polypharmacie, de la fragilité et de l'accès aux soins. Les traitements anti-TNF sont potentiellement associés à un risque accru d'infection et, par conséquent, il convient d'envisager l'administration d'agents biologiques présentant un meilleur profil d'effets indésirables, s'il y a lieu. En raison des besoins médicaux complexes des personnes âgées atteintes de MII, une approche multidisciplinaire est essentielle pour fournir des soins complets.

Coordonnées

Seth R. Shaffer, M.D., MS

Courriel : seth.shaffer@umanitoba.ca

Divulgence de renseignements financiers

S.S. : Aucun déclaré.

Références

1. Shaffer SR, Kuenzig ME, Windsor JW, Bitton A, Jones JL, Lee K, et al. The 2023 Impact of inflammatory bowel disease in Canada: special populations-IBD in seniors. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2023;6(Suppl 2):S45-s54. doi:10.1093/jcag/gwad013
2. Axenfeld E, Katz S, Faye AS. Management considerations for the older adult with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2023;19(10):592-599.
3. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberrenne JE, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut*. 2014;63(3):423-432. doi:10.1136/gutjnl-2012-303864
4. Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta JA, Bitton A, et al. Past and future burden of inflammatory bowel diseases based on modeling of population-based data. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1345-1353.e1344. doi:10.1053/j.gastro.2019.01.002
5. Rozich JJ, Dulai PS, Fumery M, Sandborn WJ, Singh S. Progression of elderly onset inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(11):2437-2447.e2436. doi:10.1016/j.cgh.2020.02.048
6. Mak JWY, Lok Tung Ho C, Wong K, Cheng TY, Yip TCF, Leung WK, et al. Epidemiology and natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: results from a territory-wide Hong Kong IBD Registry. *J Crohns Colitis*. 2021;15(3):401-408. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa181
7. Everhov AH, Halfvarson J, Myrelid P, Sachs MC, Nordenvall C, Soderling J, et al. Incidence and treatment of patients diagnosed with inflammatory bowel diseases at 60 years or older in Sweden. *Gastroenterology*. 2018;154(3):518-28 e15. doi:10.1053/j.gastro.2017.10.034

8. Bollegala N, Jackson TD, Nguyen GC. Increased postoperative mortality and complications among elderly patients with inflammatory bowel diseases: an analysis of the national surgical quality improvement program cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(9):1274-1281. doi:10.1016/j.cgh.2015.11.012
9. Schofield JB, Haboubi N. Histopathological mimics of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(7):994-1009. doi:10.1093/ibd/izz232
10. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, van Hogezaand RA. Crohn's disease in the elderly: a comparison with young adults. *J Clin Gastroenterol*. 1998;27(2):129-133. doi:10.1097/00004836-199809000-00005
11. Chedid VG, Kane SV. Bone health in patients with inflammatory bowel diseases. *J Clin Densitom*. 2020;23(2):182-189. doi:10.1016/j.jocd.2019.07.009
12. Bernstein CN, Nugent Z, Shaffer S, Singh H, Marrie RA. Comorbidity before and after a diagnosis of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(5):637-651. doi:10.1111/apt.16444
13. Nguyen NH, Ohno-Machado L, Sandborn WJ, Singh S. Infections and cardiovascular complications are common causes for hospitalization in older patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):916-923. doi:10.1093/ibd/izz089
14. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Inflammatory bowel disease in the elderly is associated with worse outcomes: a national study of hospitalizations. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(2):182-189. doi:10.1002/ibd.20628
15. Khan N, Patel D, Trivedi C, Shah Y, Lichtenstein G, Lewis J, et al. Overall and comparative risk of herpes zoster with pharmacotherapy for inflammatory bowel diseases: a nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(12):1919-1927.e1913. doi:10.1016/j.cgh.2017.12.052
16. Kaazan P, Li T, Seow W, Bednarz J, Pipicella JL, Krishnaprasad K, et al. Assessing effectiveness and patient perceptions of a novel electronic medical record for the management of inflammatory bowel disease. *JGH Open*. 2021;5(9):1063-1070. doi:10.1002/jgh3.12631
17. Kuenzig ME, Stukel TA, Kaplan GG, Murthy SK, Nguyen GC, Talarico R, et al. Variation in care of patients with elderly-onset inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: a population-based cohort study. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2021;4(2):e16-e30. doi:10.1093/jcag/gwz048
18. Velissaris D, Pantzaris N, Koniari I, Koutsogiannis N, Karamouzou V, Kotroni I, et al. C-reactive protein and frailty in the elderly: a literature review. *J Clin Med Res*. 2017;9(6):461-465. doi:10.14740/jocmr2959w
19. Bressler B, Panaccione R, Fedorak RN, Seidman EG. Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(7):369-372. doi:10.1155/2015/852723
20. Huang X, Xiao M, Jiang B, Wang X, Tang X, Xu X, et al. Prevalence of frailty among patients with inflammatory bowel disease and its association with clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):534. doi:10.1186/s12876-022-02620-3
21. Kochar B, Cai W, Cagan A, Ananthakrishnan AN. Frailty is independently associated with mortality in 11 001 patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(2):311-318. doi:10.1111/apt.15821
22. Qian AS, Nguyen NH, Elia J, Ohno-Machado L, Sandborn WJ, Singh S. Frailty is independently associated with mortality and readmission in hospitalized patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(10):2054-2063.e2014. doi:10.1016/j.cgh.2020.08.010
23. Kochar B, Jylhävä J, Söderling J, Ritchie CS, Ludvigsson JF, Khalili H, et al. Prevalence and implications of frailty in older adults with incident inflammatory bowel diseases: a nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(10):2358-2365.e2311. doi:10.1016/j.cgh.2022.01.001
24. Faye AS, Wen T, Soroush A, Ananthakrishnan AN, Ungaro R, Lawlor G, et al. Increasing prevalence of frailty and its association with readmission and mortality among hospitalized patients with IBD. *Dig Dis Sci*. 2021;66(12):4178-4190. doi:10.1007/s10620-020-06746-w
25. Kochar B, Cai W, Cagan A, Ananthakrishnan AN. Pretreatment frailty is independently associated with increased risk of infections after immunosuppression in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2104-2111.e2102. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.032
26. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):57-65. doi:10.1517/14740338.2013.827660
27. Wang J, Nakamura TI, Tuskey AG, Behm BW. Polypharmacy is a risk factor for disease flare in adult patients with ulcerative colitis: a retrospective cohort study. *Intest Res*. 2019;17(4):496-503. doi:10.5217/ir.2019.00050
28. Parian A, Ha CY. Older age and steroid use are associated with increasing polypharmacy and potential medication interactions among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(6):1392-1400. doi:10.1097/mib.0000000000000391
29. Drittel D, Schreiber-Stainthorp W, Delau O, Gurunathan SV, Chodosh J, Segev DL, et al. Severe polypharmacy increases risk of hospitalization among older adults with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2025;120(4):844-855. doi:10.14309/ajg.00000000000003036

30. Asscher VER, Waars SN, van der Meulen-de Jong AE, Stuyt RJL, Baven-Pronk AMC, van der Marel S, et al. Deficits in geriatric assessment associate with disease activity and burden in older patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):e1006-e1021. doi:10.1016/j.cgh.2021.06.015
31. Mañosa M, Calafat M, de Francisco R, García C, Casanova MJ, Huelín P, et al. Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(5):605-614. doi:10.1111/apt.14494
32. Wisniewski A, Kirchgessner J, Seksik P, Landman C, Bourrier A, Nion-Larmurier I, et al. Increased incidence of systemic serious viral infections in patients with inflammatory bowel disease associates with active disease and use of thiopurines. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(3):303-313. doi:10.1177/2050640619889763
33. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1621-1628.e1621-1625. doi:10.1053/j.gastro.2011.06.050
34. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-1625. doi:10.1016/s0140-6736(09)61302-7
35. Calafat M, Manosa M, Canete F, Ricart E, Iglesias E, Calvo M, et al. Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(7):780-788. doi:10.1111/apt.15458
36. de Jong ME, Smits LJT, van Ruijven B, den Broeder N, Russel M, Römken TEH, et al. Increased discontinuation rates of Anti-TNF therapy in elderly inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis*. 2020;14(7):888-895. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa012
37. Porcari S, Viola A, Orlando A, Privitera AC, Ferracane C, Cappello M, et al. Persistence on anti-tumour necrosis factor therapy in older patients with inflammatory bowel disease compared with younger patients: data from the Sicilian Network for inflammatory bowel diseases (SN-IBD). *Drugs Aging*. 2020;37(5):383-392. doi:10.1007/s40266-020-00744-3
38. Cheng D, Cushing KC, Cai T, Ananthakrishnan AN. Safety and efficacy of tumor necrosis factor antagonists in older patients with ulcerative colitis: patient-level pooled analysis of data from randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(5):939-946.e934. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.070
39. Borren NZ, Ananthakrishnan AN. Safety of biologic therapy in older patients with immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1736-1743.e1734. doi:10.1016/j.cgh.2018.12.032
40. Singh S, Stitt LW, Zou G, Khanna R, Dulai PS, Sandborn WJ, et al. Early combined immunosuppression may be effective and safe in older patients with Crohn's disease: post hoc analysis of REACT. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(9):1188-1194. doi:10.1111/apt.15214
41. Khan N, Pernes T, Weiss A, Trivedi C, Patel M, Medvedeva E, et al. Efficacy of vedolizumab in a nationwide cohort of elderly inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(5):734-744. doi:10.1093/ibd/izab163
42. Cohen NA, Plevris N, Kopylov U, Grinman A, Ungar B, Yanai H, et al. Vedolizumab is effective and safe in elderly inflammatory bowel disease patients: a binational, multicenter, retrospective cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(9):1076-1085. doi:10.1177/2050640620951400
43. Pabla BS, Alex Wiles C, Slaughter JC, Scoville EA, Dalal RL, Beaulieu DB, et al. Safety and efficacy of vedolizumab versus tumor necrosis factor α antagonists in an elderly IBD population: a single institution retrospective experience. *Dig Dis Sci*. 2022;67(7):3129-3137. doi:10.1007/s10620-021-07129-5
44. Dar L, Shani U, Dotan A, Ukashi O, Ben-Horin S, Kopylov U, et al. Short-term effectiveness and safety of ustekinumab and vedolizumab in elderly and non-elderly patients with Crohn's disease: a comparative study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2024;17:17562848241299752. doi:10.1177/17562848241299752
45. Gebeyehu GG, Fiske J, Liu E, Limdi JK, Broglio G, Selinger C, et al. Ustekinumab and vedolizumab are equally safe and effective in elderly Crohn's disease patients. *Dig Dis Sci*. 2023;68(5):1983-1994. doi:10.1007/s10620-022-07770-8
46. Pugliese D, Privitera G, Crispino F, Mezzina N, Castiglione F, Fiorino G, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab in a matched cohort of elderly and nonelderly patients with inflammatory bowel disease: the IG-IBD LIVE study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(1):95-109. doi:10.1111/apt.16923
47. Loftus EV, Jr., Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1353-1365. doi:10.1111/apt.16060
48. Chien TH, Puig A, Khuong T, Kouhkamari MH, Che S, Huang TH. An Australian real-world study of treatment persistence of ustekinumab in Crohn's disease. *Biologics*. 2021;15:237-245. doi:10.2147/btt.S310076
49. Garg R, Aggarwal M, Mohammed A, Achkar JP, Lashner B, Philpott J, et al. Real-world effectiveness and safety of ustekinumab and vedolizumab in elderly patients with Crohn's disease. *Indian J Gastroenterol*. 2023;42(5):718-723. doi:10.1007/s12664-023-01391-3

50. Garg R, Aggarwal M, Butler R, Achkar JP, Lashner B, Philpott J, et al. Real-world effectiveness and safety of ustekinumab in elderly Crohn's disease patients. *Dig Dis Sci*. 2022;67(7):3138-3147. doi:10.1007/s10620-021-07117-9
51. Columbel JF, Danese S, Martin N, Kligys K. Safety profile of risankizumab in Crohn's disease patients by age: post-hoc analysis of the phase 3 ADVANCE, MOTIVATE, and FORTIFY studies. *Gastroenterology*. 2023;164(6):S-1091-S-1092. doi:10.1016/S0016-5085(23)03533-3
52. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J, et al. Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2023;388(26):2444-2455. doi:10.1056/NEJMoa2207940
53. Lichtenstein GR, Allegretti JR, Loftus EV, Jr., Irving PM, Banerjee R, Charabaty A, et al. Assessment and impact of age on the safety and efficacy of etrasimod in patients with ulcerative colitis: a post hoc analysis of data from the ELEVATE UC clinical program. *Inflamm Bowel Dis*. 2025. doi:10.1093/ibd/izae308
54. Regueiro M, Siegmund B, Yarur AJ, Steinwurz F, Gecse KB, Goetsch M, et al. Etrasimod for the treatment of ulcerative colitis: analysis of infection events from the ELEVATE UC clinical programme. *J Crohns Colitis*. 2024;18(10):1596-1605. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae060
55. Lichtenstein GR, Bressler B, Francisconi C, Vermeire S, Lawendy N, Salese L, et al. Assessment of safety and efficacy of tofacitinib, stratified by age, in patients from the ulcerative colitis clinical program. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(1):27-41. doi:10.1093/ibd/izac084
56. Chowla N, Raseen T, Edward L. S29 Safety of upadacitinib in older patients with ulcerative colitis: a real-world experience. *The American College of Gastroenterology*. 118(12S):S8-S9. doi:10.14309/01.ajg.0000995852.39535.01
57. Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV, Jr., Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, D'Haens G, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in a randomized trial of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2123-2138.e2128. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.047

À PROPOS DE L'AUTRICE



Joëlle St-Pierre, M.D., PhD

La D^{re} Joëlle St-Pierre est professeure adjointe clinique à l'Université de Calgary où elle s'intéresse surtout aux aspects cliniques des MII et à la recherche sur ces maladies. Elle a bénéficié d'une bourse de recherche en gastro-entérologie à l'Université de Calgary et d'une bourse de recherche spécialisée en MII à l'Université de Chicago. Les recherches principales de la D^{re} St-Pierre portent sur l'examen du rôle de l'adiposité viscérale et de la dysrégulation métabolique dans la pathogenèse des MII et la réponse au traitement, ainsi que sur l'utilisation de l'échographie intestinale au chevet du patient pour surveiller l'inflammation et les résultats cliniques. Elle est un membre actif du comité scientifique de l'Intestinal Ultrasound Group of the United States and Canada (IUSCAN) et cherche à faire progresser la surveillance et l'éducation dans le domaine des MII grâce au recours à l'échographie.

Affiliations de l'autrice : Unité des maladies inflammatoires de l'intestin, Université de Calgary, Calgary, Alberta, Canada

L'obésité dans les maladies inflammatoires de l'intestin (mii) : reconnaître un élément modificateur critique dans la prise en charge moderne de la maladie

Joëlle St-Pierre, M.D., PhD

Introduction : un paysage changeant dans les mii et l'obésité

La notion d'obésité en tant que maladie reste controversée. Un consensus récent de la commission *Lancet Diabetes & Endocrinology* recadre l'obésité en établissant une distinction entre « obésité préclinique », définie comme un état d'adiposité excessive avec fonction préservée des organes, et « obésité clinique », définie comme une maladie systémique chronique causée

par une adiposité excessive et caractérisée par un dysfonctionnement mesurable des systèmes organiques ou par des limitations dans les activités de la vie quotidienne.¹ Cette distinction fournit une base utile sur le plan médical pour déterminer quand l'obésité constitue en elle-même une maladie.

Historiquement, les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) étaient associées à la dénutrition et à la perte de poids, qui reflétaient à la fois l'activité de la maladie et la malabsorption.

Toutefois, les changements démographiques, l'amélioration des options thérapeutiques et les modifications de mode de vie à l'échelle mondiale ont fait apparaître l'obésité comme une affection concomitante de plus en plus liée aux MII chez les patients atteints de ces maladies. Bien que la prévalence actuelle du surpoids et de l'obésité chez les Canadiens atteints de MII reste inconnue, les données populationnelles de Statistique Canada montrent que 35,8 % des adultes résidant dans les centres urbains sont considérés comme étant en surpoids et 29,0 % comme étant obèses.²

Ce changement épidémiologique a d'importantes ramifications cliniques. L'obésité contribue à l'inflammation systémique et est associée à un recours accru aux soins de santé ainsi qu'à une diminution de la qualité de vie (QdV), qui sont des fardeaux pesant déjà lourdement sur les patients atteints de MII. La croisée de ces deux pathologies chroniques crée des difficultés complexes au niveau de la prise en charge des maladies, des résultats de santé et des systèmes de soins de santé. Cet article explore les répercussions cliniques de l'obésité chez les patients atteints de MII, notamment son influence sur le phénotype de la maladie, la réponse au traitement, les résultats chirurgicaux et la QdV.

Mesurer l'obésité dans les mii : aller au-delà de l'IMC

Quoique l'indice de masse corporelle (IMC) reste l'outil clinique le plus courant pour classer le surpoids ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) et l'obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), il n'établit pas la distinction entre la masse maigre et la masse grasse, ni ne rend compte de la répartition de la graisse et de la fonction du tissu adipeux. Une méta-analyse comparant les outils anthropométriques aux normes d'imagerie a démontré une faible sensibilité (51,4 % chez les femmes, 49,6 % chez les hommes), mais une spécificité élevée (95,4 % et 97,3 %, respectivement) de l'IMC pour détecter l'obésité.³ Le tour de taille et le rapport du tour de taille à la taille présentaient des limitations similaires, avec une sensibilité modeste et une spécificité variable.

Dans les MII, le tissu adipeux viscéral (TAV), et plus particulièrement le tissu adipeux mésentérique (TAM), apparaissent comme des facteurs critiques de la biologie de la maladie. On sait que l'inflammation cause un épaississement du tissu adipeux mésentérique, un phénomène connu sous le nom de « graisse rampante ».

Cette « graisse rampante », décrite pour la première fois par Crohn lui-même,⁴ a été associée à des phénotypes sténosants et peut prédire une récurrence postopératoire.⁵⁻⁷ Le TAM entoure l'intestin enflammé, ce qui en fait plus qu'un marqueur systémique de l'adiposité; il peut induire activement l'inflammation locale par la production de cytokines telles que l'interleukine (IL)-6, le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α et la leptine, qui aggravent l'inflammation intestinale.⁷ Cependant, le TAM et le TAV restent pour l'essentiel « invisibles » si l'on se base sur l'IMC.

Une vision plus précise de la répartition et de la composition du tissu adipeux granulomateux est obtenue par les outils d'imagerie tels que l'absorption biphotonique à rayons X (DXA), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomodensitométrie (TDM) et l'échographie au point de service. Bien qu'ils ne fassent pas encore partie de la pratique courante, ces outils sont de plus en plus utilisés dans la recherche. Les futures études devraient donner la priorité à la validation de ces mesures directes de l'adiposité en tant que biomarqueurs cliniques afin d'améliorer le pronostic et d'orienter la prise en charge personnalisée dans les MII. Un grand nombre de ces évaluations pourraient être intégrées dans la pratique clinique au moyen d'outils d'imagerie tels que l'échographie au point de service, dont l'utilisation est de plus en plus courante pour l'évaluation des MII au chevet du patient.

Conséquences cliniques de l'obésité dans les mii

Répercussions sur le phénotype de la maladie

L'obésité semble influencer sur le phénotype de la maladie. Dans la colite ulcéreuse (CU), l'obésité est associée à une maladie plus étendue, en particulier la pancolite.⁸ Paradoxalement, dans certaines cohortes atteintes de la maladie de Crohn (MC), un IMC élevé est associé à un risque plus faible de complications pénétrantes ou fistulisantes.⁹ Toutefois, une augmentation du TAM dans la MC est associée à une inflammation transmurale, à des phénotypes sténosants et à des récurrences postopératoires.⁶ Cela conforte davantage l'hypothèse selon laquelle la composition corporelle plutôt que la taille permet de mieux définir le phénotype de la maladie, ce qui

souligne le besoin de l'imagerie pour les mesures de l'adiposité.

Obésité et complications liées aux MII

Le lien entre l'obésité et les complications liées aux MII est complexe. Plusieurs études de cohorte de large envergure n'ont observé aucun lien entre l'obésité et l'utilisation accrue des stéroïdes, les effets indésirables, les visites aux urgences, les hospitalisations ou les interventions chirurgicales liées aux MII.¹⁰⁻¹⁴ Dans la CU, le nombre d'années passées avec une maladie active chronique était plus faible chez les patients obèses, la probabilité d'un traitement anti-TNF était moins élevée ainsi que leur taux d'hospitalisation ou d'intervention chirurgicale.^{8,15}

À l'inverse, d'autres études ont montré qu'un IMC élevé est associé à une activité persistante de la maladie, à une rechute et à un risque accru de colectomie.¹⁶ Chez les patients atteints de MII et d'une infection à *Clostridioides difficile*, l'obésité est associée à des durées d'hospitalisation plus longues, à des taux de colectomie plus élevés et à une augmentation des coûts des soins de santé.¹⁷

Obésité et réponse au traitement

Malgré les préoccupations théoriques sur l'atténuation possible de la réponse au traitement attribuable à l'obésité en raison d'une perturbation de la pharmacocinétique et de l'environnement de cytokines pro-inflammatoires, les données probantes actuelles restent mitigées. Dans le cadre d'une vaste cohorte multicentrique de plus de 3 000 patients atteints de MII et traités par des agents biologiques, l'obésité n'a pas été associée à un risque accru d'hospitalisation, d'intervention chirurgicale ou d'infections graves au cours de l'année qui a suivi l'instauration du traitement biologique (notamment par antagonistes du TNF, védolizumab et ustékinumab).¹³ De même, une analyse de données regroupées de participants individuels provenant d'études cliniques à répartition aléatoire évaluant l'infliximab (ACCENT-I/II, SONIC, ACT-1/2) n'a montré aucune association entre l'obésité et les taux de résultats cliniques ou endoscopiques dans la MC ou la CU.¹⁰

Par contre, une étude menée auprès de patients atteints de CU et traités par infliximab a montré qu'une quantité plus importante de TAV était indépendamment associée à une probabilité réduite de cicatrisation des muqueuses après le traitement d'induction.¹⁸ Une vaste étude

menée en situation réelle à l'aide de la base de données TriNetX a démontré que l'obésité était significativement associée à des risques accrus d'échec thérapeutique pour plusieurs traitements innovants de la CU, notamment les antagonistes du TNF, le védolizumab, l'ustékinumab et les inhibiteurs de Janus kinase (JAK).¹⁹ Ces patients présentaient des taux plus élevés d'utilisation de corticostéroïdes, de changement de traitement et de colectomie au cours des deux années précédentes par rapport à des témoins non obèses appariés par score de propension (les rapports des risques [RR] ajustés variaient de 1,26 à 1,38 selon le traitement).¹⁹

Les données probantes sur les traitements à base de petites molécules restent limitées. Dans une analyse a posteriori de l'étude OCTAVE, l'IMC n'a pas influé sur l'efficacité ou l'innocuité du traitement chez les patients atteints de CU, les taux de rémission et de réponse étant similaires dans toutes les catégories d'IMC.²⁰ D'autres études sont nécessaires pour distinguer les rôles de la variabilité pharmacocinétique et de la physiopathologie liée à l'obésité. Les futures recherches devraient intégrer les résultats cliniques avec des mesures mécaniques telles que la répartition du TAV, les profils d'adipokines et les concentrations de médicaments afin d'optimiser le traitement dans cette population.

Risque chirurgical et résultats chez les patients obèses atteints de MII

L'obésité est de plus en plus reconnue comme un facteur qui contribue aux résultats chirurgicaux négatifs chez les patients atteints de MII. Une méta-analyse portant sur plus de 12 000 patients a montré que l'obésité était associée à des risques accrus de complications postopératoires globales (rapport de cotes [RC] de 1,45; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,15 à 1,84), de complications infectieuses (RC de 1,48; IC à 95 % de 1,17 à 1,88) et de conversion en laparotomie (RC de 1,90; IC à 95 % de 1,32 à 2,72).²¹ Au-delà de l'IMC, la répartition des graisses corporelles semble également influencer sur les résultats. Un rapport élevé entre la graisse sous-cutanée et la graisse viscérale a été indépendamment associé à des complications infectieuses postopératoires dans la MC (RC de 2,01; IC à 95 % de 1,20 à 3,19).²² De plus, les patients présentant une accumulation excessive de graisse viscérale localisée étaient exposés à un risque plus que doublé de récurrence

endoscopique 18 mois après l'intervention chirurgicale (risque relatif [RR] de 2,1; IC à 95 % de 1,5 à 3,0).²³

Ces résultats ont de plus en plus souligné l'intérêt du mésentère comme cible chirurgicale dans la MC. Une résection mésentérique étendue, qui consiste en l'ablation de la graisse mésentérique et du segment d'intestin affecté, a été proposée comme stratégie pour réduire les récurrences de la maladie. Une méta-analyse récente portant sur 4 358 patients a montré que la résection mésentérique étendue réduisait de manière significative la récurrence chirurgicale par rapport à la préservation mésentérique (RC de 4,94; IC à 95 % de 2,22 à 10,97; $I^2 = 0$ %) sans augmenter la morbidité postopératoire ou la durée d'hospitalisation.²⁴ Dans l'ensemble, ces données sont à l'appui de l'intégration de l'évaluation de l'adiposité viscérale dans la planification préopératoire et suggèrent que le ciblage de la maladie mésentérique peut contribuer à réduire les complications postopératoires et la récurrence dans le cadre d'une intervention chirurgicale pour MII.

Obésité et affections concomitantes métaboliques dans les MII

Bien qu'elle ne soit pas la seule caractéristique définissant le syndrome métabolique (SMét), l'obésité en est une composante centrale. Sa prévalence croissante dans la population mondiale a suscité un intérêt croissant pour les affections concomitantes métaboliques connexes chez les patients atteints de MII, dont le SMét, le diabète de type 2 et la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH).

Selon les estimations d'une méta-analyse réalisée récemment, la prévalence combinée du SMét chez les patients atteints de MII est de 19,4 % (IC à 95 % de 15,1 à 23,8 %), avec des taux significativement plus élevés dans la CU par rapport à la MC (38,2 % p/r à 13,6 %).²⁵ Dans une vaste cohorte prospective, la prévalence du diabète de type 2 chez les patients atteints de MII était d'environ 5 %. Sa présence a été associée à une inflammation systémique plus importante, à une activité clinique de la maladie plus grave, à une diminution de la QdV et à un recours accru aux soins de santé.²⁶ Dans une méta-analyse portant sur 14 000 patients atteints de MII, la prévalence globale combinée de la MASH chez les patients atteints de MII était de 30,7 %, soit un

rapport de cotes presque doublé par rapport aux témoins en bonne santé (RC de 1,96; IC à 95 % de 1,13 à 3,41).²⁷ De plus, 13,6 % des patients atteints de MII et de MASH présentaient une fibrose hépatique avancée. Un IMC plus élevé était significativement associé à un risque accru de MASH chez les patients atteints de MII, avec un rapport de cotes ajusté combiné de 1,27 (IC à 95 % de 1,22 à 1,32), et renforçait ainsi la contribution de l'obésité à l'affection concomitante hépatique dans cette population.

Compte tenu de la prévalence de ces affections dans les MII et de leur forte association avec l'obésité, un dépistage systématique des affections concomitantes métaboliques doit être envisagé chez les patients atteints de MII et présentant une adiposité importante afin d'identifier les personnes à haut risque et d'optimiser les résultats cliniques métaboliques et des MII.

Obésité et QdV : résultats centrés sur le patient

De nouvelles données probantes suggèrent que l'obésité et les affections concomitantes métaboliques associées ont une incidence négative sur les résultats déclarés par les patients. Dans une cohorte prospective, les patients atteints de MII et de diabète de type 2 présentaient des scores sur la qualité de vie significativement inférieurs selon le questionnaire abrégé sur les maladies inflammatoires de l'intestin (SIBDQ); (49,3 p/r à 54,8; $P < 0,001$), une activité plus importante de la maladie et un recours accru aux soins de santé.²⁶ Une vaste étude longitudinale de la cohorte du réseau IBD Partners a montré que l'obésité était indépendamment associée à de moins bons résultats déclarés par les patients dans de nombreux domaines, notamment l'anxiété, la dépression, la fatigue, l'interférence de la douleur et la fonction sociale. Ces effets étaient manifestes aussi bien dans la CU que dans la MC, avec des liens entre exposition et réponse et une aggravation longitudinale observées chez les patients présentant une obésité de classe II/III.¹⁶

Dans une cohorte prospective de patients atteints de MC, un rapport plus élevé entre la graisse viscérale et la graisse sous-cutanée, mais pas l'IMC, était indépendamment associé à des scores plus faibles du questionnaire SIBDQ sur 24 mois, surtout chez les patients atteints d'une maladie iléale.⁵ Dans le cadre d'une étude transversale portant sur 688 patients atteints

Domaine	Résultats principaux	Implications cliniques	Lacunes de la recherche
Évaluation de l'obésité	L'IMC reflète insuffisamment la répartition des graisses et la fonction adipeuse. Le TAV et le TAM sont plus fortement liés aux résultats des MII.	Les cliniciens doivent envisager l'utilisation d'outils qui reflètent l'adiposité, tels que les dispositifs d'imagerie, au lieu de se reposer uniquement sur l'IMC.	Validation des mesures du TAV et du TAM en tant que biomarqueurs. Besoin de définir des seuils cliniques pour la stratification des risques.
Phénotype de la maladie	L'obésité est liée à une CU plus étendue. Le TAM est associé à la MC sténosante.	L'imagerie du TAV et du TAM peut contribuer à affiner le phénotypage et le pronostic des MII.	Besoin d'études prospectives établissant le lien entre la répartition des graisses, le comportement de la maladie et l'histologie.
Complications liées aux MII	Les résultats sont mitigés : certains ne montrent aucun effet, d'autres indiquent un risque plus élevé de rechute ou de colectomie.	Tenir compte de la composition corporelle individuelle et des affections concomitantes lors de l'évaluation du pronostic.	Harmonisation des définitions et stratification selon la répartition des graisses et les profils métaboliques dans les futures études.
Réponse au traitement	L'obésité peut atténuer la réponse aux agents biologiques, mais les inhibiteurs de JAK semblent n'avoir aucun effet sur le poids.	Tenir compte de l'adiposité lors du choix ou de l'optimisation des traitements.	Étude des mécanismes pharmacocinétiques; intégration de l'adiposité et des concentrations de médicaments dans les modèles de traitement-réponse.
Résultats chirurgicaux	L'obésité et le TAV augmentent le risque de complications et de récidives postopératoires.	Utiliser l'évaluation du TAV dans la planification préopératoire et envisager une résection mésentérique dans certains cas de MC.	Études prospectives évaluant la résection mésentérique p/r à la préservation du mésentère et ses résultats à long terme.
Affections concomitantes métaboliques	Le SMét, le diabète de type 2 et la MASH se rencontrent plus fréquemment chez les patients obèses atteints de MII.	Dépister les maladies métaboliques chez les patients présentant une adiposité importante.	Détermination de l'incidence de la maîtrise des maladies métaboliques sur les résultats des MII.
Qualité de vie	L'obésité et le TAV sont associés à des résultats plus défavorables pour le patient; un changement de mode de vie est bénéfique.	Tenir compte de la composition corporelle et du mode de vie dans les soins de santé courants.	Études longitudinales sur l'incidence de la perte de poids et des modifications de la composition corporelle sur la QdV.

Tableau 1. Résumé des résultats principaux, des implications cliniques et des lacunes de la recherche concernant l'obésité dans les MII; avec l'aimable autorisation de Joëlle St-Pierre, M.D., PhD.

Abréviations : **CU** : colite ulcéreuse, **IMC** : indice de masse corporelle, **MASH** : stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique, **MC** : maladie de Crohn, **MI** : maladies inflammatoires de l'intestin, **QdV** : qualité de vie, **SMét** : syndrome métabolique, **TAM** : tissu adipeux mésentérique, **TAV** : tissu adipeux viscéral

de MII, les scores IBDQ-9 des personnes ayant un mode de vie sain ou actif (régime alimentaire méditerranéen et activité physique) étaient significativement plus élevés.²⁸ L'inactivité et de mauvaises habitudes alimentaires étaient aussi indépendamment associées à l'obésité, à la MASH au SMét et au diabète de type 2. Enfin, Guardado et al. ont indiqué que la résection chirurgicale permettait des améliorations significatives du SIBDQ dans tous les groupes d'IMC, sans différence dans la QdV préopératoire ou postopératoire évaluée en fonction de l'IMC, ce qui suggère que l'obésité n'exclut pas l'amélioration de la QdV après une intervention chirurgicale.²⁹ Dans l'ensemble, ces résultats soulignent le besoin de mener d'autres études dont l'objectif va au-delà des critères d'évaluation cliniques traditionnels afin de mieux comprendre l'influence de l'obésité, de l'adiposité viscérale et des facteurs liés au mode de vie sur la QdV, ce qui est une cible principale de plus en plus admise dans la prise en charge holistique des MII.

Implications pour la pratique clinique et priorités de recherche

L'obésité est une affection concomitante de plus en plus fréquente chez les patients atteints de MII. Elle influe sur le phénotype de la maladie, la réponse au traitement, le risque chirurgical, la santé métabolique et la QdV. Ces domaines, résumés dans le **Tableau 1**, reflètent un nombre croissant de données probantes qui soulignent le besoin d'une approche plus nuancée et proactive des soins. Par exemple, les professionnels de la santé doivent regarder au-delà de l'IMC et intégrer des évaluations de l'adiposité viscérale au moyen de l'imagerie pour mieux stratifier les risques et orienter la prise en charge, bien qu'une mise en œuvre plus large dans la pratique reste un objectif du futur.

Les décisions thérapeutiques doivent tenir compte de la manière dont l'obésité modifie la réponse aux médicaments. L'obésité peut réduire l'efficacité des traitements biologiques, tandis que les inhibiteurs de JAK semblent conserver leur efficacité dans toutes les catégories de poids. Le dépistage systématique des maladies cardiovasculaires, du diabète et de la MASH doit être intégré au traitement standard des patients atteints de MII qui présentent une adiposité excessive. Les soins multidisciplinaires, faisant appel à une collaboration avec des diététiciens, des psychologues, des endocrinologues et des hépatologues, peuvent contribuer à répondre aux besoins complexes de cette population et à optimiser les résultats gastro-intestinaux et métaboliques.

Malgré les progrès accomplis, il existe encore des lacunes importantes. Les futures recherches devront clarifier les liens mécaniques entre l'adiposité et l'inflammation intestinale. Des études longitudinales sont nécessaires pour évaluer l'incidence de l'obésité et sa prise en charge sur les résultats spécifiques aux MII. Il est nécessaire de mener des études comparatives de l'efficacité évaluant les interventions médicales (p. ex., par les agonistes du récepteur du peptide-1 apparenté au glucagon), chirurgicales et visant le mode de vie au sein de diverses populations atteintes de MII. Enfin, les traitements visant à gérer le poids sont de plus en plus utilisés et il est donc urgent d'élaborer des lignes directrices consensuelles afin de faciliter leur intégration sûre et efficace dans le traitement des MII.

Coordonnées

Joëlle St-Pierre, M.D., PhD

Courriel : jmlstpie@ucalgary.ca

Divulgence de renseignements financiers

J. S. : Aucun déclaré.

Références

1. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13(3):221-262. doi:10.1016/s2213-8587(24)00316-4
2. Statistics Canada. Prevalence of selected chronic diseases and risk factors among Canadians aged 18 and older, by rural area or population centre, 2023: Statistics Canada; 2023. [Accessed March 4, 2025]. Available from: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/daily-quotidien/250305/dq250305a-eng.htm>.
3. Sommer I, Teufer B, Szalag M, Nussbaumer-Streit B, Titscher V, Klerings I, et al. The performance of anthropometric tools to determine obesity: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):12699. doi:10.1038/s41598-020-69498-7
4. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis; a pathologic and clinical entity. *Am J Med*. 1952;13(5):583-590. doi:10.1016/0002-9343(52)90025-9
5. Bryant RV, Schultz CG, Ooi S, Goess C, Costello SP, Vincent AD, et al. Visceral adipose tissue is associated with stricturing crohn's disease behavior, fecal calprotectin, and quality of life. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(3):592-600. doi:10.1093/ibd/izy278
6. Gu P, Dube S, McGovern DPB. Medical and surgical implications of mesenteric adipose tissue in Crohn's disease: a review of the literature. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(3):458-469. doi:10.1093/ibd/izac120
7. Rowan CR, McManus J, Boland K, O'Toole A. Visceral adiposity and inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(11):2305-2319. doi:10.1007/s00384-021-03968-w
8. Stabroth-Akil D, Leifeld L, Pfützer R, Morgenstern J, Kruis W. The effect of body weight on the severity and clinical course of ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(2):237-242. doi:10.1007/s00384-014-2051-3
9. Pringle PL, Stewart KO, Peloquin JM, Sturgeon HC, Nguyen D, Sauk J, et al. Body mass index, genetic susceptibility, and risk of complications among individuals with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(10):2304-2310. doi:10.1097/mib.0000000000000498
10. Singh S, Proudfoot J, Xu R, Sandborn WJ. Obesity and response to infliximab in patients with inflammatory bowel diseases: pooled analysis of individual participant data from clinical trials. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(6):883-889. doi:10.1038/s41395-018-0104-x
11. Seminerio JL, Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Hashash JG, Dudekula A, Regueiro M, et al. Impact of obesity on the management and clinical course of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(12):2857-2863. doi:10.1097/mib.0000000000000560
12. Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, Lichtenstein GR. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(4):482-488. doi:10.1016/j.cgh.2005.12.015
13. Gu P, Luo J, Kim J, Paul P, Limketkai B, Sauk JS, et al. Effect of Obesity on risk of hospitalization, surgery, and serious infection in biologic-treated patients with inflammatory bowel diseases: a CA-IBD cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(10):1639-1647. doi:10.14309/ajg.0000000000001855
14. Nic Suibhne T, Raftery TC, McMahon O, Walsh C, O'Morain C, O'Sullivan M. High prevalence of overweight and obesity in adults with Crohn's disease: associations with disease and lifestyle factors. *J Crohns Colitis*. 2013;7(7):e241-248. doi:10.1016/j.crohns.2012.09.009
15. Flores A, Burstein E, Cipher DJ, Feagins LA. Obesity in inflammatory bowel disease: a marker of less severe disease. *Dig Dis Sci*. 2015;60(8):2436-2445. doi:10.1007/s10620-015-3629-5
16. Jain A, Nguyen NH, Proudfoot JA, Martin CF, Sandborn WJ, Kappelman MD, et al. Impact of obesity on disease activity and patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(4):630-639. doi:10.14309/ajg.0000000000000197
17. Shrestha MP, Taleban S. Obesity is associated with increased risk of colectomy in inflammatory bowel disease patients hospitalized with clostridium difficile infection. *Dig Dis Sci*. 2019;64(6):1632-1639. doi:10.1007/s10620-018-5423-7
18. Shen W, Cao L, Li Y, Cai X, Ge Y, Zhu W. Visceral fat is associated with mucosal healing of infliximab treatment in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(6):706-712. doi:10.1097/dcr.0000000000001074
19. Desai A, Sehgal P, Khataniar H, Lewis JD, Farraye FA, Lichtenstein GR, et al. Obesity Is associated with worsened outcomes in patients with ulcerative colitis on advanced therapies: a propensity matched cohort study from the U.S. *Aliment Pharmacol Ther*. 2025;61(7):1197-1207. doi:10.1111/apt.18513

20. Farraye FA, Qazi T, Kotze PG, Moore GT, Mundayat R, Lawendy N, et al. The impact of body mass index on efficacy and safety in the tofacitinib OCTAVE ulcerative colitis clinical programme. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(4):429-440. doi:10.1111/apt.16439
21. Jiang K, Chen B, Lou D, Zhang M, Shi Y, Dai W, et al. Systematic review and meta-analysis: association between obesity/overweight and surgical complications in IBD. *Int J Colorectal Dis.* 2022;37(7):1485-1496. doi:10.1007/s00384-022-04190-y
22. Stidham RW, Waljee AK, Day NM, Bergmans CL, Zahn KM, Higgins PD, et al. Body fat composition assessment using analytic morphomics predicts infectious complications after bowel resection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(6):1306-1313. doi:10.1097/mib.0000000000000360
23. Holt DQ, Moore GT, Strauss BJ, Hamilton AL, De Cruz P, Kamm MA. Visceral adiposity predicts post-operative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(9):1255-1264. doi:10.1111/apt.14018
24. Vaghiri S, Alipouriani A, Knoefel WT, Kessler H, Prassas D. Extended mesenteric resection reduces the rate of surgical recurrence in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2025;40(1):51. doi:10.1007/s00384-025-04845-6
25. Shen Z, Zhang M, Liu Y, Ge C, Lu Y, Shen H, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2024;14(3):e074659. doi:10.1136/bmjopen-2023-074659
26. Din H, Anderson AJ, Ramos Rivers C, Proksell S, Koutroumpakis F, Salim T, et al. Disease characteristics and severity in patients with inflammatory bowel disease with coexistent diabetes mellitus. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(9):1436-1442. doi:10.1093/ibd/izz305
27. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Singh S, Loomba R. Meta-analysis: prevalence of, and risk factors for, non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(8):894-907. doi:10.1111/apt.16879
28. García-Mateo S, Martínez-Domínguez SJ, Gargallo-Puyuelo CJ, Arroyo Villarino MT, Laredo De La Torre V, Gallego B, et al. Lifestyle can exert a significant impact on the development of metabolic complications and quality life in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrients.* 2023;15(18). doi:10.3390/nu15183983
29. Guardado J, Carchman E, Danicic AE, Salgado J, Watson AR, Celebrezze JP, et al. Obesity does not impact perioperative or postoperative outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(4):725-733. doi:10.1007/s11605-015-3060-4

À PROPOS DES AUTEURS



Davide De Marco, M.D.

Le Dr Davide De Marco est en cinquième année de résidence en gastro-entérologie et hépatologie à l'Université McGill. Il a achevé ses études de médecine à l'Université McGill en 2020 et sa résidence en médecine interne dans la même université en 2023. Il suivra une année supplémentaire de formation spécialisée en MII au Beth Israel Deaconess Medical Center en 2025 et il s'intéresse à de nombreux aspects cliniques de la gastro-entérologie, dont les maladies inflammatoires de l'intestin.

Affiliations de l'auteur : Centre pour les maladies inflammatoires de l'intestin, Division de gastro-entérologie, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Montréal, Québec, Canada



Waqqas Afif, M.D., M.Sc. (Epi), FRCPC

Le Dr Afif a accompli ses études de médecine (2003), sa formation en médecine interne et en gastro-entérologie à l'Université McGill. Il a ensuite bénéficié d'une bourse de recherche supplémentaire spécialisée en MII à la Mayo Clinic de Rochester (Minnesota). Il est retourné à McGill pour obtenir une maîtrise en sciences (épidémiologie) et fait partie du personnel du Centre de santé de l'Université McGill depuis 2009. Actuellement, il est professeur agrégé de médecine dans la division de gastro-entérologie et la division d'épidémiologie clinique. Il est également directeur de la division de gastro-entérologie et d'hépatologie de l'Université McGill et du Centre de santé de l'Université McGill.

Affiliations de l'auteur : Centre pour les maladies inflammatoires de l'intestin, Division de gastro-entérologie, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Montréal, Québec, Canada

La SCSM proactive a-t-elle encore un rôle à jouer dans les MII : examen de la documentation

**Davide De Marco, M.D.,
Waqqas Afif, M.D., M.Sc. (Epi), FRCPC**

Introduction

La gestion des agents biologiques dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) est complexe en raison de la variabilité interindividuelle et intra-individuelle de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique. Il existe des différences importantes dans l'absorption et le métabolisme des médicaments en fonction de divers facteurs, notamment les intervalles d'administration, la voie d'administration, le sexe, le poids corporel, les taux d'albumine, l'inflammation, l'immunogénicité, les variations génétiques et les autres traitements concomitants.¹ Les hommes et les personnes dont le poids corporel est plus important présentent une clairance accrue des médicaments, et certains agents biologiques sont plus immunogènes que d'autres. De plus, la présence d'une inflammation importante, confirmée par des taux élevés de protéine C réactive et de faibles taux d'albumine, augmente également la clairance des médicaments et est associée à de plus mauvais résultats cliniques.^{2,3}

La surveillance thérapeutique des médicaments, ou surveillance des concentrations sériques des médicaments (SCSM), peut être utile pour ajuster la dose de certains agents biologiques chez les patients atteints de MII. En mesurant les concentrations de médicaments et en dépistant la formation d'anticorps, la SCSM permet aux médecins d'évaluer et d'optimiser la réponse aux médicaments. À l'aide de ces valeurs, les médecins peuvent déterminer si les patients reçoivent une dose sous-optimale des médicaments et peuvent bénéficier d'une réinduction ou d'une augmentation de la dose, ou si ces patients ont commencé à développer des réponses immunitaires à ces médicaments.⁴⁻⁷

SCSM réactive et SCSM proactive

Il existe deux stratégies d'utilisation de la SCSM dans la pratique clinique. La première stratégie est réactive et consiste à utiliser la SCSM chez les patients présentant une inflammation active clinique, biochimique et endoscopique. Cette stratégie permet aux médecins de comprendre si l'inflammation active peut être attribuée à des concentrations sous-thérapeutiques de médicaments, à des anticorps anti-médicaments ou à un échec du traitement pharmacodynamique, lorsque les patients présentent des concentrations optimales de médicaments. Selon un consensus général, une stratégie de SCSM réactive est utile chez les patients recevant un traitement anti-facteur de nécrose tumorale (anti-TNF), et une surveillance proactive régulière de l'activité de la maladie constitue le traitement standard chez les patients atteints de MII qui commencent à prendre des agents biologiques⁸ (**Figure 1a**). Les lignes directrices cliniques de l'*American Gastroenterological Association* (AGA) recommandent la SCSM réactive chez les patients atteints de MII sous anti-TNF, bien que cette recommandation soit fondée sur des données probantes de faible qualité.⁹ Les seuils thérapeutiques suggérés pour la SCSM dans la pratique clinique (avis d'experts) sont présentés dans le **Tableau 1**, mais il convient de faire

Médicament	Concentration minimale suggérée (µg/ml)
Infliximab	≥10 à 15
Adalimumab	≥15
Golimumab	≥3

Tableau 1. Concentrations thérapeutiques selon la SCSM pour les agents anti-TNF; avec l'aimable autorisation de Davide De Marco, M.D. et Waqqas Afif, M.D., M.Sc. (Epi), FRCPC.

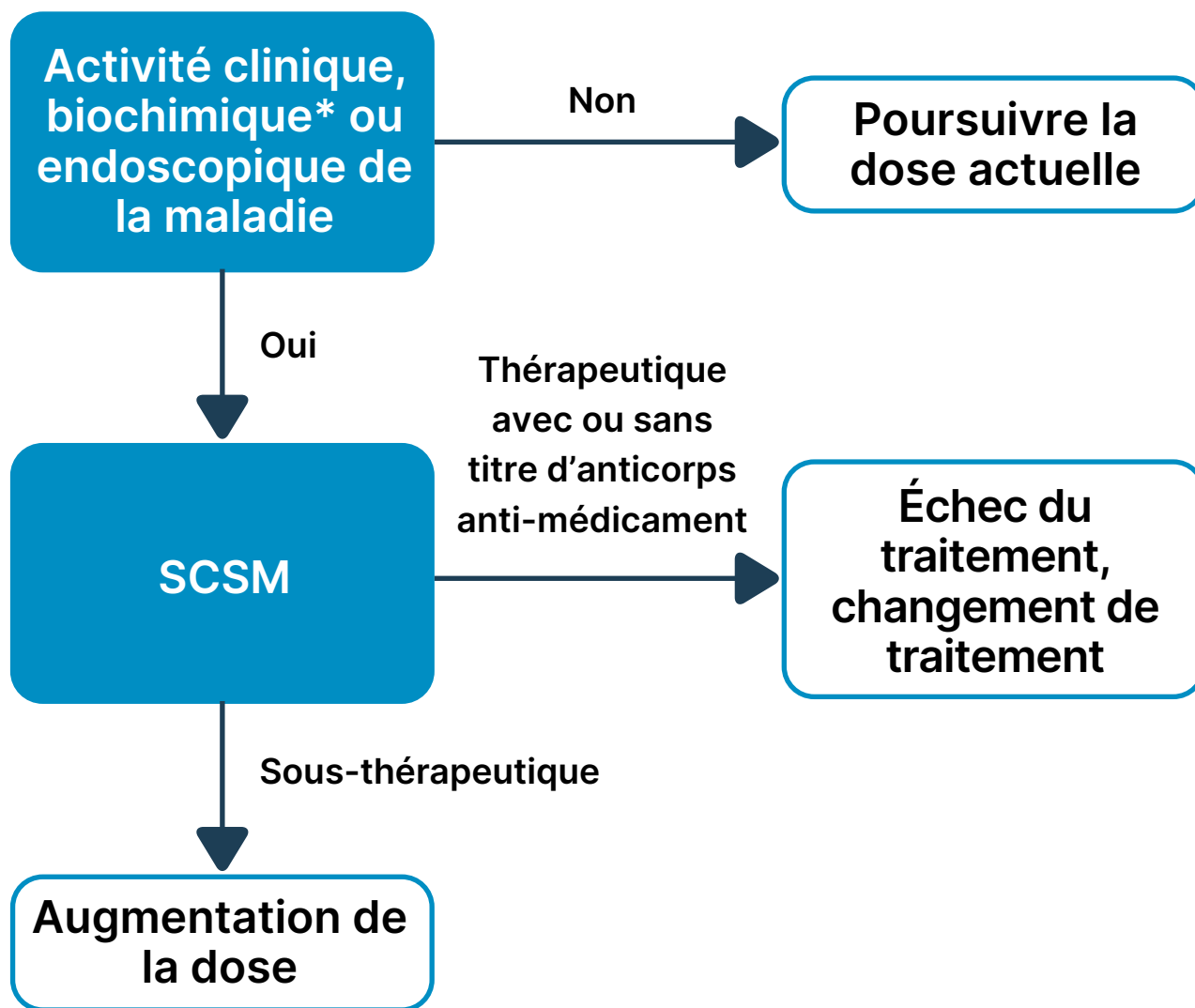


Figure 1a. Stratégie de SCSM réactive; avec l'aimable autorisation de Davide De Marco, M.D. et Waqqas Afif, M.D., M.Sc. (Epi), FRCPC.

* Fcal tous les 3 à 4 mois pendant la première année du traitement, puis tous les ans.

preuve de jugement clinique lors de l'utilisation de ces seuils.

L'utilité d'une stratégie réactive chez les patients traités par des agents biologiques autres que les anti-TNF est moins claire. Toutefois, certaines données démontrent un lien entre l'exposition et la réponse chez les patients traités par ustékinumab (UST)¹⁰ et védolizumab (VDZ),^{10,11} ainsi que l'utilité éventuelle d'une augmentation de la dose chez les patients ne répondant plus au traitement afin de favoriser le retour de la rémission.^{12,13} Compte tenu des faibles taux d'immunogénicité de l'UST, du VDZ

et des nouveaux agents biologiques à base d'IL-23 (moins de 5 %) et de l'absence de seuils clairs où l'augmentation de la dose ne serait pas utile, l'utilité de la SCSM réactive de l'UST et du VDZ reste incertaine. Bien que les tests relatifs à la SCSM de l'UST et du VDZ soient facilement disponibles, leur utilisation dans les soins cliniques courants n'est vraisemblablement pas indiquée compte tenu des données disponibles. Il est peu probable que la SCSM soit nécessaire pour les petites molécules orales telles que les inhibiteurs de la Janus Kinase (tofacitinib et upadacitinib) et les modulateurs des récepteurs

de la sphingosine-1-phosphatase (ozanimod et étrasimod). Ces molécules orales ont une pharmacocinétique stable et ne présentent pas d'immunogénicité, ce qui rend leur lien dose-effet plus prédictible.¹⁴⁻²¹

D'autre part, une stratégie proactive repose sur la SCSM ou le traitement d'entretien, indépendamment de la présence de symptômes ou d'une inflammation objective, pour aider à orienter les décisions sur la posologie des médicaments. Il a été proposé que cette stratégie permette d'optimiser les concentrations sériques de médicaments, ce qui pourrait empêcher les concentrations sous-optimales de médicaments et la formation d'anticorps. Il a également été proposé que cette stratégie puisse contribuer à prévenir la survenue d'une inflammation active chez les patients en rémission.^{22,23} La plupart des données à l'appui d'une approche par SCSM proactive concernent les patients sous traitement anti-TNF, qui seront le principal sujet de discussion de cet article.

SCSM proactive pour les médicaments anti-TNF

Les anti-TNF, tels que l'infliximab (IFX), l'adalimumab (ADAL) et le golimumab, sont des agents couramment utilisés pour l'induction et le maintien de la rémission clinique tant dans la maladie de Crohn (MC) que la colite ulcéreuse (CU).²⁴⁻²⁷ Bien que ces médicaments permettent d'obtenir des taux de rémission clinique de 35 à 40 % pendant 52 semaines,^{26,28,29} 30 % des patients sont des non-répondeurs primaires et 50 % de patients supplémentaires finissent par ne plus répondre au traitement.^{11,30} Il existe un lien entre l'exposition et la réponse bien documenté chez les patients atteints de MII sous traitements anti-TNF.³¹⁻³⁵ Les études ACT I/II évaluant la CU et l'étude ACCENT I évaluant la MC ont respectivement démontré qu'une concentration minimale d'IFX post-induction supérieure à 5,1 µg/ml et supérieure à 3,4 µg/ml à 14 semaines, respectivement, était prédictive d'une réponse clinique durable.^{29,34,36}

Le traitement anti-TNF seul sans utilisation concomitante d'un immunomodulateur (monothérapie) est associé à un risque accru d'immunogénicité. Une étude récente menée par Battat et al., qui portait sur 63 176 patients, a montré que 23,6 % des patients traités par IFX et 19,6 % des patients traités par ADAL ont développé des anticorps anti-médicaments.³⁷

De plus, l'étude PANTS, à laquelle participaient 955 patients traités par IFX et 295 patients traités par ADAL, a montré que des concentrations sous-optimales de médicaments à la semaine 14 étaient prédictives d'immunogénicité.⁴ Au vu de ces données, une approche par SCSM proactive peut être envisagée pour prévenir un échec thérapeutique dans le cadre d'agents biologiques administrés en monothérapie. Cette approche permet d'optimiser la posologie en augmentant la dose ou la fréquence pendant ou immédiatement après l'induction.

Dans l'étude contrôlée à répartition aléatoire (ECRA) TAXIT, à laquelle participaient 263 patients atteints de MII présentant une réponse stable au traitement d'entretien par infliximab, les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir des doses ajustées en fonction des caractéristiques cliniques ou des concentrations déterminées par SCSM (cible de 3 à 7 µg/ml). Bien que les deux stratégies de traitement n'aient montré aucune différence statistiquement significative dans l'obtention d'une rémission, une diminution statistiquement significative a été constatée sur le plan des rechutes de la maladie chez les patients traités en fonction des concentrations par rapport aux patients traités en fonction des caractéristiques cliniques (7 % p/r à 17 %, $p = 0,018$).³⁸ L'ECRA TAILORIX, qui portait sur 122 patients atteints de MC n'ayant jamais reçu d'agents biologiques, n'a pas montré de différence statistiquement significative entre l'augmentation de la dose réalisée en fonction des caractéristiques cliniques et l'augmentation de la dose réalisée en fonction de la SCSM. Toutefois, il est important de noter que la plupart des patients n'ont pas été en mesure d'atteindre des concentrations thérapeutiques de médicament (concentration d'IFX maintenue > 3 µg/ml chez seulement 47 % et 46 % des patients dans les groupes d'intensification et 60 % des patients dans le groupe témoin).³⁹ À l'inverse, l'ECRA PAILLOT, une étude contrôlée à répartition aléatoire menée auprès de 78 enfants atteints de MC, a montré que les patients répartis aléatoirement dans le groupe traité selon la stratégie proactive étaient plus susceptibles d'obtenir une rémission par les corticostéroïdes à 72 semaines par rapport au groupe traité selon la stratégie réactive (82 % p/r à 48 %, $p = 0,002$).⁴⁰

Selon une méta-analyse de 9 ECRA évaluant la SCSM proactive, il n'y avait aucune différence dans le risque d'échec du maintien de la rémission

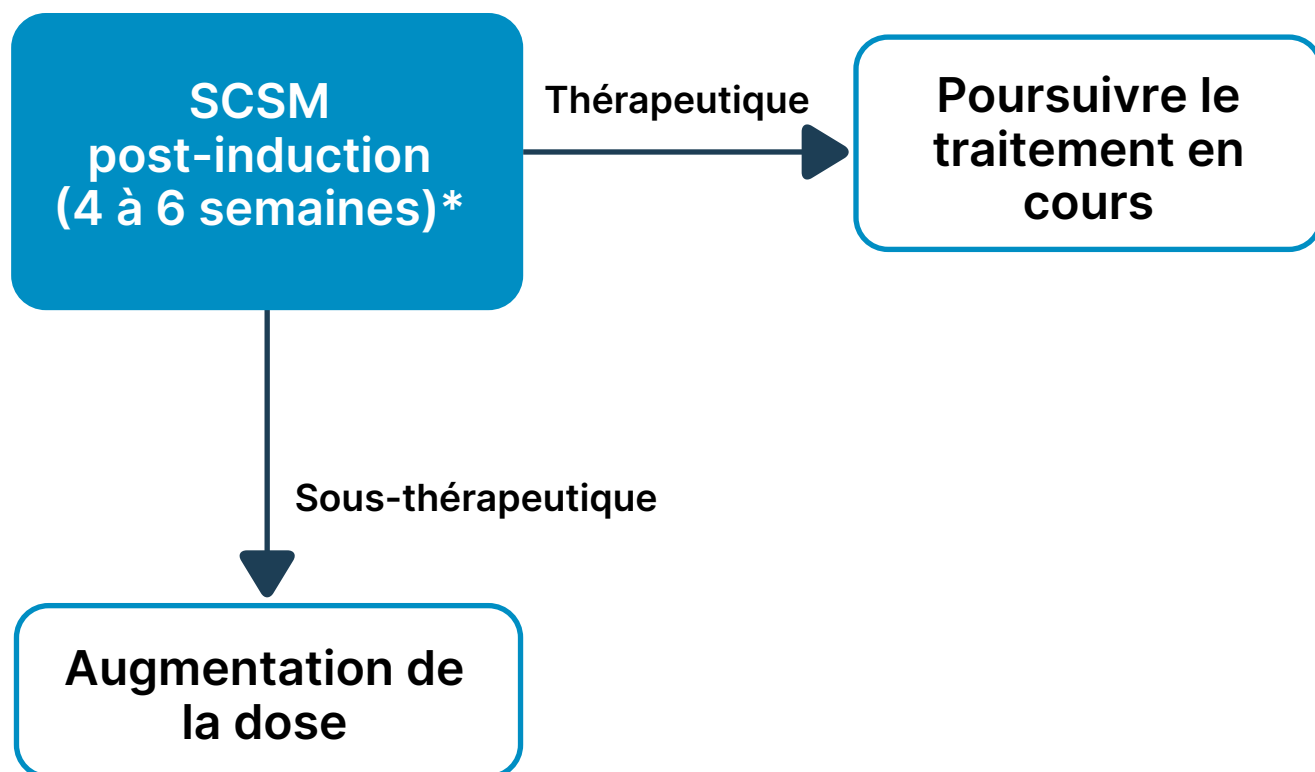


Figure 1b. Stratégie de SCSM proactive; avec l'aimable autorisation de Davide De Marco, M.D. et Waqqas Afif, M.D., M.Sc. (Epi), FRCPC.

* Privilégiée chez les patients présentant un faible taux d'albumine, un haplotype HLA-DQA1-05, une inflammation importante ou plusieurs échecs de traitements biologiques.

clinique chez les patients traités selon la SCSM proactive par rapport au groupe de prise en charge classique (38 % contre 42 %, RR de 0,96; IC de 0,81 à 1,13).²³ De même, une méta-analyse réalisée par Sethi et al.,²² comprenant 26 études (dont 9 ECRA), visait à mieux comprendre le rôle de la SCSM proactive par rapport au traitement standard ou à la SCSM réactive. Parmi ces études, huit évaluaient la rémission ou la réponse clinique en fonction de la SCSM proactive. Le groupe traité selon la stratégie proactive comprenait 704 patients et le groupe sous traitement standard 632 patients. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes (RR de 1,07; IC à 95 % de 0,97 à 1,18, $p = 0,19$).²² Toutefois, des sous-analyses d'études comparant 793 patients traités selon la stratégie proactive à 525 patients traités selon la stratégie réactive ont révélé que le groupe de stratégie réactive présentait moins de risques d'échec thérapeutique (RR de 0,46; IC à 95 % de 0,21 à 0,98) et des taux d'hospitalisation plus faibles (RR de 0,33; IC à 95 %

de 0,21 à 0,54). À l'inverse, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la SCSM proactive et la SCSM réactive en ce qui concerne le besoin d'interventions chirurgicales (RR de 0,54; IC à 95 % de 0,17 à 1,77, $p = 0,31$). Des ECRA prospectifs sont en cours pour examiner plus en détail le rôle des tests de SCSM proactive chez les patients atteints de MII.

SCSM proactive pour les médicaments autres que les anti-TNF

Peu de données sont disponibles sur l'utilisation de la SCSM proactive chez les patients recevant des agents biologiques plus récents tels que l'UST, le VDZ et les nouveaux médicaments à base d'IL-23. Selon une analyse rétrospective de 436 patients atteints de la maladie de Crohn, les concentrations à l'induction et après l'induction ne correspondaient pas à une normalisation biochimique.⁴¹ À l'inverse, dans une étude de cohorte monocentrique récente de 94 personnes

atteintes de MII, les résultats d'une analyse multivariée ont indiqué une meilleure probabilité de persistance du traitement chez les patients ayant fait l'objet d'au moins une SCSM proactive (rapport des risques [RR] de 14,3, $p < 0,001$).⁴² L'étude ENTERPRET récemment publiée a montré que chez les patients n'ayant rapidement plus répondu au traitement et présentant une clairance élevée des médicaments (faibles concentrations de médicament), l'optimisation de la dose n'apportait aucun bienfait.⁴³ En ce qui concerne l'UST, une étude de cohorte rétrospective monocentrique menée récemment auprès de 83 patients recevant l'UST par voie sous-cutanée a montré que les personnes qui avaient fait l'objet d'une seule SCSM proactive faisaient preuve d'une meilleure persistance du traitement et subissaient moins d'hospitalisations liées aux MII.⁴⁴ Compte tenu de ces données limitées, une SCSM proactive du VDZ et de l'UST ne peut pas être recommandée dans le cadre des soins cliniques courants.

SCSM proactive en milieu clinique

D'après les données probantes actuelles, une surveillance proactive systématique des anti-TNF ne peut pas être recommandée. Mais une surveillance proactive est importante chez les patients présentant une clairance accrue et/ou un risque accru d'immunogénicité (p. ex., les patients avec un faible taux d'albumine, une charge inflammatoire élevée, un haplotype HLA-DQA1*05 ou une exposition à un anti-TNF) afin de garantir des concentrations adéquates des médicaments et la réussite du traitement^{5,6,11,45} (**Figure 1b**). La SCSM proactive peut jouer un rôle important dans ces populations de patients, car des concentrations minimales plus élevées se sont avérées efficaces pour réduire les échecs thérapeutiques non immunogènes et possiblement réduire le risque de formation d'anticorps neutralisants.⁴⁶ Chez ces patients, nous recommandons d'effectuer un test de SCSM proactive de l'IFX à la semaine 6, en visant des concentrations supérieures à 10 µg/ml, et de l'ADAL à la semaine 4, en visant des concentrations supérieures à 5 µg/ml.^{39,40} Enfin, bien que cela dépasse le cadre de cet article, les cliniciens peuvent envisager l'utilisation de la SCSM proactive pour les anti-TNF dans le cadre d'une réduction de la dose et lorsqu'ils envisagent l'arrêt d'une immunosuppression concomitante par le méthotrexate ou les thiopurines.

Conclusion

En conclusion, l'utilisation de la SCSM dans la prise en charge des MII offre un outil précieux pour optimiser le traitement biologique, en particulier avec les anti-TNF. La SCSM réactive est largement étayée lorsqu'il s'agit d'orienter la prise de décision clinique pendant les exacerbations de la maladie. Bien que la SCSM proactive ne puisse pas être recommandée de manière systématique, elle présente des avantages potentiels quant à la réduction de l'immunogénicité et du maintien de la persistance du traitement dans les populations de patients à risque élevé sous anti-TNF. L'utilisation systématique d'une SCSM réactive ou proactive des agents biologiques ou des petites molécules autres que les anti-TNF n'est pas étayée à l'heure actuelle.

Coordonnées

Waqas Afif, M.D., M.Sc. (Epi), FRCPC
Courriel : Waqqas.afif@mcgill.ca

Divulgence de renseignements financiers

DDM : Aucun déclaré.

WA : Conférencier, membre du comité consultatif et chercheur clinique : Abbvie, Amgen, BMS, Dynacare, Eli-Lilly, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Sandoz, Sanofi et Takeda

Références

1. Lefevre PL, Shackelton LM, Vande Casteele N. Factors influencing drug disposition of monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: implications for personalized medicine. *BioDrugs*. 2019;33(5):453-68.
2. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, Hernandez D, Johans J, Hu C, et al. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65:1211-28.
3. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012;91(4):635-46.
4. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2019;4(5):341-53.

5. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Castelee NV, Kozuch PL, et al. Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(9):1655-68. e3.
6. Shukla R, Ananthakrishnan A. Therapeutic drug monitoring of non-anti-tumor necrosis factor biologics. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(6):1108-10.
7. Papamichael K, Afif W, Drobne D, Dubinsky MC, Ferrante M, Irving PM, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: unmet needs and future perspectives. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022;7(2):171-85.
8. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;390(10114):2779-89.
9. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S, Gerson L, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;153(3):827-34.
10. Singh S, Dulai PS, Vande Castelee N, Battat R, Fumery M, Boland BS, et al. Systematic review with meta-analysis: association between vedolizumab trough concentration and clinical outcomes in patients with inflammatory bowel diseases. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2019;50(8):848-57.
11. Castelee NV, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017;153(3):835-57. e6.
12. Meserve J, Ma C, Dulai PS, Jairath V, Singh S. Effectiveness of reinduction and/or dose escalation of ustekinumab in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(12):2728-40. e1.
13. Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, et al. Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(5):838-46. e2.
14. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1723-36.
15. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Sharara AI, Su C, Modesto I, Mundayat R, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in ulcerative colitis based on prior tumor necrosis factor inhibitor failure status. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(3):591-601. e8.
16. Muensterman E, Engelhardt B, Gopalakrishnan S, Anderson JK, Mohamed MEF. Upadacitinib pharmacokinetics and exposure-response analyses of efficacy and safety in psoriatic arthritis patients—Analyses of phase III clinical trials. *Clinical and Translational Science*. 2022;15(1):267-78.
17. Ponce-Bobadilla AV, Stodtman S, Eckert D, Zhou W, Liu W, Mohamed M-EF. Upadacitinib population pharmacokinetics and exposure-response relationships in ulcerative colitis patients. *Clinical Pharmacokinetics*. 2023;62(1):101-12.
18. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *The Lancet*. 2022;399(10341):2113-28.
19. Loftus Jr EV, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(21):1966-80.
20. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(14):1280-91.
21. Sands BE, Schreiber S, Blumenstein I, Chiorean MV, Ungaro RC, Rubin DT. Clinician's guide to using ozanimod for the treatment of ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023;17(12):2012-25.
22. Sethi S, Dias S, Kumar A, Blackwell J, Brookes MJ, Segal JP. Meta-analysis: The efficacy of therapeutic drug monitoring of anti-TNF-therapy in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2023;57(12):1362-74.
23. Nguyen NH, Solitano V, Vuuyuru SK, MacDonald JK, Syversen SW, Jørgensen KK, et al. Proactive therapeutic drug monitoring versus conventional management for inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2022;163(4):937-49. e2.
24. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, De Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(6):644-53.
25. Lv R, Qiao W, Wu Z, Wang Y, Dai S, Liu Q, et al. Tumor necrosis factor alpha blocking agents as treatment for ulcerative colitis intolerant or refractory to conventional medical therapy: a meta-analysis. *PLoS one*. 2014;9(1):e86692.
26. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet*. 2002;359(9317):1541-9.
27. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323-33.
28. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52-65.
29. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and-2 extension studies. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(2):201-11.

30. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *New England journal of medicine*. 2010;362(15):1383-95.
31. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010;59(01):49-54.
32. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(10):1248-54.
33. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1296-307. e5.
34. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut*. 2014;63(11):1721-7.
35. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, Levesque BG, Vermeire S, Sandborn WJ, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(1):182-97.
36. Vande Casteele N, Papamichael K, Jeyarajah J, Osterman M, Cheifetz A. DOP45 Adequate infliximab exposure during the induction phase is associated with early complete fistula response in patients with fistulizing Crohn's disease: a post-hoc analysis of the ACCENT-2 trial. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;13(Supplement_1):S053-S4.
37. Battat R, Lukin D, Scherl EJ, Pola S, Kumar A, Okada L, et al. Immunogenicity of tumor necrosis factor antagonists and effect of dose escalation on anti-drug antibodies and serum drug concentrations in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2021;27(9):1443-51.
38. Casteele NV, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1320-9. e3.
39. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing infliximab dose based on symptoms, biomarkers, and serum drug concentrations does not increase clinical, endoscopic, and corticosteroid-free remission in patients with active luminal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1343-51. e1.
40. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Proactive monitoring of adalimumab trough concentration associated with increased clinical remission in children with Crohn's disease compared with reactive monitoring. *Gastroenterology*. 2019;157(4):985-96. e2.
41. Seow CH, Marshall JK, Stewart E, Pettengell C, Ward R, Afif W. The relationship among vedolizumab drug concentrations, biomarkers of inflammation, and clinical outcomes in a Canadian real-world study. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2024;7(4):290-8.
42. Porth R, Deyhim T, Zullo S, Rabinowitz LG, Grossberg LB, Roblin X, et al. Proactive therapeutic drug monitoring is associated with increased drug persistence in patients with inflammatory bowel disease treated with intravenous vedolizumab. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2024:izae140.
43. Jairath V, Yarur A, Osterman MT, James A, Balma D, Mehrotra S, et al. ENTERPRET: a randomized controlled trial of vedolizumab dose optimization in patients with ulcerative colitis who have early nonresponse. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2024;22(5):1077-86. e13.
44. Porth R, Deyhim T, Geeganage G, Smith B, Zullo S, Rabinowitz LG, et al. Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Ustekinumab Is Associated With Increased Drug Persistence in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2024:izae231.
45. Wang Z, Hoffert Y, Zhang W, Kantasiripitak W, Verstockt B, Sabino J, et al. OP12 Therapeutic antibody clearance better predicts endoscopic outcomes than trough concentrations in patients with Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2025;19(Supplement_1):i24-i6.
46. Wu J-F. Therapeutic drug monitoring of biologics for patients with inflammatory bowel diseases: how, when, and for whom? *Gut and Liver*. 2021;16(4):515.



Canadian IBD Today
Science pour le monde réel

canadianibdtoday.com

Canadian IBD Today est publiée trois fois par année en français et en anglais sous les termes de la licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale Pas de Modification 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) par Catalytic Health à Toronto, Ontario, Canada
© 2025 Canadian IBD Today.

Inscrivez-vous aux prochains numéros
numériques ou imprimés à catalytichealth.com/cibdt

En cherchez-vous davantage?
Tous les numéros de Canadian IBD Today
sont disponibles en ligne à
canadianibdtoday.com

