

Prise en charge des patients ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin hospitalisés en médecine intensive et réanimation

Management of Patients with Inflammatory Bowel Disease Hospitalized in Intensive Care Unit

S. Nahon

Reçu le 27 mars 2018 ; accepté le 21 mai 2018
© SRLF et Lavoisier SAS 2018

Résumé Les patients ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) [maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique] ont une probabilité plus importante d'être hospitalisés en médecine intensive et réanimation (MIR) soit en raison de leur traitement immunosuppresseur et/ou biothérapie (parfois associés) qui est à l'origine d'un surrisque d'infections notamment respiratoires soit en raison d'un risque accru de thromboses veineuses profondes ou artérielles. Ces complications directement ou non liées à la MICI sont associées à une morbidité et à une mortalité accrues. Certaines de ces complications peuvent être prévenues notamment par une vaccination adaptée des patients traités par immunosuppresseurs et par la prescription systématique d'une héparine de bas poids moléculaire chez tout patient ayant une MICI en poussée et/ou hospitalisé quelle qu'en soit la raison.

Mots clés Maladie de Crohn · Rectocolite hémorragique · Infections opportunistes · Thromboses veineuses profondes · Thromboses artérielles

Abstract Patients with chronic inflammatory bowel disease (IBD) [Crohn's disease and ulcerative colitis] are more likely to be hospitalized in intensive care unit because of their immunosuppressive and/or biologic therapy (sometimes in combotherapy) which is associated with an increased risk of infections especially of the respiratory track either because of an increased risk of deep vein thrombosis or arterial thrombosis. These complications, directly or not related to inflammatory bowel disease, are associated with increased morbidity and mortality. Some of these complications can be prevented, in particular by appropriate vaccination of immunosuppressed patients and by the systematic prescription of a

low molecular weight heparin in any patient with a flare of IBD and/or hospitalized for any reason.

Keywords Crohn's disease · Ulcerative colitis · Opportunistic infections · Deep venous thromboembolism · Arterial thrombosis

Introduction

La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) qui évoluent par poussée alternant avec des phases de rémission [1,2]. À plus ou moins long terme, la maladie peut évoluer vers une destruction intestinale pouvant se compliquer de sténose(s), d'occlusion(s), de fistule(s) et/ou d'abcès conduisant à un traitement chirurgical évalué à 50 % après dix ans d'évolution de la MC [1–3]. Ces complications infectieuses peuvent être à l'origine d'un sepsis ou d'un choc septique dont la prise en charge pourra être effectuée initialement en médecine intensive et réanimation (MIR).

Depuis la fin des années 1990, les traitements par anti-TNF alpha ont révolutionné la prise en charge des MICI et leur évolution. En effet, ils permettent de réduire les taux d'hospitalisation, de chirurgie et améliorent la qualité de vie des patients [1,2].

Cependant, ces traitements exposent à un surrisque de complications infectieuses dont certaines peuvent conduire à une prise en charge en MIR [4].

Par ailleurs, les MICI sont associées à un risque accru de complications thromboemboliques veineuses et artérielles et pouvant conduire ces malades en MIR [5].

Cette mise au point se propose d'actualiser les connaissances sur les complications des MICI et de leur traitement pouvant indiquer une prise en charge en MIR. La colite grave ainsi que les complications chirurgicales, qui nécessitent une prise en charge médicochirurgicale spécifique, ainsi que les complications infectieuses spécifiques à la MICI ne seront pas abordées dans cette revue.

S. Nahon (✉)

Service d'hépatogastroentérologie,
groupe hospitalier intercommunal Le Raincy-Montfermeil,
10, rue du Général-Leclerc, F-93370 Montfermeil, France
e-mail : snahon@ch-montfermeil.fr

Hospitalisation en médecine intensive et réanimation et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les patients atteints d'une MICI ont un recours plus fréquent au système de soins, notamment le taux d'hospitalisation annuel a été évalué à plus de 20 % par rapport à la population générale dans une étude en population générale dans la province du Manitoba à l'Ouest du Canada [6,7]. Cette équipe est à l'origine de la plupart des études concernant le risque d'hospitalisation en MIR chez les patients souffrant de MICI. Elle a tout d'abord évalué les facteurs prédictifs de recours aux services des urgences [8]. Les cas incidents ($n = 300$) et les cas prévalents ($n = 3\,394$) de MICI étaient associés à une probabilité de recours à un service d'urgences sur les trois ans de la période de l'étude (janvier 2009 à mars 2012) de respectivement 76 et 49 % [8]. Les facteurs prédictifs de consultations aux urgences parmi les cas prévalents étaient la présence de comorbidités, la consommation de corticoïdes ou d'opiacés et une hospitalisation récente [8].

Les données concernant le taux d'hospitalisation en MIR sont limitées. Pourtant, les patients souffrant de MICI sont des malades chroniques dont on peut penser qu'un recours à la MIR serait plus fréquent. En effet, ces maladies exposent à une dénutrition, à un risque accru de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'accidents cardiovasculaires, et l'utilisation des traitements immunosuppresseurs et des biothérapies exposent les malades à un surrisque d'infections, notamment opportunistes, parfois graves (Tableau 1). Une étude en population générale réalisée par Bernstein et al. a montré

que le risque d'hospitalisation en unité de soins intensifs (USI) était plus élevé chez les patients MICI que chez les témoins (hasard ratio [HR] : 1,79 ; intervalle de confiance 95 % [IC 95 %] : [1,58–2,02]). Ce risque était plus important pour la MC (HR : 2,31 ; IC 95 % : [1,95–2,75]) que pour la RCH (HR : 1,37 ; IC 95 % : [1,13–1,65]). Les patients ayant une MICI étaient plus jeunes que les témoins et étaient plus souvent hospitalisés pour une infection que la population générale (OR : 1,45 ; IC 95 % : [0,96–2,20]). Un an après l'admission en USI, les taux de mortalité étaient de respectivement 23,8 % pour la MC, 23 % pour la RCH et 17,7 % dans le groupe témoin [9]. Les facteurs prédictifs dans l'année précédant l'hospitalisation en USI étaient l'utilisation de corticoïdes (IRR : 1,006 pour 100 mg de prednisone ; IC 95 % : [1,004–1,008]) et une chirurgie liée à la MICI (IRR : 2,79 ; IC 95 % : [1,99–3,92]) [7]. En revanche, l'utilisation d'un traitement immunomodulateur ou un antécédent chirurgical plus d'un an auparavant n'étaient pas des facteurs prédictifs d'hospitalisation en USI [7].

Décès et MICI

Le risque de décès chez les patients ayant une MICI a été évalué dans la cohorte de la région de Manitoba [10]. Comparativement à un groupe témoin, les patients ayant une MC ont un risque augmenté de décès tandis que pour la RCH ce risque n'est observé que la première année après le diagnostic de la maladie. Les auteurs ont observé un surrisque de décès au cours de la MC pour les maladies suivantes : cancers (HR : 1,2 ; IC 95 % : [1,02–1,41]), dont cancer du côlon (HR : 1,99 ; IC 95 % : [1,36–2,93]) lymphomes malins non hodgkiniens (HR : 2,1 ; IC 95 % : [1,1–4,01]), embolie pulmonaire (HR : 5,4 ; IC 95 % : [1,84–15,9]) et sepsis ou choc septique (HR : 3,15 ; IC 95 % : [1,07–9,27]) tandis que pour la RCH seul le cancer du côlon était une cause plus fréquente de décès (HR : 1,86 ; IC 95 % : [1,32–2,63]). Le risque de décès par cancer ne concerne qu'exceptionnellement les malades hospitalisés en USI [10].

Infections et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Nous nous intéresserons plus spécifiquement aux infections graves pouvant conduire le patient en MIR (Tableau 2). La majorité des traitements prescrits au cours des MICI ont une activité immunosuppressive : il s'agit des corticoïdes à une dose supérieure à 20 mg/j pendant au moins 15 jours, les thiopurines (l'azathioprine [Imurel®] ou la 6-mercaptopurine [Purinéthol®]), le méthotrexate et les biothérapies (anti-TNF alpha, védolizumab [anticorps monoclonal dirigé contre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$], étrolizumab [anticorps monoclonal se fixant sur les sous-unités $\beta 7$ des

Tableau 1 Risque relatif de comorbidités sévères et de décès au cours des maladies inflammatoires de l'intestin (d'après Rahier et al., Singh et al., Bernstein et al., Toruner et al., Ford et Peyrin-Biroulet, Luthra et al., Fumery et al., Nguyen et al., Papay et al., Grainge et al., Nguyen et Sam et Kirchesner et al. [4,5,10,12–14,29–33,36])

Pathologie	Risque relatif	
	Maladie de Crohn	RCH
Thromboses veineuses profondes	2–3	2–3
Thromboses artérielles	1,35–1,7	
Infections opportunistes	2–3	
Cancer du côlon ^a	1,99	1,88
Lymphomes non hodgkiniens ^a	2,1	NS
Sepsis grave ^a	3,15	NS
Embolie pulmonaire ^a	5,4	NS

^a Risque relatif de décès

Tableau 2 Causes d'infections graves au cours de la maladie de Crohn et de la RCH

<p>Infections respiratoires</p> <ul style="list-style-type: none"> Pneumopathies à pneumocoque Pneumocystose Légionellose Tuberculose <p>Infections digestives</p> <ul style="list-style-type: none"> Colites à <i>Clostridium difficile</i>

isomères $\alpha\beta 7$ et $\alpha\beta 7$ de l'intégrine], ustekinumab [anticorps monoclonal dirigé contre les interleukines 12 et 23]). Ces traitements exposent notamment à un risque accru d'infections opportunistes [4]. Ce risque augmente quand ces traitements sont associés (« combothérapie »), ce qui est une éventualité fréquente notamment chez les patients recevant de l'infliximab, car on l'associe fréquemment à l'azathioprine, celui-ci permettant d'en réduire l'immunogénicité correspondant au développement d'anticorps anti-infliximab [11]. Ainsi Toruner et al. ont montré que le risque de développer une infection opportuniste était de 2,6 (IC 95 % : [1,4–4,7]) quand un seul de ces traitements était prescrit alors qu'il était de 12,9 (4,5–37) quand deux traitements ou plus étaient associés [12]. Une méta-analyse de tous les essais contrôlés dans les MICI a montré un risque d'infection opportuniste multiplié par 2 chez les patients traités par anti-TNF alpha [13].

Le risque d'infections opportunistes a également été évalué chez les patients traités par anti-intégrines (natalizumab, védolizumab, étrolizumab). Une méta-analyse a recensé 12 études (quatre essais avec le natalizumab, six avec le védolizumab et deux avec l'étrolizumab) [14]. Le risque relatif (RR) [2,34 ; IC 95 % : [0,05–108,72]] de développer une infection opportuniste n'était pas plus important avec les anti-intégrines non spécifiques à l'intestin (natalizumab) qu'avec les anti-intégrines spécifiques (védolizumab et étrolizumab) [1,55 ; IC 95 % : [0,16–14,83]]. Le RR était plus élevé dans les études sans être significativement différent. Il s'agissait le plus souvent d'infections bénignes. Seul le védolizumab (Entyvio®) a l'AMM à ce jour en France dans la RCH et la MC en cas d'échec des anti-TNF alpha ou de contre-indication à ces traitements.

Enfin, en dehors des traitements immunosuppresseurs, il existe des facteurs inhérents au patient tels que l'âge, les comorbidités et la dénutrition [4].

En effet, les MICI sont des maladies intestinales conduisant à une dénutrition fréquente [1,2,4]. Elle est associée à la fois à un surrisque d'infection mais aussi à un taux de complications postopératoires plus important nécessitant une prise en charge nutritionnelle périopératoire adaptée [1,2].

Médicaments et aplasie médullaire

Bien que rares, certains médicaments peuvent occasionner une leuconéutropénie à l'origine d'un risque accru d'infections. Cela a été observé avec les anti-TNF alpha et aussi avec l'azathioprine dont le mécanisme est bien connu. L'azathioprine et son métabolite actif la 6-mercaptopurine sont dégradés par trois voies métaboliques en trois métabolites, deux inactifs (6-méthyl mercaptopurine [6-MMP] ; acide 6-thiourique) et un métabolite actif (les 6-thioguanine nucléotides [6-TGN]). La 6-MP sous l'action de la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) est méthylée en 6-MMP [15]. La cytotoxicité de l'azathioprine est influencée par le polymorphisme génétique de la TPMT. La TPMT a une activité élevée dans 88,6 % des cas, intermédiaire dans 11,1 % des cas et basse dans 0,3 % des cas. Un déficit de cette voie enzymatique entraîne une déviation du métabolisme de l'azathioprine vers la voie hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) responsable d'une production excessive des 6-TGN induisant une toxicité médullaire, un dosage systématique de l'activité de la TPMT n'est pas recommandé [15]. Toutefois, cela ne nécessite le plus souvent pas la prescription de facteurs de croissance.

Infections intestinales

Elles peuvent résulter d'une conséquence directe de la MICI (abcès/fistule du grêle notamment) ou de colite à *Clostridium difficile*.

Infections à *C. difficile*

Les colites à *C. difficile* s'observent plus fréquemment chez les patients ayant une MICI, y compris en l'absence d'antibiothérapie préalable, probablement en raison de la dysbiose induite par la MICI. Dans la base de données du Manitoba, le risque de développer une infection à *C. difficile* était multiplié par 4,8 chez les patients souffrant de MICI par rapport aux témoins sans différence significative entre Crohn et RCH [16]. Cette infection peut être un facteur déclenchant ou aggravant d'une poussée. Compte tenu de la fréquence des infections à *C. difficile* (10 %) chez les patients hospitalisés pour poussée de MICI et de l'absence de facteur prédictif, le dépistage de cette infection doit être systématique [17,18]. Une recherche négative de glutamate déshydrogénase (GDH) pour *C. difficile* élimine rapidement ce diagnostic. Si ce test est positif, il est recommandé de confirmer le diagnostic par un test Elisa pour les toxines A et B ou par la mise en évidence d'ADN codant pour la toxine par PCR. Les infections à *C. difficile* sont associées à une augmentation de la morbidité et de la mortalité des patients hospitalisés pour une MICI [16,19]. Une mortalité moins importante était observée chez une infection à *C. difficile* sans MICI par

rapport à ceux souffrant de MICI (HR : 0,65 ; IC 95 % : [0,44–0,96]). Les formes sévères d'infections à *C. difficile* sont à redouter. Elles se présentent sous la forme d'une diarrhée aiguë associée à des signes systémiques tels que de la fièvre, une hypovolémie associée ou non à un choc, une hyperleucocytose et une insuffisance rénale aiguë [19]. Ces formes s'associent à un iléus réflexe et parfois une colectasie pouvant nécessiter une colectomie en urgence. Ces formes sévères doivent être prises en charge en MIR. Malgré un traitement bien conduit, le taux de mortalité à 30 jours est élevé et varie selon les études entre 8 et 53 % (médiane 19 %) [19].

Le traitement de l'infection à *C. difficile* n'est pas différent chez le patient ayant une MICI. Il est à la fois symptomatique et fait appel à une antibiothérapie associant du métronidazole par voie parentérale et de la vancomycine par voie orale ou sous la forme de lavement si la voie orale est impossible [19,20]. La fidaxomicine (Dificlir[®]) peut être proposée en première intention chez les patients à haut risque de récurrence, mais n'a pas été évaluée dans les formes sévères qui concernent les patients en MIR [20]. La transplantation du microbiote fécal se discute chez les patients présentant une infection récidivante.

Infections respiratoires

Parmi les infections chez les patients souffrant de MICI, il a été observé un risque accru de pneumopathies. Une étude rétrospective d'une base de données d'une assurance médicale américaine a montré comparativement à un témoin une augmentation du RR de pneumopathies de 1,82 (IC 95 % : [1,75–1,88]), ce risque étant augmenté à la fois au cours de la MC et de la RCH [21]. Les facteurs associés à ce surrisque étaient une biothérapie (RR : 1,32 ; IC 95 % : [1,11–1,57]), un traitement par corticoïdes (RR : 1,91 ; IC 95 % : [1,72–2,12]), un traitement par thiopurines (azathioprine ou 6-mercaptopurine) [RR : 1,13 ; IC 95 % : [1,0–1,27]] et un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (RR : 1,15 ; IC 95 % : [1,04–1,26]). Une étude prospective française s'est intéressée au risque de légionellose parmi les patients inclus dans le registre national RATIO de patients traités par anti-TNF alpha pour une maladie inflammatoire digestive ou rhumatismale [22]. Sur une période de trois ans, 27 cas de légionellose ont été observés ce qui correspond à un ratio standardisé d'incidence de 13,1 (IC 95 % : [8,5–27,6]). Les auteurs recommandent une recherche systématique de l'antigénurie légionnelle chez tout patient présentant une pneumopathie au cours d'un traitement par anti-TNF alpha [22]. De manière plus anecdotique, un cas de varicelle foudroyante et mortelle a été observé chez une patiente traitée par anti-TNF alpha et qui n'avait pas été en contact avec le virus de la varicelle [4]. De ce fait, il est recommandé avant de mettre en route un traitement immunosuppresseur de vérifier le statut

vaccinal concernant la varicelle ; en effet, puisqu'il s'agit d'un vaccin vivant atténué, il ne pourra pas être administré chez un patient immunodéprimé comme pour tous les vaccins vivants atténués. Un délai de trois semaines doit être respecté entre la vaccination par un vaccin vivant atténué, et le début d'un traitement immunosuppresseur, et cette vaccination sera possible chez un malade sous immunosuppresseur seulement trois mois après arrêt [4].

Infections opportunistes

Un surrisque de pneumocystose pulmonaire a été suggéré chez des patients traités par anti-TNF alpha pour une MICI [23,24]. À partir de la même base de données administrative d'une assurance médicale américaine, le surrisque de pneumocystose était de 2,96 (IC 95 % : [1,75–4,29]) et notamment chez les patients ayant une MC (HR : 4,01 ; IC 95 % : [1,88–8,56]) [23]. Ces résultats ont été nuancés par une étude en population générale de la Mayo Clinic chez 427 patients ayant une MC et 510 ayant une RCH résident dans le comté d'Olmsted, analyse menée entre 1970 et 2011 [24]. L'analyse de 937 patients correspondant à un suivi de 6 066 patients-années a permis d'identifier trois cas de pneumocystose conférant un RR de 0,2 (IC 95 % : [0,01–1,0]) cas pour 100 patients-années pour les corticoïdes, 0,1 (IC 95 % : [0,02–0,5]) cas pour 100 patients-années pour les immunosuppresseurs, 0,3 (IC 95 % : 0,04–1,1) cas pour 100 patients-années pour les biothérapies, 0,6 (IC 95 % : [0,01–3,2]) cas pour 100 patients-années chez les patients traités par deux de ces traitements et 0 (IC 95 % : [0,0–19,5]) cas pour 100 patients-années chez les patients traités par trois de ces traitements.

Même si ce risque apparaît faible, chez tout patient présentant une pneumopathie sévère au cours d'une MICI et notamment s'il est traité par immunosuppresseurs et/ou biothérapie (et a fortiori si ces traitements sont combinés), il faudra savoir rechercher une infection à *Pneumocystis jirovecii*. De plus, un traitement prophylactique (le plus souvent par du Bactrim[®]) est recommandé chez les patients recevant plus de deux traitements immunosuppresseurs sans risque accru de neutropénie, car le traitement par Bactrim[®] est généralement prescrit pour une durée en général inférieure à un mois [4].

Tuberculose

En 2001, rapidement après le début de l'utilisation de l'infliximab, Keane et al. ont rapporté 70 cas de tuberculoses chez des patients traités par anti-TNF alpha. La plupart d'entre eux étaient des cas sévères : 12 patients sont décédés et 57 % ont développé une forme extrapulmonaire [25]. De ces constatations, il est recommandé, en France, de rechercher une tuberculose latente avant un traitement

par immunosuppresseur par le dosage du Quantiféron®-TB Plus et une imagerie pulmonaire (radiographie pulmonaire ou tomodensitométrie pulmonaire), certains recommandant d'y associer une intradermoréaction à la tuberculine notamment si le patient est traité par immunosuppresseur au moment de la réalisation du Quantiféron®-TB Plus [4].

Cependant, cela n'exclut pas complètement ce risque, car des cas de tuberculose souvent graves et disséminés ont été rapportés y compris après un dépistage négatif [26].

Mesures thérapeutiques générales

Devant toute infection et notamment si elle est grave, l'intérêt du traitement de fond de la MICI doit être reconsidéré avec une nouvelle appréciation de la balance bénéfice/risque. Une discussion des options thérapeutiques doit être réalisée entre réanimateurs, infectiologues et gastroentérologues. Le traitement immunosuppresseur et/ou la biothérapie doivent être arrêtés jusqu'à la guérison de l'infection [4]. Si le traitement est nécessaire au maintien en rémission de la MICI, il pourra être réintroduit [4]. Pour les infections tuberculeuses, le traitement par anti-TNF peut être repris deux mois après l'introduction de la quadrithérapie [4].

Prévention des infections

Une partie de ces infections peuvent être prévenues. Ainsi, avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur ou d'une biothérapie, un bilan systématique est réalisé. On recherchera par l'interrogatoire et par les sérologies adaptées le statut concernant les infections suivantes : hépatites B et C, infection à CMV et EBV, varicelle [4].

Les vaccinations suivantes sont recommandées en plus des vaccinations habituelles : vaccination contre la grippe, l'hépatite B, le pneumocoque (Prevenar 13® suivi entre huit semaines et 12 mois du Pneumo 23®), la varicelle.

Thromboses veineuses profondes et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Prévalence et localisation

La prévalence globale des formes à expression clinique a été estimée dans les quatre plus grandes séries rétrospectives de 1,2 à 6,4 % [27]. La mortalité liée aux complications notamment emboliques, rapportée dans un seul travail, est élevée (25 %) [27]. Dans 75 % des cas rapportés, les thromboses sont veineuses. Elles atteignent surtout les membres inférieurs (70 % des thromboses veineuses, elles-mêmes compliquées d'embolies pulmonaires jusque dans 54 % des cas) ; il s'agit plus rarement (10 % des thromboses veineuses) de thromboses portales [28], mésentériques, des veines cérébra-

les, des veines superficielles des membres ou des veines gonadiques [27]. Les thromboses de la veine porte sont une localisation qui n'est pas inhabituelle, car les MICI représentent un facteur local favorisant. Cinquante cas de thromboses portes ont été rapportés dans les centres du GETAID (Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif), la MICI étant active dans près de 80 % des cas et souvent de découverte fortuite [28]. Une étude toute particulière des vaisseaux portes et mésentériques doit être apportée lors du bilan de douleurs abdominales au cours des MICI ; cependant, les thromboses de la veine porte sont souvent de découverte fortuite [28].

Risque de TVP et MICI

Le risque de TVP est particulièrement élevé au cours des MICI, car ces maladies regroupent plusieurs facteurs favorisant : une inflammation chronique, une immobilisation liée à une hospitalisation pour une poussée ou après une chirurgie intestinale, un tabagisme chez certains patients, certaines carences vitaminiques (vitamines B9 et B12) responsables d'une hyperhomocystéinémie. Ainsi, on considère qu'après les cancers et les maladies cardiopulmonaires, les MICI représentent la troisième cause de maladies responsables de TVP.

D'après une méta-analyse de 11 études publiée en 2014, le RR de TVP était de 1,96 (IC 95 % : [1,67–2,30]) [29] ; cependant, cette méta-analyse présentait une hétérogénéité importante. Dans une autre méta-analyse, restreinte à trois études de méthodologie comparable, le RR de TVP était de 3 (IC 95 % : [1,86–4,34]) [30]. Une TVP survient dans 60 à 80 % des cas si la MICI est en poussée de modérée à sévère [30–32]. Le risque est multiplié par 2 entre une MICI en poussée et une MICI en rémission [30–32]. Cependant, ce risque existe même lorsqu'il s'agit d'une poussée traitée en ambulatoire [32]. En effet, une large étude britannique a montré que le risque de TVP au cours des MICI en poussée était supérieur à celui de la population générale (HR : 8,4 ; IC 95 % : [5,5–12,8]) [32]. Le RR pendant une poussée et en période de rémission comparé à la population générale était plus important chez les malades non hospitalisés (HR : 15,8 ; IC 95 % : [9,8–25,5]) par rapport aux malades hospitalisés (HR : 3,2 ; IC 95 % : [1,7–6,3]) [32]. Ces constatations plaident pour une prévention des événements thromboemboliques y compris lors d'une poussée traitée en ambulatoire [30–32]. Le risque de TVP est multiplié par 6 lors d'une hospitalisation pour une poussée par rapport à une poussée ambulatoire [32].

La survenue d'une TVP au cours d'une hospitalisation est associée à une augmentation de la mortalité hospitalière par 2,5 [30,33].

Enfin, le risque de développer une TVP est augmenté en cas d'antécédent personnel de TVP y compris chez les malades ayant une MICI [34].

Prévention

L'augmentation du risque de TVP nécessite une prévention de celui-ci. Tout d'abord, on conseillera un arrêt du tabac, on privilégiera les pilules de deuxième génération plutôt que celles de troisième ou quatrième génération qui sont associées à un risque accru de TVP en dehors des MICI. Il faut chercher et compléter les carences en B9 (folates) et B12 responsables d'une hyperhomocystéinémie [35].

Enfin, l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) et la conférence de consensus canadienne sur les TVP et MICI recommandent la prescription d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) [enoxaparine sodique (Love-nox®)] dans les situations suivantes :

- tout patient ayant une MICI hospitalisé pour une poussée de leur maladie y compris avec rectorragies non massives ;
- tout patient hospitalisé pour une raison autre que la MICI y compris si la maladie est en rémission ;
- tout patient ayant une MICI et une chirurgie abdominale, enfin pour les patients ayant une poussée ambulatoire, la prévention par HBPM doit se discuter au cas par cas et notamment recenser les facteurs procoagulants associés [30].

Thromboses artérielles et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Si le risque de TVP est clairement établi au cours des MICI, le risque d'accidents artériels aigus demeure incertain, en effet les deux méta-analyses les plus récentes rapportent des résultats contradictoires [5]. Cependant, une étude française à partir de la base nationale de données hospitalières (Programme de médicalisation des systèmes d'information [PMSI]) de 2008 à 2013 a recensé tous les patients âgés de plus de 15 ans atteints de MICI et suivis jusqu'au 31 décembre 2013 [36] et a clairement établi un surrisque de thromboses artérielles. Tous les accidents artériels aigus incidents (cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral, embolie et thromboses artérielles périphériques à l'exclusion du territoire mésentérique) ont été identifiés. Les actes chirurgicaux ou hospitalisations liés à l'activité de la maladie et la présence de facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, obésité, intoxication tabagique et alcoolique chronique) ont été recueillis.

Deux cent dix mille cent soixante-deux patients atteints de MICI (MC, $n = 97\,708$; RCH, $n = 112\,454$) ont été inclus. Durant 595 324 patients-années, 5 554 patients ont présenté un premier accident artériel aigu (3 177 cardiopathies ischémiques [57,2 %], 1 715 accidents vasculaires cérébraux [30,9 %] et 662 embolies ou thromboses artérielles périphé-

riques [11,9 %]). Les patients atteints de MC et RCH avaient un surrisque d'accidents artériels aigus comparé à la population générale (taux d'incidence standardisé [SIR] : 1,35 ; IC 95 % : [1,30–1,41 et 1,10] ; IC 95 % : [1,06–1,13] respectivement). Les valeurs de SIR chez les patients de moins de 35 ans étaient parmi les plus élevées dans la MC comme dans la RCH (SIR : 1,42 ; IC 95 % : [1,09–1,75 et 1,65] ; IC 95 % : [1,20–2,10] respectivement). Ce surrisque était noté pour tous les sous-groupes d'accidents artériels en cas de MC et pour les cardiopathies ischémiques et accidents vasculaires cérébraux en cas de RCH. Vingt et un mille quatre cent vingt (22 %) et 14 886 (13 %) patients atteints de MC et RCH ont été hospitalisés du fait de l'activité de la MICI au cours du suivi. Après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire, la période de trois mois avant et après une hospitalisation ou un acte chirurgical liés à l'activité de la MICI était associée à un surrisque d'accidents artériels aigus chez les patients atteints de MC et de RCH (HR : 1,77 ; IC 95 % : [1,47–2,12 et 1,87] ; IC 95 % : [1,58–2,22] respectivement). Ce travail confirme le surrisque d'accidents artériels au cours des MICI notamment chez les patients jeunes. L'activité de la maladie est un élément indépendant fort du risque dans les deux types de MICI [36].

Localisation

Une méta-analyse de cinq études a montré que les MICI étaient associées à un risque modérément augmenté d'accidents vasculaires cérébraux (OR : 1,18 ; IC 95 % : [1,09–1,27]) notamment chez les femmes (OR : 1,28 ; IC 95 % : [1,17–1,41]) comparativement aux hommes (OR : 1,11 ; IC 95 % : [0,98–1,25]) et chez les patients jeunes [5]. Ce surrisque était observé à la fois pour la MC et la RCH. Dans ce même travail, une méta-analyse de six études a montré une augmentation du risque d'accidents ischémiques cardiaques de 19 % (OR : 1,19 ; IC 95 % : [1,08–1,31]) à la fois pour la MC et la RCH. Comme pour les accidents vasculaires cérébraux, ce risque était plus important chez la femme et chez les patients les plus jeunes [5]. En revanche, dans ce travail, le risque de thromboses artérielles périphériques n'était pas augmenté [5].

Pathogénie

Ce surrisque d'accidents artériels s'explique par l'inflammation chronique systémique qui a été identifiée comme un facteur de risque indépendant d'accidents artériels aigus dans d'autres maladies inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde [5,37]. L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique au cours de laquelle les cellules immunitaires infiltrant la paroi artérielle en réponse à un chimiotactisme généré par les cellules endothéliales.

Au niveau des lésions artérielles, la présence de cytokines pro-inflammatoires (IL6 et TNF) a été observée [37].

Prévention

Il existe un risque de thromboses artérielles (AVC et infarctus) à la fois pour la MC et la RCH, ce risque est plus important chez la femme et le patient jeune. Un suivi cardiologique notamment chez les patients cumulant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire doit s'envisager dans la mise en évidence de situations à risque. Un traitement par aspirine à faible dose ne semble pas avoir d'impact négatif sur l'évolution de la MICI [37].

Risque hémorragique et thrombolyse ou traitement anticoagulant au cours des MICI

Il n'y a pas ou très peu de données disponibles. D'après la conférence de consensus canadienne chez un patient présentant des rectorragies abondantes, le traitement anticoagulant préventif doit être discuté, et il est alors conseillé de le remplacer par un moyen compressif [30]. On peut noter que l'héparine non fractionnée (à dose curative) a été proposée à dose curative pour le traitement de la RCH pour ses propriétés immunomodulatrices avec des résultats intéressants. Cependant, il est difficile d'extrapoler. Un traitement par thrombolyse ou un traitement anticoagulant curatif doit être discuté au cas par cas en collaboration étroite entre réanimateurs, cardiologues et gastroentérologues.

Conclusion

Les patients ayant une MICI ont une probabilité plus importante d'être hospitalisé en MIR soit en raison de leur traitement immunosuppresseur qui est à l'origine d'un surrisque d'infection notamment pulmonaire soit en raison d'un risque accru de TVP ou thromboses veineuses artérielles. Certaines

de ces complications peuvent être prévenues notamment par une vaccination adaptée des patients sous immunosuppresseurs et par la prescription systématique d'une HBPM chez tout patient ayant une MICI en poussée et/ou hospitalisé quelle qu'en soit la raison. Une synthèse de ces recommandations est proposée dans le tableau 3, recommandations qui mériteraient d'être évaluées par une enquête de pratique.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare avoir fait partie du *board* des laboratoires : Abbvie, MSD, Pfizer, Ferring, Janssen, Takeda.

Références

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, (2017) Ulcerative colitis. *Lancet* 389: 1756–1770
2. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, (2017) Crohn's disease. *Lancet* 389: 1741–1755
3. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ, (2010) The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 105: 289–297
4. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Ehehalt R, Esteve M, Katsanos K, Lees CW, MacMahon E, Moreels T, Reinisch W, Tilg H, Tremblay L, Veereman-Wauters G, Vigeet N, Yazdanpanah Y, Eliakim R, Colombel JF, European Cs, Colitis O, (2014) Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 8: 443–468
5. Singh S, Singh H, Loftus EV Jr, Pardi DS, (2014) Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12: 382–393.e381 (quiz e322)
6. Bernstein CN, Nabalamba A, (2006) Hospitalization, surgery, and readmission rates of IBD in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 101: 110–118
7. Bernstein CN, Garland A, Peschken CA, Hitchon CA, Chen H, Fransoo R, Marrie RA, (2015) Predictors of ICU admission and outcomes 1 year post-admission in persons with IBD: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 21: 1341–1347
8. Nugent Z, Singh H, Targownik LE, Strome T, Snider C, Bernstein CN, (2016) Predictors of emergency department use by persons with inflammatory bowel diseases: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 22: 2907–2916
9. Marrie RA, Garland A, Peschken CA, Hitchon CA, Chen H, Fransoo R, Bernstein CN, (2014) Increased incidence of critical illness among patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12: 2063–2070.e2061–2064
10. Bernstein CN, Nugent Z, Targownik LE, Singh H, Lix LM, (2015) Predictors and risks for death in a population-based study of persons with IBD in Manitoba. *Gut* 64: 1403–1411
11. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; Group SS, (2010) Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 362: 1383–1395
12. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ, (2008) Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 134: 929–936

Tableau 3 Mesures préventives à effectuer chez un patient hospitalisé pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin

<p>Évaluer et traiter la dénutrition</p> <p>Rechercher et corriger la carence en fer et les carences vitaminiques (B9, B12, vitamine D)</p> <p>Prévention des thromboses veineuses profondes (HBPM)</p> <p>Mise à jour du calendrier vaccinal et vaccination contre la grippe et les infections à pneumocoque</p> <p>Modification le cas échéant des techniques contraceptives</p> <p>Arrêt du tabac</p> <p>Prise en charge cardiovasculaire (recherche de facteurs de risque, consultation si besoin, ECG, échographie préchirurgicale)</p>
--

13. Ford AC, Peyrin-Biroulet L, (2013) Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 108: 1268–1276
14. Luthra P, Peyrin-Biroulet L, Ford AC, (2015) Systematic review and meta-analysis: opportunistic infections and malignancies during treatment with anti-integrin antibodies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 41: 1227–1236
15. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnett D, Theoret Y, Seidman EG, (2000) Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 118: 705–713
16. Singh H, Nugent Z, Yu BN, Lix LM, Targownik LE, Bernstein CN, (2017) Higher incidence of *Clostridium difficile* infection among individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 153: 430–438.e432
17. Regnault H, Bourrier A, Lalande V, Nion-Larmurier I, Sokol H, Seksik P, Barbut F, Cosnes J, Beaugerie L, (2014) Prevalence and risk factors of *Clostridium difficile* infection in patients hospitalized for flare of inflammatory bowel disease: a retrospective assessment. *Dig Liver Dis* 46: 1086–1092
18. Sokol H, Lalande V, Landman C, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Rajca S, Kirchgerner J, Seksik P, Cosnes J, Barbut F, Beaugerie L, (2017) *Clostridium difficile* infection in acute flares of inflammatory bowel disease: a prospective study. *Dig Liver Dis* 49: 643–646
19. Rao K, Higgins PD, (2016) Epidemiology, diagnosis, and management of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 22: 1744–1754
20. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Loo V, Shaklee Sammons J, Sandora TJ, Wilcox MH, (2018) Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 19;66(7):e1-e48
21. Long MD, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD, (2013) Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 108: 240–248
22. Lanternier F, Tubach F, Ravaud P, Salmon D, Dellamonica P, Bretagne S, Couret M, Bouvard B, Debandt M, Gueit I, Gendre JP, Leone J, Nicolas N, Che D, Mariette X, Lortholary O; Research Axed on Tolerance of Biotherapies G, (2013) Incidence and risk factors of *Legionella pneumophila* pneumonia during anti-tumor necrosis factor therapy: a prospective French study. *Chest* 144: 990–998
23. Long MD, Farraye FA, Okafor PN, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD, (2013) Increased risk of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 19: 1018–1024
24. Cotter TG, Gathaiya N, Catania J, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Baddour LM, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Limper AH, Pardi DS, (2017) Low risk of pneumonia from *Pneumocystis jirovecii* infection in patients with inflammatory bowel disease receiving immune suppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 15: 850–856
25. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM, (2001) Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 345: 1098–1104
26. Abitbol Y, Laharie D, Cosnes J, Allez M, Nancey S, Amiot A, Aubourg A, Fumery M, Altwegg R, Michetti P, Chanteloup E, Seksik P, Baudry C, Flamant M, Bouguen G, Stefanescu C, Bourrier A, Bommelaer G, Dib N, Bigard MA, Viennot S, Hebuterne X, Gornet JM, Marteau P, Bouhnik Y, Abitbol V, Nahon S, GETAID, (2016) Negative screening does not rule out the risk of tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease undergoing anti-TNF treatment: a descriptive study on the GETAID Cohort. *J Crohns Colitis* 10: 1179–1185
27. Nahon S, Marteau P, Matuchansky C, (1998) Crohn's disease and blood vessels. *Gastroenterol Clin Biol* 22: 175–187
28. Landman C, Nahon S, Cosnes J, Bouhnik Y, Brixi-Benmansour H, Bouguen G, Colombel JF, Savoye G, Coffin B, Abitbol V, Filippi J, Laharie D, Moreau J, Veyrac M, Allez M, Marteau P; Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif, (2013) Porto-mesenteric vein thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 19: 582–589
29. Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, (2014) Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 8: 469–479
30. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, Geerts W, Bressler B, Butzner JD, Carrier M, Chande N, Marshall JK, Williams C, Kearon C, (2014) Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 146: 835–848.e836
31. Papay P, Miehsler W, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A, Haas T, Kaser A, Feichtenschlager T, Fuchsstetter H, Knoflach P, Vogelsang H, Platzer R, Tillinger W, Jaritz B, Schmid A, Blaha B, Dejaco C, Sobala A, Weltermann A, Eichinger S, Novacek G, (2013) Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 7: 723–729
32. Grainge MJ, West J, Card TR, (2010) Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 375: 657–663
33. Nguyen GC, Sam J, (2008) Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 103: 2272–2280
34. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A, Haas T, Kaser A, Feichtenschlager T, Fuchsstetter H, Knoflach P, Vogelsang H, Miehsler W, Platzer R, Tillinger W, Jaritz B, Schmid A, Blaha B, Dejaco C, Eichinger S, (2010) Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 139: 779–787.e771
35. Racine A, Nahon S, Jouannaud V, Caugant H, Lesgourgues B, (2008) Portal vein thrombosis in a patient with quiescent Crohn's disease associated with hyperhomocysteinemia and antiphospholipid antibody syndrome 1-yr after an ileocecal resection. *Am J Gastroenterol* 103: 499–501
36. Kirchgerner J, Beaugerie L, Carrat F, Andersen NN, Jess T, Schwarzingner M; Group Bs, (2017) Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: a nationwide French cohort study. *Gut* 67:1261-1268.
37. Singh S, Kullo IJ, Pardi DS, Loftus EV Jr, (2015) Epidemiology, risk factors and management of cardiovascular diseases in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12: 26–35