


Prévention du risque de thrombose au cours des MICI

 **Mathurin FUMERY**

 Service hépatogastroentérologie, Registre EPIMAD, Peritox UMR 10-1 - CHU Amiens Picardie - Rond-point du Pr Cabrol - 80054 AMIENS

 Mathurinfumery@gmail.com

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), comme les autres maladies inflammatoires systémiques, sont associées à un sur-risque d'événements thromboemboliques veineux et artériels. Ce risque est élevé, notamment pendant les périodes d'activité de la maladie. Malgré l'accumulation des données scientifiques, ce risque reste insuffisamment reconnu et donc insuffisamment pris en charge. Les patients atteints d'une MICI ont plusieurs facteurs qui influencent les mécanismes physiopathologiques de thrombose veineuse tels que décrits par la « Triade de Virchow » : la stase veineuse (e.g. alitement), les lésions endothéliales (e.g. chirurgie ou cathéter) et l'hypercoagulabilité (e.g. infection, thrombocytose, hyperhomocystéinémie). Par ailleurs, l'inflammation systémique joue un rôle important dans la physiopathologie complexe de l'athérosclérose, responsable d'événements thrombotiques artériels. Enfin, il a été montré que certains traitements des MICI pouvaient influencer le risque thrombotique veineux ou artériel.

Récemment un groupe d'experts internationaux a proposé des recommandations pour la prévention du risque thrombotique veineux ou artériel chez les patients atteints de MICI (1). L'objectif ici est de faire la synthèse de ces recommandations.

Risque de maladie thromboembolique veineuse

Plusieurs études en population, essentiellement issues de base de données médico-administratives, ont évalué le risque de MTEV chez les patients atteints de MICI. Deux méta-analyses ont fait la synthèse de ces données. Yuhara *et al.* ont inclus 11 de ces études, et observaient un risque relatif (RR) de 2,20 (IC 95 % 1.83-2.65) (2). Ce sur-risque était observé à la fois dans la rectocolite hémorragique (RCH) (RR 2,57, IC95 % 2,02-3,28) et dans la maladie de Crohn (MC) (RR 2,12, IC 95% 1,40-3,20). Une autre méta-analyse de 10 études portant à la fois sur des patients hospitalisés et ambulatoires observait aussi un **risque doublé de MTEV** (RR 1,96, IC95 % 1,67-2,30) (3). Chez les patients hospitalisés le risque de MTEV était plus élevé chez les patients atteints de RCH que de MC.

Plusieurs facteurs de risque héréditaires et acquis doivent être recherchés chez les patients atteints de MICI afin d'avoir une évaluation globale du risque de MTEV. Celle-ci est importante puisque les stratégies de prévention et de traitement dépendront de cette évaluation. Bon nombre de ces facteurs de risque sont transitoires (poussée, hospitalisation, chirurgie, etc.) et justifient donc une réévaluation régulière. Ces différents facteurs sont détaillés dans le **tableau 1**. Ils peuvent être majeurs ou mineurs, provoqués ou non, transitoires (e.g. chirurgie) ou persistants (e.g. syndrome des antiphospholipides). Par exemple, lorsqu'un événement thromboembolique

LIENS D'INTÉRÊTS

Abbvie, Ferring, Janssen, MSD, Takeda, Celgene, Gilead, Galapagos Pfizer, Tillots, Sandoz, Amgen, Celltrion, Biogen, Boehringer.

MOTS-CLÉS

MICI, thromboses, prévention

ABRÉVIATIONS

MC : maladie de Crohn ; RCH : rectocolite hémorragique ; MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; AOD : anticoagulants oraux directs ; AVC : accident vasculaire cérébral ; EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde.

Tableau 1 : Facteurs de risque thromboemboliques veineux d'après Olivera PA et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021

Facteurs de risques majeurs	<ul style="list-style-type: none"> - Néoplasie évolutive - Chirurgie récente (dans les 3 mois) avec anesthésie générale >30min - Traumatisme des membres inférieurs - Thrombophilie à haut risque (syndrome des antiphospholipides, déficit en antithrombine) - Immobilisation hospitalière pour affection médicale aigüe > 3 jours
Facteurs de risques mineurs	<ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie récente (dans les 3 mois) avec anesthésie générale pendant <30min - Cathéter veineux - Âge supérieur 65 ans - Grossesse et 2 premiers mois du post-partum - Contraceptifs oraux contenant des œstrogènes - Traitement hormonal substitutif - Thrombophilie à faible risque (mutation du facteur V de Leiden, mutation du gène de la prothrombine) - Antécédents thromboemboliques veineux - Hyperhomocystéinémie - Obésité - Vols long-courriers

veineux est provoqué par un facteur de risque transitoire majeur, le risque de récurrence est faible lorsque le facteur de risque a disparu, et une anticoagulation à long terme n'est pas justifiée. En cas de persistance d'un facteur de risque majeur (e.g. cancer), le risque reste élevé tant que le facteur est présent et, par conséquent, l'anticoagulation devra être poursuivie (1). Il faut noter que les MICI ne sont pas associées aux thrombophilies génétiques (e.g. mutation du facteur V de Leiden, mutation G20210A de la prothrombine, mutation de MTHFR) ou acquises (4). De ce fait, **une recherche de ces anomalies ne doit pas être systématiquement proposée**, à l'exception de la survenue d'un événement thromboembolique veineux non provoqué chez un patient en rémission et sans facteurs de risque.

L'activité de la maladie joue un rôle important dans le risque de MTEV.

Dans une vaste étude de cohorte réalisée au Royaume-Uni (comparant 13 756 patients atteints de MICI et 71 672 témoins), les patients atteints de MICI avaient un risque de MTEV trois fois plus élevé que la population générale (5). Ce risque était plus important pendant les périodes de poussées (HR 8,4, IC95 % 5,5-12,8) que pendant les périodes de rémission (HR 2,1, IC95 % 1,6-2,9). Alors que le risque absolu de MTEV chez les patients actifs était plus élevé pendant les périodes d'hospitalisation, le risque relatif pendant les poussées était plus important pendant les périodes ambulatoires (HR 15,8, IC95 % 9,8-25,5) que pendant les hospitalisations (HR 3,2, IC95 % 1,7-6,3). Dans une étude de

cohorte monocentrique, deux tiers des patients atteints de MICI avec un antécédent d'événement thrombotique avaient une maladie active au moment de l'événement. Le risque de MTEV au cours des hospitalisations est plus important chez les patients atteints MICI que dans la population non-MICI. Par ailleurs ces événements sont associés à des séjours hospitaliers plus longs, des coûts d'hospitalisation plus élevés et surtout à une mortalité supérieure chez les patients avec une MICI (OR 2,50, IC95 % 1,83-3,43) (6).

Prévention du risque de MTEV

Dans l'étude anglaise citée plus haut, les patients atteints de MICI hospitalisés présentaient un risque plus élevé de MTEV que la population générale, même pendant les périodes de rémission (HR 1,7, IC95 % 1,1-2,9) (5). Cela implique que **tous les patients atteints de MICI hospitalisés, actifs ou en rémission, devraient bénéficier d'une thromboprophylaxie**, celle-ci étant associée à un risque significativement plus faible de MTEV (HR 0,46 IC95 % 0,22-0,97). Les recommandations déjà disponibles proposent plutôt une prévention médicamenteuse que mécanique, car celle-ci semble plus efficace pour prévenir l'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse profonde (TVP) symptomatique. Les molécules à privilégier sont les HBPM et le fondaparinux, inhibiteur synthétique et sélectif du Facteur X activé (Xa) (commercialisé sous le nom d'ARIXTRA®). Comparativement à l'HNF, les HBPM et le fondaparinux ont été associés à des taux plus faibles d'EP, de TVP symptomatique, de complications hémorragiques et

de thrombopénie induite par l'héparine. Au moins trois essais randomisés contrôlés ont comparé les anticoagulants oraux directs (AOD) aux HBPM en prévention chez les patients hospitalisés en médecine. Alors que les AOD ne présentaient aucun bénéfice clinique, un risque hémorragique supérieur aux HBPM était observé. Ainsi, les AOD ne sont pas recommandés en prévention primaire de la MTEV chez les patients hospitalisés atteints de MICI (1).

Une prévention thromboembolique prolongée systématique n'est pas recommandée au-delà de la sortie de l'hôpital. Cependant, des études en chirurgie ont bien montré que le risque de MTEV pouvait persister après la sortie de l'hôpital et un sous-groupe de patients pourraient bénéficier d'une prévention prolongée. Dans une étude de cohorte rétrospective ayant analysé 872 122 hospitalisations de patients atteints de MICI, 91 % des réadmissions dues à une MTEV étaient survenues dans les 60 jours après la sortie (7) ; ce risque étant le plus élevé dans les 10 premiers jours après la sortie. Les facteurs associés à une réadmission pour MTEV étaient l'âge, la présence de comorbidités, d'antécédents de MTEV, la nécessité d'une endoscopie à l'admission, une infection à *Clostridium difficile* ou un retour à domicile via un soin de suite ou une hospitalisation à domicile. Dans une étude de cohorte rétrospective ayant inclus 24 182 patients opérés d'une MICI, 2,5 % présentaient une MTEV dans les 30 jours et la moitié de ces événements survenaient après la sortie (8). Certaines sociétés savantes de chirurgie recommandent donc une prévention thromboembo-

lique après chirurgie abdominale chez certains patients atteints de MICI à haut risque de MTEV (9). Le rapport coût/efficacité de cette stratégie reste cependant débattu dans la littérature.

Enfin, **il est proposé par le consensus international une prévention thromboembolique pendant 2 à 8 semaines après la sortie d'hospitalisation chez les patients à très haut risque de MTEV (1)**. L'identification de ces patients est donc essentielle en pratique. Un modèle, qui comprend l'âge > 45 ans, des admissions multiples, un séjour en soins intensifs, une durée d'hospitalisation > 7 jours et la présence d'un cathéter central, a été développé pour identifier les patients à très haut risque. En limitant la prévention thromboembolique chez les patients à haut risque identifiés par ce score, les auteurs ont conclu que le traitement pouvait être évité chez 92 % des patients après la sortie (10). Ce modèle devra cependant être validé dans une étude indépendante.

La question de la prévention thromboembolique en ambulatoire reste difficile en pratique clinique. Une MICI modérée à sévère doit être considérée comme un facteur de risque de MTEV en présence de signes cliniques d'activité et de marqueurs objectifs d'inflammation. Dans l'étude anglaise citée plus haut, le risque relatif de MTEV pendant une poussée (par rapport à celle de la population générale) était plus élevé pendant les périodes ambulatoires (HR 15,8, IC95 % 9,8-25,5) que pendant les hospitalisations (HR 3,2, IC95 % 1,7-6,3) (5). Une étude de cohorte multicentrique autrichienne ayant inclus 2 784 patients atteints de MICI, 78 % des événements thromboemboliques s'étaient produits en ambulatoire (11). De plus, pour 77 % d'entre eux, aucun facteur de risque classique n'était mis en évidence alors que 61 % avaient une maladie active. Cependant, il faut noter que dans l'étude anglaise, l'incidence de la MTEV pendant les poussées était beaucoup plus faible pendant les périodes ambulatoires que pendant les périodes d'hospitalisation (6,4 contre 37,5 pour 1 000 pour 1 000 personnes-années) (5). **Étant donné que le risque absolu de MTEV reste faible chez les patients ambulatoires, l'utilisation d'une prévention thromboembolique n'est pas recommandée en l'absence de facteurs de risque.** Il

semble d'ailleurs qu'une prévention thromboembolique n'était pas coût-efficace chez les patients avec une MICI ambulatoire active (12). En revanche, **les patients avec une maladie active en ambulatoire présentant des facteurs de risque majeurs ou de multiples facteurs de risque pourraient bénéficier d'une prévention thromboembolique jusqu'à ce que le facteur provoquant transitoire disparaisse (c'est-à-dire une rémission)**. Cette approche pourrait être particulièrement pertinente chez les patients ayant des antécédents de MTEV lors d'une poussée. En effet, après un premier épisode de MTEV, les patients atteints de MICI présentaient un risque plus élevé de récurrence que les patients sans MICI (HR 2,5, IC95 % 1,4-4,2) (13). Une prévention thromboembolique doit donc être discutée au cas par cas chez les patients avec une MICI active ambulatoire.

Il est bien montré que la tolérance de la prévention thromboembolique chez les patients atteints de MICI est identique à celle de la population générale. Une méta-analyse publiée en 2007 confirmait que l'utilisation d'héparine au cours de la RCH active n'était pas associée à un risque accru d'événements indésirables (14). Chez les patients présentant un risque hémorragique élevé ou une contre-indication à la prévention thromboembolique, la prophylaxie mécanique (en particulier la compression pneumatique intermittente) sera proposée (1).

Risque d'événements artériels au cours des MICI

L'inflammation systémique est un facteur de risque connu d'athérosclérose. **Les patients atteints de MICI ont un risque légèrement accru de thrombose artérielle** alors que les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, tels que le diabète, le tabagisme, l'hyperlipidémie, l'obésité et l'hypertension, ne sont pas plus fréquents que dans la population générale. Dans une méta-analyse ayant inclus neuf études observationnelles, un sur-risque d'accident vasculaire cérébral (AVC), de cardiopathie ischémique, de thrombose artérielle périphérique et d'ischémie mésentérique était observé avec un risque relatif global de 1,28 (IC95 % 1,16-1,42) (3). Dans une étude en

population danoise, la prévalence des maladies cardiovasculaires était significativement plus élevée chez les patients atteints de MICI (13,2 % contre 10,9 % ; $p=0,009$) (15). Une autre étude de cohorte danoise confirmait un sur-risque d'infarctus du myocarde, d'AVC mais surtout de mortalité cardiovasculaire (RR 1,35, IC95 % 1,25-1,45) (16) chez les patients atteints de MICI. Notamment pendant les périodes d'activité de la maladie. Dans une étude issue des données de l'assurance maladie française, Kirchgesner *et al.* observaient une augmentation significative du risque d'événements artériels (taux d'incidence standardisé (SIR) 1,19, IC95 % 1,16-1,22) (17). Le risque était plus élevé chez les patients atteints de la MC que chez les patients atteints de RCH (SIR 1,35, IC95 % 1,30-1,41 versus 1,10, IC95 % 1,06-1,13). Les périodes d'activité étaient associées à un risque accru d'événements chez les patients atteints de MC (HR 1,74, IC95 % 1,44-2,09) et de RCH (HR 1,87, IC95 % 1,58-2,22).

Le risque artériel semble être différent entre les hommes et les femmes. Dans une méta-analyse, Singh *et al.* observaient un risque d'AVC significativement plus élevé chez les patientes atteints de MICI (OR 1,28, IC95 % 1,17-1,41). Ce sur-risque n'était pas observé chez les hommes (OR 1,11, IC95 % 0,98-1,25) (18). De plus, le risque relatif d'AVC était plus élevé chez les jeunes patients (<40-50 ans) (OR 1,84, IC95 % 1,28-2,66) que chez les patients les plus âgés (OR 1,11, IC95 % 1,02-1,21). La sévérité de la maladie chez les patients les plus jeunes et l'augmentation du risque absolu chez les patients plus âgés pourraient expliquer ces résultats. Comme pour l'AVC, le risque accru de cardiopathie ischémique chez les patients atteints de MICI n'était observé que chez les femmes (OR 1,26, IC95 % 1,18-1,35). Ces différences de risque entre les femmes et les hommes pourraient s'expliquer par des phénomènes hormonaux. De plus, l'incidence plus élevée d'événements cardiovasculaires chez les hommes pourrait masquer l'impact de la MICI.

Comme pour l'AVC et la cardiopathie ischémique, **il existe une augmentation du risque de thrombose artérielle périphérique et d'ischémie mésentérique au cours des MICI**. Dans une étude de cohorte nationale

taïwanaise, une augmentation du risque d'événements thrombotique périphérique était observé chez les patients atteints de MICI (HR 1,24, IC95 % 1,22-1,37) (19). Dans une étude de cohorte nationale française plus récente, ce risque était significativement augmenté chez les patients avec une MICI (SIR 1,27, IC95 % 1,17-1,37) et était significativement plus élevé chez les patients atteints de la MC, contrairement à ceux atteints de RCH. Chez les patients atteints de la MC, le risque relatif était le plus élevé chez les moins de 35 ans (SIR 3,04, IC95 % 1,45-4,63) et ce risque diminuait ensuite avec l'âge (17). Dans une méta-analyse ayant inclus 2 études, un risque accru d'ischémie mésentérique était observé (RR 3,46, IC95 % 1,78-6,71) (3). Plus récemment, une étude nationale taiwanaise rapportait aussi ce sur-risque (HR 6,33, IC95 % 4,75-8,43) (20). Comparativement à la MC, ce risque était deux fois plus élevé au cours de la RCH.

Prévention du risque d'événements artériels au cours des MICI

Dans la population générale, l'élévation des marqueurs inflammatoires, en particulier la CRP, est associée à un risque accru d'infarctus de myocarde. L'activité de la maladie doit être considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire modifiable et **un contrôle strict de l'inflammation pourrait réduire le risque d'événements artériels et veineux** (1). La prévention du risque vasculaire, qu'il soit veineux ou artériel, est un argument supplémentaire pour viser une rémission profonde au cours de la MC et de la RCH. De même, les facteurs de risques cardiovasculaires traditionnels tels que l'hypertension, le diabète, la dyslipidémie, le tabagisme, les antécédents familiaux et l'obésité doivent être systématiquement recherchés. D'autres facteurs influençant le risque cardiovasculaire doivent être recherchés comme une corticothérapie, une insuffisance rénale chronique, une maladie inflammatoire associée, ou encore un antécédent de ménopause précoce. Des facteurs biologiques, tels qu'un taux de CRP élevée, une hyperhomocystéinémie ou des anticorps anti-phospholipides augmentent encore le

risque vasculaire. Plusieurs modèles ont été proposés pour évaluer le risque cardiovasculaire individuel. Cependant, aucun d'entre eux n'a été développé spécifiquement dans la population MICI. De plus, ils ne sont pas performants chez les patients de < 40 ans à haut risque (1).

Le sevrage tabagique et la perte de poids sont deux éléments essentiels de la prévention du risque veineux et artériels. Les patients les plus à risque doivent être orientés vers leur médecin généraliste et/ ou un cardiologue ou un spécialiste en médecine vasculaire pour le dépistage et le contrôle de ses facteurs de risque. Alors qu'elle est indiquée en prévention secondaire, l'aspirine en prévention primaire n'est pas recommandée, et cela même dans les populations à haut risque en raison d'un rapport bénéfice-risque incertain (1).

Impact des traitements des MICI sur le risque de MTEV

Les données observationnelles accumulées jusqu'à aujourd'hui ne montrent aucun sur-risque thrombotique chez les patients atteints de MICI traités par 5ASA ou thiopurines (1). À l'inverse, ces deux molécules semblent limiter l'agrégation plaquettaire. Le méthotrexate peut augmenter les taux d'homocystéine en l'absence de supplémentation en folate, ce qui pourrait théoriquement augmenter le risque de MTEV (21). Une supplémentation en folates doit donc être proposée systématiquement.

À l'inverse, les corticoïdes sont associés à une augmentation du risque d'événements thrombotiques veineux chez les patients atteints de MICI. Dans une étude rétrospective américaine (23), les taux de MTEV dans les 12 mois suivant une prescription de corticoïdes, de biothérapies ou de biothérapie plus corticoïdes étaient respectivement de 2,25 %, 0,44 % et 2,49 %. Une biothérapie seule était associée à une réduction de 80 % du risque de MTEV par rapport à la corticothérapie. Plus la dose de corticoïdes était importante, plus le risque augmentait. Une méta-analyse publiée en 2018 ayant inclus un total de 40 083 patients atteints de MICI, les corticoïdes étaient associés à un risque doublé de MTEV (24). Il convient de noter que l'utilisation de corticoïdes ne pourrait être qu'un marqueur de l'activité de la maladie (1). La démonstration d'une

relation causale de certitude entre corticoïdes et ces événements est attendue.

Le TNF étant impliqué dans l'activation de la coagulation, les anti-TNF pourraient prévenir la formation de thrombus, en plus de leur action sur l'activité de la maladie. La réduction du risque de MTEV chez les patients traités par anti-TNF comparativement à un traitement par corticoïdes a été rapporté plus haut. Ces résultats ont d'ailleurs été confirmés dans une méta-analyse de 3 études (OR 0,27, IC95 % 0,11-0,67) (24). L'impact des immunosuppresseurs et des anti-TNF sur le risque de MTEV chez les patients atteints de MICI a été comparé dans une étude de cohorte rétrospective (25). Alors que dans la population globale il n'existait pas de différence entre les deux groupes, **une réduction du risque était observée chez les patients traités par anti-TNF au cours de la MC** (HR 0,62, IC95 % 0,44-0,86) et chez les patients de moins de 45 ans (HR 0,55, IC95 % 0,34-0,87).

À ce jour, il est considéré que le vedolizumab ou l'ustekinumab ne sont pas associés à un sur-risque de MTEV. Une étude avait pourtant rapporté une incidence accrue d'EP chez les patients traités par vedolizumab comparativement aux anti-TNF. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence compte tenu du faible nombre d'événements ainsi qu'à une exposition plus fréquente aux corticoïdes dans le groupe vedolizumab. Les données à long terme des essais cliniques, ainsi que les études de vraie vie, ne rapportent aucun signal négatif pour ces deux molécules.

Une étude récente a rapporté une augmentation dose-dépendante du risque de MTEV chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avec facteurs de risque cardiovasculaire traités par tofacitinib. L'étude ORAL surveillance (NCT02092467) est une étude randomisée ouverte ayant pour objectif de comparer la tolérance du tofacitinib à celle des anti-TNF chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère réfractaires au méthotrexate, âgés de plus de 50 ans, et avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire. En février 2019, a été rapporté un sur-risque d'EP (HR 5,96, IC95 % 1,75-20,33) et de mortalité (HR 3,28, IC95 % 1,55-6,95) chez les patients recevant du tofacitinib 10 mg x 2/j.

Au cours du traitement par tofacitinib 10 mg x 2/j, l'incidence de l'EP et la mortalité étaient plus élevées chez les patients avec facteurs de risque de MTEV. Sur la base de ces résultats, l'ANSM communiquait en avril 2021, sur l'augmentation dose-dépendante du risque de MTEV chez les patients traités par tofacitinib. L'ANSM recommandait d'utiliser avec prudence le tofacitinib chez les patients présentant des facteurs de risque de MTEV quelle que soit l'indication et la posologie. Par ailleurs, l'utilisation du tofacitinib 10 mg x 2/j en traitement d'entretien chez les patients atteints de RCH présentant des facteurs de risque de MTEV n'était pas recommandée, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique.

Il faut noter que dans les essais pivots ayant évalué le tofacitinib dans la RCH, ainsi que dans les études d'extension (29), un seul patient a développé une TVP et quatre une EP parmi les 1 157 patients concernés. Tous les événements étaient survenus au cours de l'étude d'extension, après au moins 7 mois de traitement et uniquement chez des patients recevant la dose de 10 mg x 2/j. Tous ces patients présentaient au moins un facteur de risque de MTEV (e.g. obésité, traitement hormonal substitutif, antécédent de MTEV). Au cours des phases d'induction et d'entretien des essais OCTAVE, quatre patients traités par placebo ont développé une MTEV. Dans la cohorte globale, les taux d'incidence d'EP chez tous les patients exposés au tofacitinib (2 403 patients-années d'exposition) était de 0,16/100 patients-années, alors que chez les patients exposés à la dose de tofacitinib 10 mg x 2/j (1 808 patients-années d'exposition), il était de 0,21/100 patients-années. Ces incidences sont finalement similaires à celles rapportées jusqu'alors dans la population RCH. Compte tenu de ces résultats, le consensus international d'experts récent considère que le risque de MTEV ne semble pas être augmenté chez les patients atteints de RCH traités par tofacitinib (1). Le potentiel sur-risque de MTEV au cours d'un traitement par tofacitinib doit cependant être connu de la communauté médicale. Une stratégie individuelle basée sur les différents facteurs de risque de MTEV présents doit donc être proposée. De même, la dose de 5 mg x 2/j devrait être privilégiée à chaque fois que cela est possible. Chez les patients avec perte de réponse au cours d'un traitement d'entretien à

5 mg x 2/j. Une optimisation à 10 mg x 2/j pourra être proposée aux patients sans facteurs de risque de MTEV et sans alternative thérapeutique.

Impact des traitements des MICI sur le risque artériel

Dans une étude de cohorte nationale en population danoise (22), alors que les patients atteints de MICI présentaient un sur-risque de cardiopathie ischémique, les patients traités par 5-ASA (après ajustement sur l'utilisation de corticoïdes) avaient un risque significativement plus faible (IRR 1,16 versus 1,36 ; P = 0,02). Plus la durée d'exposition au 5ASA était longue, plus le risque de cardiopathie ischémique était faible, et redevenait comparable aux patients sans MICI. L'effet « cardioprotecteur » du 5-ASA pourrait s'expliquer par le fait que l'acide salicylique est sa principale fraction active. Il faut tout de même garder en mémoire que dans cette étude, les modalités de prise en compte de l'activité de la maladie sont critiquables. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour confirmer l'effet « cardioprotecteur » du 5-ASA, et les preuves actuelles sont insuffisantes pour recommander son utilisation chez les patients atteints d'une MICI en prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire (1).

À l'inverse et comme en rhumatologie, les corticoïdes semblent également être associés à un risque accru d'événements thrombotiques artériels. Différentes études ont montré un sur-risque d'AVC ou de cardiopathie ischémique chez les patients traités par corticoïdes. Là aussi, il ne faut pas oublier que l'utilisation de corticoïdes ne pourrait être qu'un marqueur de l'activité de la maladie (1).

Comme pour la MTEV, **les anti-TNF sont associés à un risque réduit d'événements artériels chez les patients atteints de MICI**. Dans une étude américaine (26) évaluant les risques de mortalité au cours de la MC, le risque de décès était significativement plus faible chez les patients traités par anti-TNF que chez les patients sous corticoïdes (OR 0,78, IC95 % 0,65-0,93). Les anti-TNF étaient également associés à une diminution des événements cardiovasculaires (OR 0,68, IC95 % 0,55-0,85). Dans une étude issue de la base SNIIRAM, les patients exposés aux anti-TNF présentaient un risque plus faible d'événements artériels (HR 0,79,

IC95 % 0,66-0,95). Une méta-analyse ayant inclus 24 études confirmait que l'exposition aux biologiques chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire digestive, articulaire ou encore cutanée était associée à une réduction de 30 % du risque d'événements cardiovasculaires (OR 0,70, IC95 % 0,59-0,82) (27). Il existe peu de données concernant l'impact du vedolizumab et de l'ustekinumab sur le risque artériel au cours des MICI. Les données issues des essais cliniques et des phases IV ne montrent aucun signal. Concernant l'ustekinumab, une méta-analyse a évalué le risque d'événements artériels chez les patients atteints de psoriasis et n'a rapporté aucun sur-risque significatif. Cependant, une étude cas-témoin récente suggérait qu'un traitement par ustekinumab était associé à un risque accru d'événements artériels chez les patients atteints de psoriasis avec un risque cardiovasculaire élevé (28). Cette observation sera à confirmer et sa pertinence chez les patients atteints de MICI reste incertaine.

Le tofacitinib étant associé à l'apparition d'anomalies du bilan lipidique, l'hypothèse d'un sur-risque d'événements artériels a été soulevée. Cependant, les modifications observées sont faibles et transitoires, avec un rapport HDL/LDL restant généralement normal. Une analyse *post hoc* du programme OCTAVE dans la RCH rapportait un taux d'incidence des événements artériels similaires à ceux rapportés sous anti-TNF. Dans une méta-analyse récente, aucun sur-risque n'était identifié chez les patients MICI traités inhibiteurs de JAK (30). Une autre méta-analyse (31) incluant 29 essais cliniques chez des patients atteints de maladies inflammatoires digestives et extra-digestives, le tofacitinib n'était pas associé à un sur-risque d'événements artériels (OR 1,07, IC à 95 % 0,49 à 2,34), MACE (OR 1,54, IC95 % 0,42- 5,59).

Le consensus international considère donc que le tofacitinib n'est pas associé à un risque accru d'événements thrombotiques artériels chez les patients atteints de RCH. Il faut noter que depuis ces recommandations, l'ANSM a publié une lettre aux professionnels de santé suite à la communication des premiers résultats de l'essai ORAL surveillance citée plus haut. En effet, dans cette étude incluant des patients atteints

de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde a été observée en comparaison aux anti-TNF.

Conclusion

Les patients atteints de MICI présentent un sur-risque d'évènements thrombotiques veineux et artériels, potentiellement graves et liés à l'activité de la maladie. La prévention de ces complications devrait faire partie intégrante de la prise en charge globale de ces patients par les gastroentérologues en coopération étroite avec le médecin traitant. Ces récentes recommandations internationales aideront les gastroentérologues à mieux reconnaître et à prendre en charge ces risques mais soulignent aussi l'intérêt de nouvelles études à haut niveau de preuve notamment avec l'arrivée de nouvelles molécules à court et moyen terme.

Références

1. Olivera PA, Zuily S, Kotze PG *et al.* International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;27:1-17.
2. Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, *et al.* Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37: 953-962.
3. Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, *et al.* Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a metaanalysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 2014;8 : 469-79.
4. Papa A, Danese S, Grillo A, *et al.* Review article: Inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98 : 1247-51.
5. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010 ;375: 657-63.
6. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2272-80.
7. Faye AS, Wen T, Ananthakrishnan AN *et al.* Acute Venous Thromboembolism Risk Highest Within 60 Days After Discharge From the Hospital in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:1133-1141.e3.
8. Benlice C, Holubar SD, Gorgun E, *et al.* Extended Venous Thromboembolism Prophylaxis After Elective Surgery for IBD Patients: Nomogram-Based Risk Assessment and Prediction from Nationwide Cohort. *Dis Colon Rectum.* 2018;61:1170-1179.
9. Fleming F, Gaertner W, Ternent CA, *et al.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guideline for the Prevention of Venous Thromboembolic Disease in Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum.* 2018;61:14-20.
10. McCurdy JD, Israel A, Hasan M *et al.* A clinical predictive model for post-hospitalisation venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:1493-1501.
11. Papay P, Miehsler W, Tilg H, *et al.* Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:723-9.
12. Nguyen GC, Sharma S, *et al.* Feasibility of venous thromboembolism prophylaxis during inflammatory bowel disease flares in the outpatient setting: a decision analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2182-9.
13. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, *et al.* Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010;139:779-87.
14. Shen J, Ran ZH, Tong JL, Xiao SD. Meta-analysis: The utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:653-63.
15. Aarestrup J., Jess T., Kobylecki C.J., Nordestgaard B.G., Allin K.H. Cardiovascular risk profile among patients with inflammatory bowel disease: a population-based study of more than 100 000 individuals. *J. Crohns Colitis.* 2019;13:319-323.
16. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, *et al.* Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death—a Danish nationwide cohort study. *PLoS One* 2013;8:56944.
17. Kirchesner J, Beaugerie L, Carrat F, *et al.* Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: a nationwide French cohort study. *Gut .* 2018;67:1261-1268.
18. Singh S, Singh H, Loftus EV Jr, *et al.* Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:382-93.
19. Lin TY, Chen YG, Lin CL, *et al.* Inflammatory bowel disease increases the risk of peripheral arterial disease: a nationwide cohort study. *Medicine.* 2015;94:e238.
20. Tsai MS, Lin CL, Chen HP, *et al.* Long-term risk of mesenteric ischemia in patients with inflammatory bowel disease: a 13-year nationwide cohort study in an Asian population. *Am J Surg.* 2015;210:80-6.
21. van Ede AE, Laan R, Blom HJ, *et al.* Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41 (6):658-65.
22. Rungoe C, Basit F, Ranthe MF, *et al.* Risk of ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide danish cohort study. *Gut* 2014;62:689-94.
23. Higgins PD, Skup M, Mulani PM, *et al.* Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:316-21.
24. Sarlos P, Szemes K, Hegyi P, *et al.* Steroid but not Biological Therapy Elevates the risk of Venous Thromboembolic Events in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *J Crohns Colitis.* 2018;12:489-498.
25. Desai RJ, Gagne JJ, Lii J, *et al.* Comparative risk of incident venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease initiating tumour necrosis factor- α inhibitors or nonbiologic agents: a cohort study. *CMAJ.* 2017;189:E1438-E1447.
26. Lewis JD, Scott F, Bressinger C, *et al.* Increased mortality rates with prolonged corticosteroid therapy when compared with antitumor necrosis factor- α -directed therapy for inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2018;113:405-417.
27. Kirchesner J, Nyboe Andersen N, Carrat F, *et al.* Risk of acute arterial events associated with treatment of inflammatory bowel diseases: Nationwide French cohort study. *Gut.* 2020;69:852-858.
28. Poizeau F, Nowak E, Kerbrat S, *et al.* Association Between Early Severe Cardiovascular Events and the Initiation of Treatment With the Anti-Interleukin 12/23p40 Antibody Ustekinumab. *JAMA Dermatol.* 2020;156:1208-1215.
29. Sandborn WJ, Panes J, Sands B *et al.* Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019;50:1068-1076.
30. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, *et al.* Safety of janus kinase inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases or other immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;158:1554-1573. e12.
31. Xie W, *et al.* Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2019;78:1048-1054.

Tableau 2 : Principales recommandations issues du consensus international 2021 d'après Olivera PA et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021

Un dépistage des facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse doit être réalisé chez les patients atteints de MICI (hors bilan biologique de thrombophilie)
Une prévention thromboembolique doit être administrée à tous les patients atteints de MICI hospitalisé, quel qu'en soit la cause et maintenu pendant toute l'hospitalisation
Une prévention thromboembolique prolongée après la sortie d'hospitalisation ne doit être envisagée que chez les patients présentant des facteurs de risques majeurs d'évènement thromboembolique veineux
En ambulatoire, une prévention thromboembolique doit être envisagée chez les patients avec une maladie active et des facteurs de risque d'évènement thromboembolique veineux
La rémission profonde devrait être la cible thérapeutique pour réduire le risque d'évènements thrombotiques
Les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être recherchés et corrigés chez les patients atteints de MICI
Le sevrage tabagique doit être encouragé
La supplémentation en folate doit être proposé aux patients traités par méthotrexate pour éviter l'hyperhomocystéinémie
L'exposition aux corticoïdes doit être limité afin de prévenir le risque d'évènements artériels et veineux
Alors que le tofacitinib 10 mg 2/j devrait être utilisé comme traitement d'induction (jusqu'à 16 semaines), le tofacitinib 5 mg 2/j doit être préféré dose d'entretien ; chez les patients en échec à la dose d'entretien, une augmentation de la dose à 10 mg 2/j peut être envisagée chez les patients sans facteurs de risque connus de maladie thromboembolique veineuse et sans alternative thérapeutique.

5

Les cinq points forts

- Il existe une augmentation du risque d'évènements vasculaires artériels et veineux au cours des MICI. Ce risque est dépendant de l'activité de la maladie.
- Un dépistage des facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse et des facteurs de risque cardiovasculaires doit être réalisé régulièrement chez tous les patients atteints de MICI.
- L'exposition aux corticoïdes doit être limitée afin de prévenir le risque d'évènements artériels et veineux. Le sevrage tabagique doit être encouragé.
- Tous les patients atteints de MICI hospitalisés, actifs ou en rémission, doivent bénéficier d'une thromboprophylaxie par HBPM ou fondaparimux maintenue pendant toute l'hospitalisation.
- Hors hospitalisation, une prévention thromboembolique doit aussi être envisagée chez les patients avec une maladie active et des facteurs de risque d'évènement thromboembolique veineux.