



2018

# IMPACT DES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

AU CANADA



Crohn et  
Colite Canada  
Crohn's and  
Colitis Canada

# Ce rapport a été créé par :

## Comité de direction

Gilaad Kaplan, M.D., M.S.P, FRCPC,  
Université de Calgary (coprésident)

Eric Benchimol, M.D., Ph.D., FRCPC,  
Université d'Ottawa (coprésident)

Charles Bernstein, M.D., FRCPC,  
Université du Manitoba

Alain Bitton, M.D., FRCPC,  
Université McGill

Sanjay Murthy, M.D., M.Sc., FRCPC,  
Université d'Ottawa

Geoffrey Nguyen, M.D., Ph.D., FRCPC,  
Université de Toronto

Kate Lee, Ph.D., M.B.A.,  
vice-présidente des programmes de recherche et des  
programmes pour les patients, Crohn et Colite Canada

Mina Mawani,  
présidente et chef de la direction, Crohn et Colite Canada

Jane Cooke-Lauder, M.B.A., DM, CMC,  
conseillère, Bataleur Enterprises Inc.

## Équipe de soutien

Shabnaz Siddiq, M.Sc., coordonnatrice de projets

Joseph Windsor, Ph.D., rédacteur en chef

Fox Underwood, M.Sc., réviseur

## Comité de travail

Matthew Carroll, B.A. médecine (avec mention), M.A, sciences  
humaines, FRACP, Stollery Children's Hospital | Université de l'Alberta

Stephanie Coward, candidate au doctorat,  
Université de Calgary

Wael El-Matary, M.D., M.Sc., FRCPC,  
Université du Manitoba

Anne Griffiths, M.D., FRCPC,  
The Hospital for Sick Children | Université de Toronto

Jennifer Jones, M.D., M.Sc., FRCPC,  
Université Dalhousie

Ellen Kuenzig, Ph.D.,  
Children's Hospital of Eastern Ontario | Université d'Ottawa

Lawrence Lee, M.D., Ph.D., FRCSC,  
Université McGill

David Mack, M.D., FRCPC,  
Children's Hospital of Eastern Ontario | Université d'Ottawa

Anthony Otley, M.D., M.Sc., FRCPC,  
IWK Health Centre | Université Dalhousie

Keeley Rose,  
directrice de projets, Instituts de recherche en santé du Canada,  
Institut de la nutrition, du métabolisme et du diabète

Phillip Sherman, M.D., Ph.D., FRCPC,  
Instituts de recherche en santé du Canada,  
Institut de la nutrition, du métabolisme et du diabète

Harminder Singh, M.D., M.S.P., FRCPC,  
Université du Manitoba

Laura Targownik, M.D., M.Sc, FRCPC,  
Université du Manitoba

Adam Weizman, M.D., M.Sc., FRCPC,  
Mt Sinai Hospital | Université de Toronto



Crohn et  
Colite Canada  
Crohn's and  
Colitis Canada

Crohn et Colite Canada  
600-60 ave St Clair E.,  
Toronto, Ontario  
M4T 1N5  
Canada  
crohnetcolite.ca  
ISBN: 978 0 9734176 1 6

Crohn et Colite Canada tient à remercier les membres du Canadian Gastro-Intestinal Epidemiology Consortium (CanGIEC), qui ont contribué volontairement un nombre considérable d'heures pour préparer le contenu de ce rapport.



## Avant-propos

Il est bien connu que le Canada affiche l'un des taux de maladies inflammatoires de l'intestin les plus élevés dans le monde. Bien que ce fait porte en lui-même une importante signification, il faut par-dessus tout savoir dans quelle mesure la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse affectent les gens, ainsi que le pays dans son ensemble.

Notre dernier Rapport sur l'impact des maladies inflammatoires de l'intestin au Canada remonte à 2012. Au cours des six années qui ont suivi, les chercheurs sont parvenus à de nouvelles conclusions à propos de ces maladies, des personnes qui vivent avec elles et de la façon dont le Canada peut faire le nécessaire pour mieux prendre soin des personnes affectées. Ces découvertes sont présentées ici dans le nouveau rapport 2018, qui sert de ressource complète et emplit de données utiles sur l'impact qu'ont la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse partout au pays.

Nous remercions particulièrement les docteurs Gil Kaplan et Eric Benchimol, qui ont dirigé la création de ce rapport 2018. Ils ont fait appel aux meilleurs scientifiques du pays afin de recueillir une grande quantité de statistiques sur le Canada, ce qui a permis de créer un rapport ayant une nette perspective canadienne et plaçant les patients au cœur des recommandations sur la recherche et les soins.

Nous avons beaucoup à apprendre de ce rapport, de l'impact des maladies inflammatoires de l'intestin sur les enfants et sur les personnes âgées jusqu'à leurs répercussions sur notre économie. Pour Crohn et Colite Canada, ces pages renferment beaucoup de renseignements que nous pourrions exploiter pour poursuivre



nos actions de sensibilisation, d'éducation, de recherche et de plaidoyer en faveur de changements dans les politiques.

Nous souhaitons à remercier sincèrement toutes les personnes qui ont participé à la création de ce rapport essentiel.

A handwritten signature in black ink that reads "Mawani". The signature is fluid and cursive.

Mina Mawani  
Présidente et chef de la direction,  
Crohn et Colite Canada

---

# Table des matières

Avant-propos	pg 3
Glossaire	pg 8

## Résumé

Résumé	pg 12
Les MII au Canada	pg 12
Hausse des taux de MII chez les enfants canadiens	pg 13
Le groupe dont la croissance est la plus rapide : les personnes âgées atteintes de MII	pg 14
Qualité de vie (QDV) des personnes atteintes de MII	pg 14
Défis que doivent relever les patients atteints de MII	pg 15
Coûts économiques des MII	pg 15
Recommandations	pg 17

## Introduction

### Partie un

Contexte	pg 23
Objectif	pg 25
Méthodologie	
<i>Aperçu général</i>	pg 26
<i>Comité de direction</i>	pg 26
<i>Comité de travail</i>	pg 27
<i>Aperçu</i>	pg 29
<i>Méthodologie</i>	pg 31
<i>Analyse</i>	pg 32

## Contexte

### Partie deux

Contexte	
<i>Maladies inflammatoires de l'intestin</i>	pg 36
<i>Maladie de Crohn</i>	pg 38
<i>Symptômes</i>	pg 39
<i>Options de traitement</i>	pg 39
<i>Chirurgie</i>	pg 42
<i>Complications</i>	pg 42

<i>Colite ulcéreuse</i>	pg 43
<i>Symptômes</i>	pg 44
<i>Options de traitement</i>	pg 44
<i>Chirurgie</i>	pg 45
<i>Complications</i>	pg 45

## Épidémiologie

### Partie trois

Points saillants	pg 50
Lacunes dans les connaissances et orientations futures	pg 51
Introduction	pg 52
L'incidence, la prévalence et la mortalité associées aux MII au Canada	
<i>Contexte historique</i>	pg 53
<i>L'incidence actuelle des MII</i>	pg 53
<i>La répartition de l'incidence des MII selon l'âge et le sexe</i>	pg 54
<i>L'incidence selon l'ethnicité</i>	pg 55
<i>La prévalence actuelle des MII</i>	pg 56
<i>La prévalence future des MII</i>	pg 56
<i>La mortalité associée aux MII</i>	pg 57
<i>Les répercussions</i>	pg 58
L'impact des MII dans le reste du monde comparativement au Canada	
<i>La situation des MII dans le monde au 20<sup>e</sup> siècle</i>	pg 59
<i>La situation des MII dans le monde au 21<sup>e</sup> siècle</i>	pg 59
<i>Les répercussions</i>	pg 60
L'aspect biologique des MII : les gènes, les microbes et l'environnement	
<i>La génétique</i>	pg 61
<i>Le microbiome</i>	pg 62
<i>Les expositions environnementales</i>	pg 62
<i>L'hypothèse de l'hygiène</i>	pg 63
<i>La nutrition</i>	pg 63
<i>Les autres facteurs environnementaux</i>	pg 64
<i>Les répercussions</i>	pg 64

Conclusions	pg 65	Coûts totaux	pg 106
Résumé	pg 66	Résumé	pg 107

## Coûts directs et utilisation des services de santé

### Partie quatre

Points saillants	pg 70
Lacunes dans les connaissances et orientations futures	pg 75
Résumé	pg 76
Introduction	pg 77
Total des coûts directs pour les patients atteints de MII au Canada	pg 78
Soins spécialisés en matière de MII	pg 80
Hospitalisations	pg 81
Chirurgies	
<i>Colite ulcéreuse</i>	pg 82
<i>Maladie de Crohn</i>	pg 83
Coût des médicaments sous ordonnance	pg 84
Coûts de fin de vie	pg 86
Conclusions	pg 87
Résumé	pg 88

## Coûts indirects des MII

### Partie cinq

Points saillants	pg 96
Les lacunes dans les connaissances et les orientations futures	pg 97
Résumé	pg 98
Introduction	pg 98
Congé de maladie et invalidité	pg 99
Retraite anticipée	pg 102
Décès prématurés	pg 103
Cheminement professionnel	pg 104
Coûts pour les proches aidants	pg 104
Dépenses personnelles	pg 105

## La qualité de vie des patients atteints de MII

### Partie six

Points saillants	pg 114
Lacunes dans les connaissances et orientations futures	pg 115
Introduction	pg 116
Les facteurs qui influencent la qualité de vie des personnes atteintes de MII	
<i>Facteurs d'aggravation : activité de la maladie et détresse psychologique</i>	pg 117
<i>Facteurs d'atténuation : rémission clinique et valeur du soutien psychologique</i>	pg 118
<i>Thérapies efficaces contre la maladie</i>	pg 118
<i>Gérer la détresse psychologique</i>	pg 119
<i>Communication de données probantes</i>	pg 119
La qualité de vie et les MII chez les enfants	
<i>Particularités à prendre en compte pour mesurer et évaluer la QDV chez les enfants atteints de MII</i>	pg 120
<i>Comparaison des QDV chez des enfants atteints de MII</i>	pg 120
L'invalidité et les MII	pg 121
Les outils de Crohn et Colite Canada concernant la QDV des patients atteints de MII	pg 122
Conclusions	pg 122
Résumé	pg 123



---

## Populations particulières : Enfants atteints de MII

Partie sept

Points saillants	pg 130
Lacunes dans les connaissances et orientations futures	pg 131
Introduction	pg 132
Épidémiologie	pg 132
La pathogenèse des MII débutant dans l'enfance : génétique et microbiome	pg 135
Facteurs de risque environnementaux et apparition des MII pendant l'enfance	pg 137
En quoi les MII qui se déclarent pendant l'enfance sont-elles différentes?	pg 139
<i>Étendue et gravité de la maladie</i>	pg 139
<i>Retard de croissance</i>	pg 141
<i>Carences au niveau des os et des muscles</i>	pg 142
Coûts et utilisation des services de santé	pg 142
Médicaments et traitements	
<i>Objectifs thérapeutiques</i>	pg 146
<i>Innocuité des médicaments pour les enfants</i>	pg 148
Vaccinations	
<i>Les vaccinations ne causent pas de MII</i>	pg 150
<i>Les vaccinations chez les enfants atteints de MII sont sécuritaires et importantes</i>	pg 150
Fréquentation et réussite scolaire	pg 152
Transition de l'enfance à l'âge adulte	pg 153
Qualité de vie	
<i>Enjeux uniques à prendre en compte dans la qualité de vie (QDV) des enfants atteints de MII</i>	pg 154
<i>Qualité de vie des enfants atteints de MII</i>	pg 154
Proches aidants	pg 156
Conclusions	pg 157
Résumé	pg 158

## Populations particulières : Les MII chez les personnes âgées

Partie huit

Points saillants	pg 170
Lacunes dans les connaissances et orientations futures	pg 171
Introduction	pg 172
Épidémiologie	pg 172
Présentation de la maladie	pg 173
Utilisation des soins de santé	pg 174
Chirurgie	pg 174
Utilisation des médicaments	pg 175
Prise en charge des MII chez les aînés	pg 176
Coûts des soins pour les personnes âgées atteintes d'une MII	pg 178
Conclusions	pg 178
Résumé	pg 179

## Les manifestations extra-intestinales des MII

Partie neuf

Points saillants	pg 184
Lacunes dans les connaissances et orientations futures	pg 185
Introduction	pg 186
Maladies inflammatoires auto-immunes (MIAI) habituellement associées aux MII	pg 186
Autres maladies inflammatoires auto-immunes (MIAI) et MII	pg 188
Maladie artérielle et MII	pg 189
Thrombo-embolie veineuse	pg 190
Ostéoporose et fractures dues à l'ostéoporose dans la MII	pg 191
Infection par <i>Clostridium difficile</i>	pg 192
Santé mentale	pg 193
Cancer	pg 194

Maladie grave	pg 195
Conclusions	pg 196
Résumé	pg 196

## Tour d'horizon de la recherche sur les MII au Canada

Partie dix

Introduction	pg 204
Financement de la recherche	pg 204
Financement à l'échelle mondiale	pg 205
Financement au Canada	pg 205
<i>Quantifier le financement de la recherche au Canada</i>	pg 206
<i>Financement par les Instituts de recherche sur la santé du Canada</i>	pg 208
<i>Financement par Crohn et Colite Canada</i>	pg 209
<i>Mécanismes de financement</i>	
<i>Financement de la recherche sur les MII fondée sur les priorités au Canada</i>	pg 209
<i>Exemples de réseaux de recherche fondés sur les priorités</i>	pg 210
<i>Exemples de subventions de recherche fondées sur les priorités</i>	pg 212
<i>Recherche sur les MII entreprise à l'initiative des chercheurs</i>	pg 213
Résultats et qualité de la recherche sur les MII au Canada	pg 214
<i>Aperçu</i>	pg 214
<i>Reconnaissance des forces de la recherche canadienne sur les MII</i>	pg 215
<i>Facteur d'impact relatif moyen (FIRM)</i>	pg 215
<i>Moyenne des citations relatives (MCR)</i>	pg 216
<i>Impact du premier 10 %</i>	pg 216

Conclusions	pg 217
Annexe A - Méthodologie d'UberResearch et liste des organismes bailleurs de fonds	
<i>Aperçu de la méthodologie</i>	pg 217
Annexe B - Données bibliométriques	pg 220

## RÉFÉRENCES

Dans l'ordre alphabétique	pg 225
---------------------------	--------

---

## Glossaire

- **ABSENTÉISME** : Absence du travail dans le cadre d'un emploi rémunéré pour congé de maladie, chômage, invalidité de courte et de longue durée, retraite anticipée, décès prématuré et congé pour proches aidants.
- **CHOLANGIOMYOCARCINOME** : Cancer des voies biliaires.
- **CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE (CSP)** : Maladie inflammatoire chronique des voies biliaires.
- **COÛTS DIRECTS** : Dépenses de soins de santé pour des services et traitements médicaux nécessaires, défrayés par des payeurs des secteurs public et privé. Exemples : soins en milieu hospitalier, consultations médicales en clinique externe, médicaments sur ordonnance, examens diagnostics, interventions diagnostiques et thérapeutiques, soins continus complexes et soins à domicile. Le calcul des coûts directs peut se faire du point de vue du payeur public (c.-à-d. les médicaments et services couverts par le gouvernement) ou de l'ensemble des payeurs tiers (c.-à-d. le gouvernement, les assureurs privés et d'autres régimes de santé).
- **COÛTS INDIRECTS DES MII** : Coûts assumés par des particuliers et la société et qui ne sont pas pris en charge par des tiers payeurs, comme la perte de productivité due à la maladie et à l'invalidité, la retraite anticipée, les décès prématurés, la perte de productivité des proches aidants et les dépenses personnelles.
- **DIZYGOTE** : Jumeaux qui se sont développés à partir de deux ovules différents, chaque ovule ayant été fertilisé par son propre spermatozoïde (« jumeaux fraternels »).
- **ÉTUDE D'ASSOCIATION PANGÉNOMIQUE (EAP)** : Une étude qui examine la structure génétique entière (ADN) d'un grand nombre de personnes afin de déterminer les variantes génétiques pouvant être associées à un caractère ou à une maladie.
- **HÉPATOTOXICITÉ** : Les dommages au foie, la plupart du temps causés par des produits chimiques, des médicaments, des toxines ou d'autres substances extérieures au corps.
- **INCIDENCE** : Nombre de nouveaux cas de MII diagnostiqués dans une région géographique donnée sur une année.
- **INVALIDITÉ** : Désigne des limitations chroniques qui nuisent à la capacité de s'adonner aux activités de la vie quotidienne.
- **IRITIS** : Maladie inflammatoire chronique ou récidivante de l'iris, membrane de l'œil.
- **LYMPHOME** : Un type de cancer qui naît dans les lymphocytes, soit des cellules du système immunitaire, que l'on retrouve dans la majorité des cas dans les ganglions, la rate, le thymus et la moelle osseuse. Les deux principaux types de lymphomes sont le lymphome hodgkinien et le lymphome non-hodgkinien, qui impliquent différents types de lymphocytes.
- **LYMPHOME T HÉPATOSPLÉNIQUE (LTHS)** : Type rare de lymphome (voir la définition ci-dessus) qui implique l'expansion d'un sous-ensemble de cellules T lymphocytaires appelées cellules T gamma-delta, souvent vues en association avec l'immunosuppression et tout particulièrement l'azathioprine seule ou en combinaison avec des agents biologiques.



- **MALADIE FIBROSTÉNOSE :** Maladie de Crohn dans laquelle l'intestin a développé des adhérences (fibrose) entraînant son rétrécissement et son durcissement (sténose), puis son blocage (obstruction). On pense qu'elle est causée par une inflammation non traitée et chronique.
- **MALADIE INFLAMMATOIRE AUTO-IMMUNE (MIAI) :** Maladie chronique touchant n'importe quel organe; on pense qu'elle fait suite à une inflammation non dépistée, secondaire à un système immunitaire activé.
- **MALADIE PÉNÉTRANTE :** Maladie de Crohn dans laquelle l'inflammation a provoqué des passages anormaux (fistules) entre l'intestin et les régions hors de l'intestin, par exemple dans la cavité intra-abdominale, d'autres organes ou la peau. Ces passages peuvent parfois être bloqués, ce qui crée des poches d'infection (abcès).
- **MICROBIOME :** Communauté de micro-organismes, dont des bactéries, des champignons et des virus, vivant dans un environnement tel que l'intestin humain.
- **MONDE OCCIDENTAL :** Europe de l'Ouest et pays d'Amérique du Nord et d'Océanie qui ont été colonisés par des Européens de l'Ouest.
- **MONOGÉNIQUE :** Concerne une maladie générique qui implique ou est contrôlée par un seul gène.
- **MONOZYGOTE :** Jumeaux qui se développent à partir d'un même zygote (la combinaison d'un seul ovule et d'un seul spermatozoïde), qui se divisent pour former deux embryons (« jumeaux identiques »).
- **MYÉLOSUPPRESSION :** Trouble caractérisé par une réduction de l'activité de la moelle osseuse entraînant la production d'un moins grand nombre de globules sanguins (rouges et blancs) et de plaquettes.
- **OCCIDENTALISATION :** Processus d'adoption, par une société, de certains aspects de la vie du monde occidental en lien avec la culture, le régime alimentaire et le mode de vie.
- **PATIENT-REPORTED OUTCOMES MEASUREMENT INFORMATION SYSTEM (PROMIS) :** Ensemble de mesures valides et fiables mis au point pour évaluer différents sujets, comme la qualité de vie, les échelles de santé mentale (dépression, anxiété, etc.), le stress, etc.
- **PAYS NOUVELLEMENT INDUSTRIALISÉS :** Pays dans lesquels les progrès économiques ont entraîné des changements sociaux menant à l'industrialisation et à l'urbanisation.
- **PRÉSENTÉISME :** Réduction de la productivité au travail pour cause de maladie.
- **PRÉVALENCE :** Nombre de personnes atteintes de MII dans une région géographique donnée à un moment donné.
- **QUALITÉ DE VIE (QDV) :** est un vaste concept pluridimensionnel qui englobe généralement l'évaluation subjective d'aspects de la vie tant positifs que négatifs.
- **QUALITÉ DE VIE LIÉE À LA SANTÉ (QDVS) :** Fonctionnement physique, mental, émotionnel et social perçu d'un individu ou d'un groupe au fil du temps.

- 
- **RAPPORT DE PRÉVALENCE (RP) :** Nombre de cas de maladie dénombrés à un moment donné parmi des sujets exposés à une variable.
  - **RAPPORT DES COTES (RC) :** Chances qu'un événement se produise dans des circonstances particulières par rapport aux chances que le même événement se produise en l'absence de ces circonstances.
  - **RAPPORT DES TAUX D'INCIDENCE (RTI) :** Différence relative entre des incidences (fréquences des cas nouveaux) à une période de temps donnée.
  - **RISQUE RELATIF :** Mesure servant dans l'étude de la survie. Rapport entre le risque et la fréquence d'une maladie quelconque chez des sujets exposés par rapport à des sujets non exposés à cette maladie.
  - **THÉRAPIE PAR INDUCTION :** Le traitement des MIH visant à réduire/éliminer l'inflammation active, à guérir l'intestin et à amener la maladie au stade de rémission.
  - **THROMBOEMBOLIE VEINEUSE :** Formation d'un caillot sanguin à l'intérieur d'un vaisseau de gros calibre, principalement dans les veines profondes d'une jambe, du bassin ou d'un poumon.
  - **TRAITEMENT D'ENTRETIEN :** Traitement pour les MIH qui débute une fois la rémission obtenue, et qui vise à garder le patient en rémission et à s'assurer que l'intestin est guéri.
  - **SERVICES DE SANTÉ :** Services médicaux nécessaires auxquels les personnes malades ont recours, comme les soins en milieu hospitalier, les consultations médicales en clinique externe, les examens diagnostics, les interventions diagnostiques et thérapeutiques, les soins continus complexes et les soins à domicile.
  - **SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE :** Maladie inflammatoire chronique de la colonne vertébrale.

# RÉSUMÉ

---

## Résumé

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) regroupent des troubles pouvant causer l'inflammation et l'ulcération sévères de portions du tractus gastro-intestinal<sup>1</sup>. Une réponse anormale du système immunitaire du corps joue un rôle dans chacune des deux principales formes de MII : la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. En l'absence d'un remède, les traitements actuels visent l'induction et le maintien d'une rémission<sup>2,3</sup>. La plupart des personnes souffrant de MII doivent prendre des médicaments en permanence. Lorsque le traitement médicamenteux échoue, une chirurgie est souvent requise<sup>4,5</sup>. Il s'agit de maladies chroniques qui apparaissent habituellement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, chez des personnes autrement actives et en santé. La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse se développent aussi chez les enfants. Par ailleurs, les MII sont de plus en plus souvent diagnostiquées chez de très jeunes enfants (de moins de cinq ans)<sup>6</sup>. Les MII ont de lourds impacts sur la qualité de vie étant donné leurs symptômes permanents et invalidants, la réduction dans la capacité de travailler, la stigmatisation sociale, la gestion des problèmes d'accès aux toilettes, les défis que représentent l'intimité physique et les restrictions dans les choix de carrière<sup>7,8</sup>.

### *Les MII au Canada*

Le Canada compte une prévalence (nombre total de personnes touchées) et une incidence signalées (nombre de nouveaux cas par année) parmi les plus élevées de MII dans le monde<sup>9-11</sup>. En 2018, il y a environ 270 000 Canadiens vivant avec une MII : 135 000 personnes atteintes de la maladie de Crohn, 120 000 personnes atteintes de colite ulcéreuse et 15 000 personnes atteintes de MII de type non classifié<sup>12</sup>. À l'heure actuelle, sept Canadiennes / Canadiens sur 1 000 sont atteint(e)s de MII<sup>12</sup>. D'ici 2030, le nombre de personnes vivant avec des MII devrait dépasser les 400 000, soit environ 1 % de la population<sup>12</sup>.

L'incidence de MII la plus élevée a été rapportée en Nouvelle-Écosse avec 54,6 nouveaux cas par 100 000 personnes par année<sup>13</sup>, alors que l'incidence la plus faible se trouve en Colombie-Britannique, à raison de 18,7 cas par 100 000 personnes par année<sup>16</sup>. L'incidence de MII en Alberta, au Manitoba, en Ontario, au Québec et en Saskatchewan est similaire, variant entre 21,6 et 28,3 cas pour 100 000 personnes par année<sup>14-17</sup>.

Les MII peuvent être diagnostiquées à tout âge, mais elles apparaissent habituellement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte<sup>18</sup>. Pour cette raison, les MII touchent souvent les Canadiens au cours d'années cruciales de leur vie, soit celles des études et du cheminement professionnel<sup>18</sup>. Au Canada, les MII sont présentes chez toutes les ethnies et les religions<sup>19</sup>. Le taux de nouveaux diagnostics de MII est supérieur au sein de la population juive ashkénaze et sud-asiatique, alors qu'il est inférieur chez les personnes de descendance est-asiatique<sup>19,20</sup>.

Les personnes atteintes de la maladie de Crohn font face à un risque significativement plus élevé de décès prématuré, en comparaison de l'ensemble de la population<sup>21</sup>. En outre, les personnes atteintes de MII font face à un risque plus élevé de cancer des intestins<sup>22</sup>. Le risque de développer plusieurs maladies extra-intestinales, notamment l'ostéoporose, les maladies hépatiques, la thrombo-embolie veineuse et les maladies cardiovasculaires, est élevé chez les personnes atteintes de MII<sup>23,24</sup>. En outre, plusieurs personnes atteintes de MII reçoivent un co-diagnostic d'une ou plusieurs maladies inflammatoires à médiation immunitaire, telles l'iritis, la spondylarthrite ankylosante ou la cholangite sclérosante primitive<sup>23,24</sup>. Les MII sont deux fois plus courantes que la sclérose en plaques ou la maladie de Parkinson, à peu près aussi courantes que le diabète de type 1 et l'épilepsie, et légèrement moins courantes que l'arthrite rhumatoïde et le psoriasis<sup>25-27</sup>. Par conséquent, étant donné le nombre de Canadiens atteints de MII qui augmente de façon exponentielle, les responsables de politiques en matière de santé devront préparer notre système de santé pour qu'il soit en mesure de supporter le fardeau accru de MII<sup>11</sup>.

#### *Hausse des taux de MII chez les enfants canadiens*

Plus de 7 000 enfants de moins de 18 ans vivant au Canada sont atteints de MII, et la prévalence de MII chez les enfants a augmenté de plus de 50 % au cours des 15 dernières années<sup>14,28,29</sup>. Le taux de nouveaux diagnostics de MII augmente rapidement chez les enfants : plus particulièrement, le nombre d'enfants nouvellement diagnostiqués de moins de 5 ans a augmenté de 7,2 % par année entre 1999 et 2008, et l'on s'attend à ce que ce taux continue d'augmenter en raison de l'amélioration de la reconnaissance, de la plus grande disponibilité des spécialistes des MII pédiatriques et, potentiellement, des changements à l'environnement<sup>14,28,29</sup>. Les enfants atteints de MII subissent diverses complications, réagissent de manières variées aux traitements, et sont à risque plus élevé en ce qui concerne certains effets secondaires des médicaments, lorsqu'on les compare aux adultes<sup>30-32</sup>. Les enfants atteints de MII engendrent également des coûts de traitement plus élevés que leurs homologues adultes en raison de l'évolution plus sévère de la maladie et des visites plus fréquentes auprès de professionnels de la santé<sup>33,34</sup>. En outre, les effets d'une maladie chronique peuvent se faire sentir sur l'ensemble de la famille et des autres soignants<sup>35,36</sup>.

---

*Personnes âgées atteintes de MII :*  
*le groupe dont la croissance est la plus rapide*

Le système de santé canadien doit se préparer à faire face à un nombre accru de patient(e)s âgé(e)s vivant avec des MII<sup>14</sup>. Les personnes âgées atteintes de MII sont le groupe de personnes vivant avec des MII qui affiche la plus forte croissance, et le système de santé canadien doit se préparer à faire face à ce défi<sup>14</sup>. La prévalence croissante de MII chez les personnes âgées est le résultat de nouveaux diagnostics effectués au sein de cette population, ainsi que du vieillissement des patients préalablement diagnostiqués comme étant atteints de MII qui vivent avec la maladie pour le reste de leur vie<sup>37,38</sup>. Les aînés atteints de MII font face aux complications d'une durée accrue de la maladie et au défi des conditions de comorbidité liées à l'âge, comme le diabète et les maladies cardiovasculaires<sup>37,38</sup>. Les interventions thérapeutiques doivent équilibrer l'objectif de rémission clinique avec celui d'une sensibilité accrue aux complications associées aux médicaments qui confrontent les personnes âgées<sup>39-41</sup>. Par conséquent, les professionnels de la santé spécialisés dans les MII doivent se préparer à travailler en équipes multidisciplinaires, avec d'autres spécialistes, afin d'optimiser la prise en charge des MII dans le contexte des défis uniques auxquels font face les personnes âgées atteintes de MII<sup>38</sup>.

*Qualité de vie (QDV) des personnes atteintes de MII*

Les MII touchent souvent les personnes à l'adolescence et au début de l'âge adulte, à une période de leur vie où elles recherchent un emploi, fondent une famille et atteignent des étapes importantes de leur vie<sup>7,42</sup>. L'impact des MII sur la QDV est multidimensionnelle, des handicaps physiques directs causés par des symptômes comme la diarrhée et les douleurs abdominales, jusqu'au fardeau financier associé aux soins de santé, en passant par la détresse psychologique découlant de facteurs comme les symptômes, une perception distorsionnée de l'image corporelle, une peur d'être sexuellement inadéquat(e), l'isolement social, la peur de la dépendance, la préoccupation de ne pas réaliser son plein potentiel et la peur de la stigmatisation<sup>8,43,44</sup>. Même les patients en rémission vivent souvent une détresse psychologique<sup>42-45</sup>. Les MII affectent aussi la QDV de la cellule familiale, en imposant un stress sur les membres de la famille immédiate, dans bien des cas<sup>35,36</sup>. L'atténuation du fardeau sur la QDV auquel les personnes atteintes de MII font face exige des soins multidisciplinaires, y compris ceux offerts par des fournisseurs de soins en santé mentale qui sont en mesure de travailler avec les patientes et les patients pour développer des stratégies d'adaptation qui contribuent à la gestion des perceptions de la maladie et à la réduction de la détresse psychologique<sup>46,47</sup>.



*Défis que doivent relever les patients atteints de MII*

En plus de l'important impact des MII sur la QDV, les personnes aux prises avec une MII font face à de nombreux autres défis. Parmi ceux-ci, nommons les symptômes prolongés causés par un diagnostic tardif ou inapproprié, le stigmate social d'une maladie chronique qui affecte les habitudes pour aller à la toilette, la difficulté à faire des excursions en raison d'un accès limité ou incertain à une toilette, le caractère abordable ou non des médicaments, les possibilités d'emploi réduites, les soutiens communautaires limités et l'accès inéquitable aux services et aux spécialistes de soins de santé<sup>48-50</sup>. La réduction de ces inégalités devrait être une priorité pour les médecins et les responsables des politiques, mais aussi l'amélioration de la QDV et de la productivité des patients atteints de MII dans la société. Il y a lieu de noter le problème d'accès égal aux soins partout au Canada. Les patients traités par des gastroentérologues obtiennent de meilleurs résultats, notamment un risque plus faible de chirurgie et d'hospitalisation<sup>49,51</sup>. Les Canadiens atteints de MII qui vivent dans des régions sous-desservies sont moins susceptibles d'être pris en charge par un gastroentérologue<sup>52</sup>. Améliorer l'accès rapide aux soins de gastroentérologues peut réduire les risques de chirurgie et de soins d'urgence chez les patients atteints de MII<sup>49,51,52</sup>. La réduction de la variation dans les soins aux patients atteint(e)s de MII devrait se concentrer sur un diagnostic en temps opportun et un suivi régulier des personnes atteintes de MII par un gastroentérologue.

*Coûts économiques des MII*

L'impact économique des MII sur la santé au Canada est très élevé. Les coûts économiques des MII sont estimés, de manière conservatrice, à 2,6 milliards de dollars au Canada en 2018. Les coûts médicaux directs sont d'environ 1,28 milliard de dollars et surtout attribuables aux coûts des médicaments d'ordonnance et aux hospitalisations<sup>53,54</sup>. Il existe une évolution progressive vers le recours aux produits pharmaceutiques comme principal indicateur des coûts directs pour les personnes atteintes de MII en raison de l'introduction et de la vaste utilisation de traitements biologiques efficaces mais coûteux<sup>55-57</sup>. L'introduction et l'utilisation graduelles d'agents biologiques similaires à un prix inférieur à celui de leurs homologues originaux pourrait atténuer l'escalade des coûts des soins des MII dans les années à venir. En revanche, l'utilisation accrue et globale des agents biologiques, jumelée à une prévalence grandissante des MII, pourrait tout de même continuer à jouer un rôle majeur dans les coûts pour plusieurs années à venir<sup>11</sup>.

Le coût direct élevé du traitement des MII est jumelé au coût indirect élevé de la maladie, notamment la perte de productivité économique des personnes atteintes, de leurs soignants, sans oublier les dépenses<sup>58</sup>. Les coûts de santé indirects attribuables aux MII sont évalués à 1,29 milliard de dollars par année en 2018. Les coûts indirects sont dominés par les pertes de productivité, tout particulièrement les retraites prématurées (629 millions de dollars CAD en pertes de salaires permanentes qui s'accumulent chaque année). Parmi les autres facteurs, nommons l'absentéisme médical (88 millions de dollars CA chaque année), les décès prématurés (34 millions de dollars CA par année) et les dépenses (541 millions de dollars CA par année)<sup>58-60</sup>. Fait important, d'autres facteurs

---

qui peuvent contribuer substantiellement aux coûts indirects, notamment les coûts liés à la présence ou à l'absence au travail, les occasions réduites de perfectionnement professionnel et la perte de productivité des personnes soignantes, ne sont pas comptabilisés dans l'estimation globale en raison de la disponibilité limitée des données, et devraient être un objectif des futures études auprès des personnes atteintes de MII<sup>58-60</sup>.

### Recommandations

Les adultes et les enfants vivant avec une MII font face à plusieurs défis importants. Le fardeau personnel et financier que les MII font peser sur les personnes, sur le système de soins de santé et sur la société est important et deviendra plus problématique au fur et à mesure que le nombre de personnes atteintes de MII augmente. Nous proposons les recommandations suivantes pour s'attaquer au fardeau que représentent les MII au Canada :

1. Augmenter le financement de la recherche pour la prévention et le traitement des MII, mais aussi pour faire face aux enjeux physiques, psychologiques et sociaux causés par les MII;
2. Investissement public et privé plus généreux dans la recherche sur les MII et dans les stratégies de commercialisation qui permettront de traduire plus rapidement les découvertes de la recherche académique en applications cliniques chez l'humain;
3. Améliorer la reconnaissance et le financement de la recherche touchant les populations spéciales de personnes atteintes de MII, notamment les enfants, les personnes âgées et les femmes enceintes;
4. Reconnaissance par le gouvernement canadien que les MII sont une priorité de santé nationale et accroître les ressources pour créer des modèles de soins chroniques qui reflètent la nature épisodique des MII, afin d'optimiser la prestation des soins de santé auprès de cette population;
5. Crohn et Colite Canada devrait élaborer une campagne nationale de santé publique, ainsi que des programmes d'éducation des patients pour mieux sensibiliser et accroître les connaissances au sein du grand public et parmi les professionnels des soins de santé, dans le but de faciliter les diagnostics plus rapides et de réduire le stigmate social associé aux MII;
6. Des programmes des secteurs public et privé (y compris des mesures législatives) qui favorisent un libre accès aux toilettes pour les personnes atteintes de MII ou d'incontinence;
7. Un accès opportun et approprié aux spécialistes gastro-intestinaux, aux professionnels paramédicaux, aux services d'endoscopie et de radiologie afin de créer un accès opportun et approprié pour les personnes en attente de diagnostic ou de traitement de MII, tout particulièrement dans les régions rurales et mal servies;
8. Améliorer et harmoniser les régimes d'assurance-médicaments pour que les personnes atteintes de MII — peu importe où elles vivent au Canada, peu importe leur âge ou leur situation socio-économique — aient un accès égal et amélioré aux produits pharmaceutiques prescrits par un médecin qui améliorent la santé et la qualité de vie des patients.
9. Améliorer les processus d'évaluation des médicaments reflétant la plus récente recherche et les meilleures pratiques pour que les traitements bénéfiques pour les personnes atteintes de MII puissent être approuvés et disponibles plus rapidement;
10. Mesures de sécurité du revenu et programmes d'aide aux employés appropriés qui offrent un soutien aux personnes atteintes de maladies chroniques.

**Pour améliorer les soins actuels en matière de MII et la sensibilisation à ce sujet au Canada, Crohn et Colite Canada doit défendre ces recommandations auprès des gouvernements, des médias, du grand public et d'autres intervenants clés, afin que ces recommandations soient adoptées.**

---

## Références

1. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313-321.
2. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: A network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;148(2):344-354.
3. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: The efficacy of anti-tumour necrosis factor alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(7):660-671.
4. Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, 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.
5. Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM, et al. Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Gastroenterology*. 2014;109(11):1739-1748.
6. Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(4):803-813.
7. Becker HM, Grigat D, Ghosh S, et al. Living with inflammatory bowel disease: A Crohn's and Colitis Canada survey. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(2):77-84.
8. Argyriou K, Kapsoritakis A, Oikonomou K, et al. Disability in patients with inflammatory bowel disease: Correlations with quality of life and patient's characteristics. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017:1-11.
9. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.
10. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018; 390:2769-2778.
11. Kaplan GG. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(12):720-727.
12. Coward S, Clement F, Benchimol E, et al. The rising prevalence of inflammatory bowel disease in Canada: Analyzing the past to predict the future. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2018; 1(Supp 2): A-29.
13. Leddin D, Tamim H, Levy AR. Decreasing incidence of inflammatory bowel disease in Eastern Canada: A population database study. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:140.
14. Benchimol EI, Manuel DG, Guttman A, et al. Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: A population based cohort study of epidemiology trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(10):1761-1769.
15. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1559-1568.

16. Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, et al. Rural and urban residence during early life is associated with risk of inflammatory bowel disease: A population-based inception and birth cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1412-1422.
17. Bitton A, Vutcovici M, Patenaude V, et al. Decline in IBD incidence in Quebec: Part of the changing epidemiologic pattern in North America. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(10):1782-1783.
18. Bernstein CN. Review article: Changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease clues for aetiology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(10):911-919.
19. Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: A population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(4):553-563.
20. Roth MP, Petersen GM, McElree C, et al. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology*. 1989;96(4):1016-1020.
21. Bernstein CN, Nugent Z, Targownik LE, et al. Predictors and risks for death in a population-based study of persons with IBD in Manitoba. *Gut*. 2015;64(9):1403-1411.
22. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. 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.
23. Bernstein CN. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2001;3(6):477-483.
24. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1116-1122.
25. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: Improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun*. 2009;33(3-4):197-207.
26. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583-1590.
27. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
28. Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, et al. Trends in epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease in Canada: Distributed network analysis of multiple population-based provincial health administrative databases. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):1120-1134.
29. Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: Evidence from health administrative data. *Gut*. 2009;58(11):1490-1497.
30. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: A multicentre inception cohort study. *Lancet*. 2017;389(10080):1710-1718.
31. Haapamaki J, Roine RP, Sintonen H, et al. Health-related quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease related to disease activity. *J Paediatr Child Health*. 2011;47(11):832-837.

- 
32. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1114-1122.
  33. Israeli E, Ryan JD, Shafer LA, et al. Younger age at diagnosis is associated with panenteric, but not more aggressive, Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(1):72-79.
  34. Benchimol EI, To T, Griffiths AM, et al. Outcomes of pediatric inflammatory bowel disease: Socioeconomic status disparity in a universal-access healthcare system. *J Pediatr*. 2011;158(6):960-967.
  35. Herzer M, Denson LA, Baldassano RN, et al. Patient and parent psychosocial factors associated with health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(3):295-299.
  36. Gray WN, Boyle SL, Graef DM, et al. Health-related quality of life in youth with Crohn disease: Role of disease activity and parenting stress. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(6):749-753.
  37. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Gut*. 2014;63(3):423-432.
  38. Stepaniuk P, Bernstein CN, Targownik LE, et al. Characterization of inflammatory bowel disease in elderly patients: A review of epidemiology, current practices and outcomes of current management strategies. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(6):327-333.
  39. 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.
  40. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):30-35.
  41. 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.
  42. Lix LM, Graff LA, Walker JR, et al. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(11):1575-1584.
  43. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: A longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(10):2203-2208.
  44. Graff LA, Walker JR, Lix L, et al. The relationship of inflammatory bowel disease type and activity to psychological functioning and quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1491-1501.
  45. Camara RJ, Ziegler R, Begre S, et al. The role of psychological stress in inflammatory bowel disease: Quality assessment of methods of 18 prospective studies and suggestions for future research. *Digestion*. 2009;80(2):129-139.



46. Niv G, Bar Josef S, Ben Bassat O, et al. Quality of life and uncertainty in Crohn's disease. *Qual Life Res.* 2017;26(6):1609-1616.
47. Panes J, O'Connor M, Peyrin-Biroulet L, et al. Improving quality of care in inflammatory bowel disease: What changes can be made today? *J Crohns Colitis.* 2014;8(9):919-926.
48. Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(3):496-505.
49. Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(11):1744-1753.
50. Benchimol EI, Manuel DG, Mojaverian N, et al. Health services utilization, specialist care, and time to diagnosis with inflammatory bowel disease in immigrants to Ontario, Canada: A population-based cohort study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(10):2482-2490.
51. Nguyen GC, Nugent Z, Shaw S, et al. Outcomes of patients with Crohn's disease improved from 1988 to 2008 and were associated with increased specialist care. *Gastroenterology.* 2011;141(1):90-97.
52. Benchimol EI, Kuenzig ME, Bernstein CN, et al. Rural and urban disparities in the care of Canadian patients with inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol.* 2018, in press.
53. Bernstein CN, Longobardi T, Finlayson G, et al. Direct medical cost of managing IBD patients: a Canadian population-based study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(8):1498-1508.
54. Dan A, Boutros M, Nedjar H, et al. Cost of ulcerative colitis in Quebec, Canada: A retrospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(8):1262-1271.
55. Burisch J, Vardi H, Pedersen N, et al. Costs and resource utilization for diagnosis and treatment during the initial year in a European inflammatory bowel disease inception cohort: An ECCO-EpiCom Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(1):121-131.
56. van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNFalpha therapy: Results from the COIN study. *Gut.* 2014;63(1):72-79.
57. Busch K, da Silva SA, Holton M, et al. Sick leave and disability pension in inflammatory bowel disease: A systematic review. *J Crohns Colitis.* 2014;8(11):1362-1377.
58. Kawalec P, Malinowski KP. Indirect health costs in ulcerative colitis and Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015;15(2):253-266.
59. Gibson TB, Ng E, Ozminkowski RJ, et al. The direct and indirect cost burden of Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Occup Environ Med.* 2008;50(11):1261-1272.
60. Longobardi T, Jacobs P, Wu L, et al. Work losses related to inflammatory bowel disease in Canada: Results from a national population health survey. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(4):844-849.



# INTRODUCTION

## 1.0 Contexte

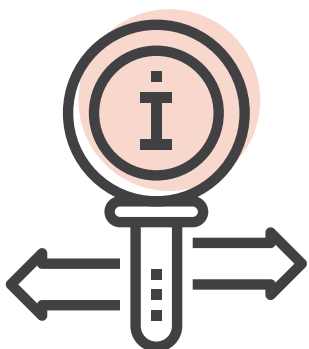
On appelle « maladies inflammatoires de l'intestin » (MII) un groupe d'affections caractérisées par l'inflammation de l'intestin. La maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU) en sont les principales formes. En raison d'une foule de symptômes dévastateurs, les MII ont de très graves répercussions sur la qualité de vie. Dans l'ensemble de la collectivité, la famille ou chez les collègues de la personne atteinte d'une MII, on observe souvent un manque de compréhension à l'égard de ces maladies, et notamment compte tenu du caractère intime de leurs symptômes. Bien qu'elle puisse survenir à tout âge, la MII apparaît habituellement dans l'adolescence ou au début de la vie adulte. Elle dure pendant toute la vie. Les médicaments et les interventions chirurgicales permettent à la plupart des personnes atteintes d'une MII d'avoir une vie pleine et productive. Mais à l'heure actuelle, il n'existe pas de remède contre les MII.

Crohn et Colite Canada (CCC) s'est fixé un double objectif. D'abord, de recueillir des fonds pour soutenir la recherche car elle croit qu'on trouvera le remède contre les MII. Ensuite, de fournir de l'information sur ces maladies à toutes les personnes atteintes d'une MII, à leurs familles et au grand public.

Le Canada est l'un des pays où la fréquence des MII est la plus élevée dans le monde. Le nombre de personnes touchées par ces maladies augmente rapidement. Les MII représentent un fardeau pour le système de santé et l'économie du Canada et ce fardeau ne cessera de s'alourdir. Il est important de comprendre la nature des MII et leurs répercussions sur la société canadienne pour prévoir avec justesse les dépenses de soins de santé, alléger le fardeau imposé aux patients et à leurs familles et améliorer la qualité de vie des personnes touchées par les MII. Au Canada, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse sont

peu connues du public. La sensibilisation est essentielle pour combattre les stigmates sociaux et aider les personnes touchées à accroître le plus possible leur qualité de vie. En faisant mieux comprendre les MII au public, on pourra aussi recueillir des fonds pour soutenir la recherche, trouver de meilleurs traitements et enfin guérir ces maladies.

Pour réaliser sa vision, CCC s'est associée au Canadian Gastro-Intestinal Epidemiology Consortium (CanGIEC), réseau national de chercheurs et de cliniciens spécialisés en épidémiologie qui évaluent le fardeau que les MII imposent au système de santé. Le CanGIEC s'est fixé comme principal objectif d'évaluer ce fardeau, de fournir des preuves de facteurs de risque environnementaux et d'améliorer la prise en charge des personnes vivant avec une MII par le système canadien de soins de santé et les autres systèmes dans le monde (consulter le site Web du consortium [www.CanGIEC.ca](http://www.CanGIEC.ca)). Le consortium et les cliniciens et chercheurs partenaires ont soumis le présent rapport à Crohn et Colite Canada; celui-ci contient des recommandations en vue d'alléger le fardeau que représentent les MII au Canada, de proposer des orientations futures pour les activités de sensibilisation, de cerner les aspects sur lesquels les dépenses de recherche devraient être consacrées et de combler les lacunes de connaissances cliniques observées, dans les systèmes de soins de santé et en recherche épidémiologique. Il vise à montrer au grand public, aux personnes atteintes d'une MII et aux intervenants l'incidence globale des MII au Canada en 2018.



## 1.1 Objectif

Le présent rapport vise à transmettre de l'information sur les MII qui est pertinente pour le Canada et que le grand public peut comprendre. Tout le long de sa préparation, nous avons cherché à faire mieux comprendre les MII au Canada pour faire naître de nouvelles occasions de recherche et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'une MII. Le présent rapport vise à mettre à jour et à enrichir le rapport commandé par CCC de 2012, intitulé *L'Impact des maladies inflammatoires de l'intestin au Canada : rapport final et recommandations de 2012*.

Voici les diverses parties du présent rapport :

- Renseignements de base sur les MII
- Fréquence des MII (nombre de cas au Canada)
- Préviation de fréquence de MII
- Coûts des MII pour le système de soins de santé, les personnes et la société
- Populations particulières touchées par le MII (enfants et personnes âgées)
- Coûts non financiers des MII (répercussions sur la qualité de vie)
- Orientations des stratégies à venir

## 1.2 Méthodologie

### 1.2.1 Aperçu général

Le contenu de la présente publication s'appuie sur les travaux de recherche scientifique de grande qualité sur les MII qui ont été effectués jusqu'ici au Canada, et dont la plupart ont été subventionnés par CCC) et visaient à formuler des recommandations à CCC et aux partenaires. Il donne un aperçu général des répercussions des MII au Canada.



Pour effectuer la présente revue, on a formé un comité de direction composé d'universitaires spécialisés en gastro-entérologie et en recherche dans le domaine de la santé. Ce comité de direction a choisi et établi le contenu et fourni des conseils aux chercheurs. Le rapport a été rédigé par un comité de travail.

### 1.2.2 Comité de direction

#### Composition du comité de direction

- Gastro-entérologues
  - Gilaad Kaplan, M.D., M.S.P., FRCPC, Université de Calgary (coprésident)
  - Eric Benchimol, M.D., Ph.D., FRCPC, Université d'Ottawa (coprésident)
  - Charles Bernstein, M.D., FRCPC, Université du Manitoba
  - Sanjay Murthy, M.D., M.Sc., FRCPC, Université d'Ottawa
  - Geoffrey Nguyen, M.D., Ph.D., FRCPC, Université de Toronto
  - Alain Bitton, M.D., FRCPC, Université McGill
- Personnel du CCC
  - Kate Lee, Ph.D., MBA, vice-présidente de programmes de recherche et de programmes pour les patients
  - Jane Cooke-Lauder, M.B.A., DM, CMC, conseillère, Bataleur Enterprises Inc.
- Personnel du CanGIEC
  - Shabnaz Siddiq, M.Sc., coordonnatrice de projets
  - Joseph Windsor, Ph.D., rédacteur en chef
  - Fox Underwood, M.Sc., réviseur

Le comité de direction a été chargé de trouver des sources documentaires pertinentes, de créer les groupes de travail, de réviser et d'approuver le rapport.



### 1.2.3 Comité de travail

Le comité de travail a été divisé en groupes correspondant aux diverses parties du présent rapport. La production de chaque partie du rapport a été confiée à un ou à plusieurs membres du comité de direction qui ont fourni des conseils. Les parties ont été rédigées par les membres suivants :

- Partie 3 : Épidémiologie
  - o Eric Benchimol, M.D., Ph.D., FRCPC, Université d'Ottawa (coprésident)
  - o Charles Bernstein, M.D., FRCPC, Université du Manitoba
  - o Alain Bitton, M.D., FRCPC, Université McGill (comité de direction)
  - o Stephanie Coward, candidate au doctorat, Université de Calgary
  - o Gilaad Kaplan, M.D., M.S.P., FRCPC, Université de Calgary
- Partie 4 : Coûts directs et utilisation des services de santé
  - o Eric Benchimol, M.D., Ph.D., FRCPC, Université d'Ottawa
  - o Ellen Kuenzig, Ph.D., Université d'Ottawa
  - o Lawrence Lee, M.D., Ph.D., FRCSC, Université McGill
  - o Sanjay Murthy, M.D., M.Sc., FRCPC, Université d'Ottawa
  - o Geoffrey Nguyen, M.D., Ph.D., FRCPC, Université de Toronto
  - o Harminder Singh, M.D., M.S.P., FRCPC, Université du Manitoba
  - o Laura Targownik, M.D., M.Sc., FRCPC, Université du Manitoba
- Partie 5 : Coûts indirects des MII
  - o Wael El-Matary, M.D., M.Sc., FRCPC, Université du Manitoba
  - o Ellen Kuenzig, Ph.D., Université d'Ottawa
  - o Lawrence Lee, M.D., Ph.D., FRCSC, Université McGill
  - o Sanjay Murthy, M.D., M.Sc., FRCPC, Université d'Ottawa
  - o Adam Weizman, M.D., M.Sc., FRCPC, Université de Toronto
- Partie 6 : Qualité de vie chez les patients atteints d'une MII
  - o Jennifer Jones, M.D., M.Sc., FRCPC, Université Dalhousie
  - o Geoffrey Nguyen, M.D., Ph.D., FRCPC, Université de Toronto
  - o Anthony Otley, M.D., M.Sc., FRCPC, Université Dalhousie
- Partie 7 : Populations particulières : enfants atteints d'une MII
  - o Eric Benchimol, M.D., Ph.D., FRCPC, Université d'Ottawa (Comité de direction)
  - o Matthew Carroll, B.A. médecine (avec mention), M.A. sciences humaines, FRACP, Université de l'Alberta
  - o Anne Griffiths, M.D., FRCPC, Université de Toronto
  - o Ellen Kuenzig, Ph.D., Université d'Ottawa
  - o David Mack, M.D., FRCPC, Université d'Ottawa
  - o Anthony Otley, M.D., M.Sc., FRCPC, Université Dalhousie

- Partie 8 : Populations particulières : les MII chez les personnes âgées
  - o Geoffrey Nguyen, M.D., Ph.D., FRCPC, Université de Toronto
  - o Harminder Singh, M.D., M.P.H., FRCPC, Université du Manitoba
  - o Laura Targownik, M.D., M.Sc., FRCPC, Université du Manitoba
  
- Partie 9 : Manifestations extra-intestinales
  - o Charles Bernstein, M.D., FRCPC, Université du Manitoba
  - o Gilaad Kaplan, M.D., M.P.H., FRCPC, Université de Calgary
  
- Partie 10 : Tour d’horizon de la recherche sur les MII au Canada
  - o Keeley Rose, directrice de projets, Instituts de recherche en santé du Canada, Institut de la nutrition, du métabolisme et du diabète
  - o Philip Sherman, M.D., Ph.D., FRCPC, Instituts de recherche en santé du Canada, Institut de la nutrition, du métabolisme et du diabète
  - o Jane Cooke-Lauder, M.B.A., DM, CMC, Bataleur Enterprises
  - o Mina Mawani, présidente et chef de la direction, Crohn et Colite Canada
  - o Eric Benchimol, M.D., Ph.D., FRCPC, Université d’Ottawa
  - o Gilaad Kaplan, M.D., M.P.H., FRCPC, Université de Calgary
  - o Kate Lee, Ph.D., M.B.A., Crohn et Colite Canada (Comité de direction)

Le comité de travail a été chargé de chercher des sources documentaires pertinentes, de rédiger les parties du rapport et de formuler des commentaires sur la version finale du rapport.

#### 1.2.4 Aperçu

Partie 2 : Renseignements de base sur la maladie  
Information générale sur la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Présentation des symptômes suivis des options thérapeutiques recommandées à l'heure actuelle (médicaments et interventions chirurgicales).

#### Partie 3 : Épidémiologie

L'épidémiologie est la science qui étudie les formes d'une maladie et son mode d'apparition. Cette partie fournit des renseignements sur le nombre actuel de Canadiens atteints de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse. Parmi les autres aspects de l'épidémiologie abordés dans le présent rapport, mentionnons les facteurs associés à la contraction de la maladie, la fréquence des nouveaux cas de maladie, l'âge des personnes atteintes d'une MII, la mortalité associée aux MII et la comparaison entre des données statistiques canadiennes et des données statistiques provenant d'autres régions géographiques.

#### Partie 4 : Coûts directs

Les coûts directs sont les coûts assumés par tous les systèmes de soins de santé canadiens : médicaments, hospitalisations, interventions chirurgicales, consultations médicales, consultations dans une salle des urgences, consultations de professionnels de la santé, tests en laboratoire, etc. On calcule les coûts totaux assumés par le Canada en multipliant le coût des services utilisés par personne par le nombre total de personnes atteintes de la maladie.

#### Partie 5 : Coûts indirects

Les coûts indirects sont les coûts assumés par les personnes et la société, à l'exception des coûts qu'assument les systèmes de soins de santé. Les personnes assument les coûts des médicaments sans ordonnance, le coût des déplacements pour les visites médicales, le coût des soins et des services d'aide à domicile. La société assume les coûts de l'absence du travail, de la perte de productivité reliée à l'invalidité à court et à long terme, à la baisse de participation au marché du travail et aux décès prématurés. Les absences du travail surviennent chez les personnes atteintes d'une MII ou les soignants des personnes atteintes d'une MII (comme un parent) qui nécessitent des congés pour diverses raisons reliées à la maladie (p. ex. : poussées de la maladie ou consultations médicales). Les coûts totaux assumés par le Canada correspondent à la multiplication du coût des services utilisés par personne par le nombre total de personnes atteintes par la maladie.

#### Partie 6 : Qualité de vie

La MII a de graves répercussions sur la qualité de vie. Elle cause un lourd fardeau personnel, émotionnel et social. Les répercussions de la MII sur la qualité de vie sont difficiles à évaluer du point de vue des coûts. Cependant elles causent un lourd fardeau au patient et aux aides-soignants. Les données sur la qualité de vie des personnes atteintes d'une MII sont examinées sans que cela ne permette d'établir un coût précis.

#### Partie 7 : Les soins aux enfants

Les enfants constituent l'une des sous-populations canadiennes touchées qui connaît la plus forte croissance de MII. La MII ne touche pas les enfants de la même façon que les adultes. Certains facteurs de risque sont liés aux médicaments particuliers administrés aux enfants malades. Les complications de la maladie sont différentes chez les enfants. En raison de l'âge d'apparition de la maladie, les enfants vivent plus longtemps que les personnes chez qui la maladie est apparue à l'âge adulte ou avancé. Par conséquent, les enfants nécessitent des solutions thérapeutiques différentes. Le bien-être psychologique des enfants malades et celui de leurs familles est au cœur de la présente discussion. La nécessité d'essais cliniques de nouveaux traitements spécifiques aux enfants est soulignée.

#### Partie 8 : Personnes âgées atteintes d'une MII

La prise en charge des personnes âgées (habituellement de 65 ans et plus) atteintes d'une MII constitue un défi particulier. Comme il n'y a aucun remède connu pour traiter les MII, les patients chez lesquels la maladie est diagnostiquée en bas âge vivent avec la maladie jusqu'à un âge avancé. Le nombre de personnes âgées atteintes d'une MII s'accroît à un rythme important au Canada. Les risques associés aux chirurgies nécessitées par une MII et les complications d'autres maladies associées à l'âge et aux médicaments compliquent davantage la recherche de solutions thérapeutiques et peut faire augmenter la fréquence d'utilisation des soins de santé. Les systèmes de soins de santé canadiens doivent se préparer à une hausse de la fréquence d'utilisation des soins par les personnes âgées atteintes d'une MII et les fournisseurs de soins de santé doivent se préparer à travailler en équipes multidisciplinaires avec d'autres spécialistes.

#### Partie 9 : Manifestations extra-intestinales

Les manifestations extra-intestinales imposent un lourd fardeau chez les personnes atteintes d'une MII. Les plus fréquentes sont les affections chroniques d'origine immunitaire comme l'érythème noueux, la spondylite ankylosante et la cholangite sclérosante primitive. Les personnes atteintes d'une MII ont un risque accru de complications touchant d'autres organes : ostéoporose, thrombo-embolie veineuse et maladie cardiovasculaire. Par ailleurs, les personnes atteintes d'une MII ont un risque accru de cancer comme le cancer du côlon. Par conséquent, les patients et les fournisseurs de soins doivent faire preuve de vigilance et surveiller l'apparition de manifestations extra-intestinales et la survenue des complications de la MII.

#### Partie 10 : Tour d'horizon de la recherche

Le Canada est l'un des pays où le financement par habitant de la recherche sur les MII est le plus élevé au monde. Le financement permet de soutenir tous les piliers de la recherche à partir de la recherche fondamentale jusqu'à la recherche clinique en passant par les services de santé et la recherche sur la santé de la population. Les sources de financement de la recherche sur les MII au Canada sont nombreuses. Citons entre autres les Instituts de recherche sur la santé du Canada, Crohn et Colite Canada et Génome Canada.

### 1.2.5 Méthodologie

Chaque partie du présent rapport a été rédigée à l'aide des données les plus récentes et pertinentes recueillies au cours d'un examen exhaustif de la littérature. Lorsque cela a été possible, les données et les travaux de recherche provenant du Canada ont été utilisés. Les publications scientifiques ont été la source de données la plus importante. Les recherches dans la documentation scientifique ont été effectuées à l'aide de mots-clés comme MII, maladie de Crohn et colite ulcéreuse, coût, qualité de vie, épidémiologie. Au besoin, on a complété la documentation publiée par l'expertise et les travaux de recherche non publiés réalisés par les membres du Comité de direction et du Comité de travail. Le présent rapport étant un prolongement de celui de 2012, on s'est servi de la documentation scientifique produite depuis 2012. Parmi les plus récentes études citées, certaines (au moment de la rédaction) n'étaient publiées que sous forme de résumés ou d'exposés présentés à l'occasion de conférences médicales ou scientifiques tenues à l'échelle nationale ou internationale. Par conséquent, certaines conclusions de ces études pourraient être différentes dans les versions finales parues dans les revues scientifiques. Aucun énoncé dans le présent rapport ne s'appuie sur des données découlant d'une seule étude. Par conséquent, il est peu probable qu'en raison d'une mise à jour des données découlant des résultats des études citées dans ce document, il y ait une modification des résultats exposés dans le présent rapport.

D'autres sources de données ont été utilisées selon leur pertinence. À titre d'exemple, les données de Statistique Canada ont servi à évaluer la population canadienne globale pendant les périodes d'étude.

De solides et robustes travaux de recherche ont été effectués en épidémiologie, sur l'utilisation de ressources en santé, la productivité, les coûts pour le patient et la qualité de vie. Les chercheurs du CanGIEC ont réalisé la plupart de ces travaux. Il a parfois été nécessaire de consulter des travaux de recherche effectués à l'étranger pour compléter les données découlant de travaux réalisés à l'échelle locale.

### 1.2.6 Analyse

Les données provenant de diverses sources ont été réunies et converties sous la forme d'un tableau montrant le fardeau imposé par la maladie. Il a fallu dans un premier temps repérer les meilleures estimations possibles pour certains facteurs importants : nombre actuel de personnes atteintes d'une MII au Canada; coût moyen par personne des médicaments et des hospitalisations; coût moyen par personne de la perte de productivité. Si une source d'information particulièrement probante a été établie, elle a servi à produire la meilleure des estimations. À titre d'exemple, une étude marquante parue dans la revue *The Lancet* (2017) résume des études sur le nombre de Canadiens vivant avec une MII<sup>1</sup>. Cette étude a été la principale source de données pour l'étude épidémiologique des MII (consulter la partie 3 : épidémiologie). Par ailleurs, lorsque des données ont été regroupées et présentées dans des méta-analyses ou des modèles de prévision, ces données ont servi à présenter des estimations nationales ou internationales. En présence de variation des données parmi les diverses sources, les plages de données disponibles ont été rapportées. Deuxièmement, il a été nécessaire de relier des coûts à la quantité de ressources consacrées à la prise en charge et au traitement des MII. À titre d'exemple, certaines études visaient à connaître le nombre d'hospitalisations ou la perte moyenne de productivité par personne. On a multiplié ce chiffre par le nombre total de personnes atteintes de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse en 2018 pour connaître la quantité totale de ressources utilisées. On a ensuite établi les coûts de chaque élément, comme le coût d'une hospitalisation ou d'une consultation médicale, ou le taux de rémunération. Ces coûts ont été établis à l'aide de données tirées de sources publiques. Les coûts des

ressources médicales ont été établis à partir de données fournies principalement par le système de soins de santé ontarien. Le coût des pertes de productivité a été évalué à l'aide du salaire moyen au Canada indiqué par Statistique Canada.

## Référence

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769-2778.





CONTEXTE

## 2.0 Contexte

### 2.1 Maladies inflammatoires de l'intestin

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) regroupent des affections pouvant causer l'inflammation et l'ulcération de l'intestin. Les principales formes de MII sont la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Parce que les symptômes de la maladie de Crohn et ceux de la colite ulcéreuse se ressemblent, il est parfois difficile d'établir un diagnostic définitif. En fait, environ 10 % des cas de colite ne peuvent être définis comme une colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn, et sont donc qualifiées comme des colites de type MII non classifiées<sup>1</sup>.

La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse se caractérisent par une réaction anormale du système immunitaire. Le système immunitaire a comme fonction de protéger le corps des infections. Chez les personnes atteintes de MII il ne réagit pas correctement. Pour des raisons inconnues, le système immunitaire considère par erreur les microbes - notamment les bactéries qui se trouvent normalement dans l'intestin - comme des corps étrangers ou des substances envahissantes, et les attaque. Dans le cadre de ce processus le corps achemine des globules blancs dans la paroi de l'intestin où elles produisent une inflammation chronique. Ces globules produisent alors des produits nocifs qui entraînent ultimement les ulcérations et les lésions intestinales. Lorsque cela se produit, le patient subit les symptômes des MII<sup>2</sup>.

Il n'y a actuellement aucun remède pour la maladie de Crohn. Les traitements se concentrent sur le maintien de la rémission et l'atteinte d'une qualité de vie normale. L'approche concernant la colite ulcéreuse est similaire, quoique celle-ci puisse techniquement être guérie grâce à l'ablation chirurgicale du gros intestin. Cette option chirurgicale est toutefois réservée aux cas où les traitements médicaux échouent<sup>3,4</sup>.

Si la maladie de Crohn touche le plus souvent l'iléon situé dans la partie inférieure du petit intestin et le côlon au début du gros intestin, il peut aussi toucher toute autre portion du tractus gastrointestinal (GI). Dans le cas de la colite ulcéreuse, la seule partie du tractus GI touchée est le côlon (ou, dans une moindre mesure, l'estomac). Dans les cas de maladie de Crohn, l'inflammation peut se propager à toute l'épaisseur de la paroi intestinale. Cela peut entraîner des ulcères profonds qui perforent complètement la paroi de l'intestin. Ces ulcères peuvent causer des complications comme des abcès dans l'abdomen, ou peuvent entraîner le développement de connexions (fistules) entre l'intestin et d'autres organes (par exemple, des fistules peuvent se former entre le petit intestin et la vessie, ce qui entraîne souvent des infections urinaires récurrentes). La maladie de Crohn est souvent discontinue, avec des sections d'intestin malade entre d'autres sections d'intestin en santé. En revanche, la colite ulcéreuse ne touche que les couches superficielles du côlon (la muqueuse), selon une répartition plus uniforme et continue, à partir de l'anus. Les différences entre la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse ont été résumées par des organismes de santé<sup>5-7</sup> et dans la littérature<sup>8</sup>, ainsi qu'au Tableau 2-1.

Les patients atteints d'une MII peuvent avoir des symptômes tels que des douleurs abdominales, des saignements rectaux, de la fatigue, des vomissements, de la diarrhée, des démangeaisons ou de l'irritation autour de l'anus, des flatulences et des ballonnements. La perte de poids et l'anémie représentent aussi des problèmes significatifs. De plus, les complications associées aux MII peuvent avoir un effet sur les os (entraînant un risque de développer l'ostéoporose plus élevé), le foie, la peau, les yeux, la taille et le poids, ainsi que la santé mentale des patients (entraînant la dépression ou l'anxiété)<sup>9</sup>.

## Tableau 2-1 :

Comparaisons des caractéristiques de la maladie de Crohn et de celles de la colite ulcéreuse.

	Maladie de Crohn	Colite ulcéreuse
Occurrence	Plus présente chez les femmes que chez les hommes Tous les âges, apparaît le plus souvent entre 15 et 35 ans	Touche autant les hommes que les femmes Tous les âges, apparaît le plus souvent entre 15 et 45 ans
Symptômes	Diarrhée, fièvre, lésions dans la bouche et autour de l'anus, douleurs et crampes abdominales, anémie, fatigue, perte d'appétit, perte de poids	Diarrhée sanguinolente, fièvre légère, douleurs et crampes abdominales, anémie, fatigue, perte d'appétit, perte de poids
L'iléon terminal est touché	Souvent	Jamais
Le côlon est touché	Souvent	Toujours
Le rectum est touché	Souvent	Toujours
Maladie péri-anale	Souvent	Jamais
Distribution de la maladie	Zones d'inflammation éparées	Zone d'inflammation continue qui peut devenir éparse une fois traitée
Observations endoscopiques	Ulcères profonds et serpigneux	Ulcération diffuse
Profondeur de l'inflammation	Peut-être transmurale et s'étendre à toute l'épaisseur de la paroi d'un organe ou d'une cavité, en profondeur dans les tissus	Superficielle, mucosale
Fistules entre des organes	Souvent	Jamais
Sténose	Souvent	Jamais
Granulome à la biopsie	Souvent	Jamais
Effet de la chirurgie	Revient souvent à la suite de la résection des parties touchées Probabilité réduite de grossesse	Habituellement traitée par la résection du côlon (colectomie) Probabilité réduite de grossesse après la création d'un réservoir iléo-anal
Options de traitement	Traitement pharmacologique (corticostéroïdes, modificateurs de la réponse immunitaire, thérapies biologiques) Alimentation avec préparation exclusive pour les enfants Chirurgie (réparation des fistules, élimination d'obstruction, résection et anastomose)	Traitement pharmacologique (5-aminosalicylates, sulfasalazine, corticostéroïdes, modificateurs de la réponse immunitaire, thérapies biologiques) Chirurgie (résection du rectum/côlon) avec création d'un réservoir interne (réservoir iléo-anal)
Remède	Aucun remède n'existe Un traitement d'entretien est utilisé pour réduire le risque de rechute	Grâce à une colectomie seulement Un traitement d'entretien est utilisé pour réduire le risque de rechute
Complications au niveau de l'intestin	Blocage intestinal causé par l'enflure ou la formation de tissus cicatriciels Abscess, lésions ou fistules Malnutrition Cancer du côlon	Saignement provenant des ulcérations Perforation (rupture) de l'intestin Malnutrition Cancer du côlon
Manifestations extra-intestinales	Ostéoporose Inflammation hépatique (cholangite sclérosante primitive) Caillots sanguins Douleur et inflammation au niveau des articulations (arthrite) Retard de croissance (chez les enfants) Maladie mentale	Inflammation hépatique (cholangite sclérosante primitive) Caillots sanguins Inflammation des yeux (iritis) Douleur et inflammation au niveau des articulations (arthrite) Maladie mentale
Tabagisme	Les fumeurs sont plus à risque de contracter la maladie	Les anciens fumeurs sont plus à risque de contracter la maladie
Risque de mortalité	Risque accru de cancer colorectal et de mortalité globale Risque accru de lymphome et de cancer de la peau (en raison des traitements)	Risque accru de cancer colorectal Changement incertain du risque de mortalité Risque accru de lymphome et de cancer de la peau (en raison des traitements)

Les MII sont des maladies chroniques, qui se déclenchent chez des personnes autrement actives et en santé, vers la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte. De plus en plus, elles sont aussi diagnostiquées chez les enfants. Les MII peuvent grandement nuire à la qualité de vie des patients, de leur(s) soignant(e)(s) et de leur famille, au sein de leur milieu de travail et de leur communauté. Elles peuvent avoir des répercussions sur leurs choix de carrière, entraîner une réduction des heures de travail, avoir des effets sur les décisions relatives à la planification familiale, mais aussi entraîner une disparité des revenus et la dépression. Les MII peuvent aussi compliquer les modalités de voyage et de travail en raison du besoin soudain et potentiellement urgent d'avoir accès à une toilette<sup>10</sup>.

Habituellement, les personnes atteintes de MII peuvent mener des vies normales la majorité du temps, mais avoir besoin de médicaments en continu et vivre des poussées occasionnelles pouvant exiger une chirurgie. L'imprévisibilité des symptômes et la perspective d'une éventuelle chirurgie sont un fardeau au quotidien. Ce fardeau est exacerbé par le fait que, en raison de la nature intime des symptômes, le/la patient(e) peut ressentir une certaine honte en lien avec la maladie, face à sa famille, ses ami(e)s ou ses collègues de travail.

## *2.2 Maladie de Crohn*

Comme il a été mentionné plus haut, la maladie de Crohn est une maladie chronique qui cause l'inflammation de l'une ou l'autre portion du tractus gastro-intestinal comprise entre la bouche et l'anus, bien qu'elle touche le plus souvent l'intestin grêle et/ou le côlon. Les symptômes et complications de la maladie de Crohn varient en fonction de la portion du tractus intestinal qui est enflammé. La maladie de Crohn est considérée légère, modérée ou grave selon l'âge au diagnostic, le site de la maladie et le comportement de celle-ci (c.-à-d., si elle est pénétrante, sténosante, les deux ou aucune des deux)<sup>10,11</sup>.

### 2.2.1 Symptômes

La diarrhée persistante (selles molles, aqueuses ou fréquentes), les crampes, les douleurs abdominales, la fièvre et, parfois, les saignements rectaux sont les symptômes distinctifs de la maladie de Crohn, mais ils varient d'une personne à l'autre et peuvent changer au fil du temps. La perte d'appétit et une perte de poids subséquente peuvent aussi se produire. En revanche, la maladie ne se limite pas toujours au tractus GI. Les personnes touchées peuvent ressentir des symptômes à l'extérieur de l'intestin, pouvant affecter les articulations, les os, les yeux, la peau et le foie. La fatigue est un autre symptôme dont les personnes atteintes se plaignent souvent. Les enfants qui ont la maladie de Crohn peuvent aussi souffrir d'ostéoporose et peuvent ne pas se développer ou grandir correctement<sup>12</sup>.

Certains patients peuvent développer des déchirures (fissures) des parois de l'anus, ce qui peut causer des douleurs et des saignements, tout particulièrement pendant l'évacuation des selles. L'inflammation peut aussi entraîner le développement d'une fistule. Une fistule est un tunnel qui mène d'une boucle de l'intestin à une autre, ou qui relie l'intestin à la vessie, au vagin ou à la peau. Les fistules se développent le plus souvent autour de la région anale. Si cette complication survient, le/la patient(e) peut se retrouver avec un écoulement de mucus, de pus ou de selles par cette ouverture.

Les symptômes peuvent être de légers à graves. Parce que la maladie de Crohn est une maladie chronique mais changeante, les patients traverseront des périodes lors desquelles la maladie s'exacerbe, est active et cause des symptômes. Ces épisodes sont suivis de périodes de rémission — périodes au cours desquelles les symptômes disparaissent et diminuent, et qui sont caractérisées par un bon état de santé. Règle générale, les personnes vivant avec la maladie de Crohn ont des vies bien remplies, actives et productives<sup>8</sup>.

### 2.2.2 Options de traitement

Puisqu'il n'existe pas encore de remède à la maladie de Crohn, l'objectif à court terme du traitement médical est de réduire les symptômes ou de les contrôler en supprimant la réaction inflammatoire afin d'induire une rémission. La rémission permet la guérison de l'intestin endommagé et peut normaliser la qualité de vie. À moyen terme, les cliniciens croient maintenant qu'il est important d'obtenir la guérison de la muqueuse, que l'on définit comme étant une guérison complète des ulcères ou de l'inflammation de l'intestin. L'objectif à long terme est de maintenir la rémission et la guérison, de réduire la fréquence des poussées de la maladie et de prévenir les complications<sup>13</sup>.

Au Canada, les personnes atteintes de la maladie de Crohn sont traitées grâce à différentes approches, selon les caractéristiques de leur maladie. L'approche traditionnelle consiste à traiter les patients à l'aide de corticostéroïdes pendant les périodes d'exacerbation de la maladie, afin de réduire les symptômes et d'entraîner une rémission. Ces médicaments ne sont pas prescrits à long terme en raison de leurs effets secondaires et de leur faible efficacité dans le maintien de la rémission. Pour le contrôle de longue durée, un traitement à base de modificateurs de la réponse immunitaire ou biologique est habituellement initié. Si la rémission n'a pas été obtenue grâce au traitement par modificateurs de la réponse immunitaire, des traitements biologiques sont adoptés<sup>14</sup>. Dans certains cas, les traitements biologiques peuvent être commencés tôt, même avant la prise de stéroïdes ou de modificateurs de la réponse immunitaire. Les patients atteints d'une forme fistulisante ou sévère de la maladie ou chez qui les stéroïdes ou les modificateurs de la réponse immunitaire sont contre-indiqués pourraient commencer le traitement biologique au moment du diagnostic ou très tôt dans l'évolution de la maladie. Parmi les contre-indications aux

stéroïdes et aux modificateurs de la réponse immunitaire, nommons : retard de croissance (chez les enfants), ostéoporose, maladie mentale, hépatite, allergie ou dépistage génétique qui démontre que le patient ne peut métaboliser un modificateur de la réponse immunitaire. Les meilleures pratiques concernant l'utilisation des traitements biologiques continuent d'être définies, et il pourrait exister une vaste gamme de modes de pratiques actuels. Plusieurs chercheurs et cliniciens croient maintenant qu'il est utile, chez des patients sélectionnés, de faire l'essai de traitements biologiques très tôt, puisque ceux-ci peuvent s'avérer très efficaces et pourraient changer l'évolution de la maladie en réduisant les dommages à l'intestin et éventuellement le besoin de chirurgie. Des chercheurs réalisent actuellement des essais pour les aider à comprendre qui devrait commencer un traitement biologique tôt et qui pourrait mieux réagir aux modificateurs de la réponse immunitaire<sup>15</sup>.

Plusieurs types de traitements sont utilisés de nos jours pour traiter la maladie de Crohn, notamment :

- Corticostéroïdes : la prednisone et le budésotide, parmi d'autres stéroïdes, sont offerts pour administration par voie orale et rectale. De son côté, la méthylprednisolone peut être administrée par voie intraveineuse (VI). Ces médicaments suppriment le système immunitaire de manière non spécifique et sont utilisés pour traiter la maladie de Crohn modérée à sévère, dans sa forme active. Il s'agit d'agents très efficaces, mais qui peuvent être associés à des effets secondaires importants, à court et à long terme. Ils ne devraient pas être utilisés comme médicament d'entretien<sup>16</sup>.
- Alimentation entérale exclusive : N'étant pas un médicament, ce traitement touche les patients atteints d'une forme légère à modérée de maladie de Crohn et prévoit une alimentation liquide seulement, qui évite tout aliment solide, pendant 6 à 12 semaines. Parfois, les patients demandent la pose d'un tube allant du nez à l'estomac (tube nasogastrique) pour administrer la formule pendant la nuit ou à d'autres moments. Il a été constaté que ce traitement réduisait efficacement l'inflammation de l'intestin et entraînait une rémission à court terme. Les médicaments sont alors utilisés pour maintenir la rémission. Ce traitement évite l'utilisation de corticostéroïdes chez certains patients. L'alimentation entérale exclusive est habituellement utilisés chez les enfants atteints de la maladie de Crohn<sup>17</sup>.
- Modificateurs de la réponse immunitaire : parfois appelés immunomodulateurs, les médicaments comme l'azathioprine, la 6-mercaptopurine (6-MP), le méthotrexate et la cyclosporine sont utilisés pour aider à réduire la dépendance aux corticostéroïdes et peut contribuer à maintenir la rémission de la maladie<sup>18</sup>.

- Antibiotiques : le métronidazole et la ciprofloxacine sont utilisés pour traiter les fistules anales, les abcès et d'autres infections<sup>19</sup>.
- Acide 5-aminosalicylique (5-ASA) : Cette catégorie d'anti-inflammatoires comprend la sulfasalazine et des formulations orales et rectales de mésalamine et de 5-ASA. Ces médicaments sont habituellement utilisés pour traiter les symptômes légers de la proctocolite. Ils sont moins efficaces dans le traitement de la maladie de Crohn<sup>20</sup>.
- Les traitements biologiques sont des anticorps qui ciblent des protéines spécifiques du système immunitaire :
  - o Agents biologiques anti-TNF : l'infliximab et l'adalimumab sont actuellement approuvés au Canada pour les formes actives modérées à sévères de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse. Administrés par perfusion ou par injection, ces médicaments sont produits par des cellules vivantes, ce qui explique qu'ils soient qualifiés de « biologiques ». Ils agissent en bloquant la production, par le système immunitaire, de facteur de nécrose des tumeurs alpha (TNF alpha), une cytokine qui intensifie l'inflammation. En plus de la version originale approuvée d'infliximab (Remicade<sup>MD</sup>), des produits biosimilaires à l'infliximab sont maintenant disponibles. Les produits biosimilaires sont de structure analogue aux produits originaux<sup>21</sup>.
  - o Quoique l'ustekinumab était auparavant utilisé dans le traitement du psoriasis, il est homologué pour utilisation dans les formes actives modérées à sévères de la maladie de Crohn. Il s'agit d'un anticorps qui agit contre d'autres substances anti-inflammatoires contenues dans le sang (IL-12 et IL-23) qui agit donc en prenant une voie différente de celle empruntée par les agents biologiques anti-TNF<sup>22</sup>.
  - o Le védolizumab est un agent biologique homologué pour utilisation dans les cas modérés à sévères de colite ulcéreuse et de maladie de Crohn. Le védolizumab bloque les molécules d'adhésion cellulaire  $\alpha$ -4- $\beta$ -7 dans l'estomac, ce qui aide les globules blancs à passer des vaisseaux sanguins aux tissus de l'intestin. Puisque les globules blancs contribuent à stimuler l'inflammation, le fait de bloquer leur migration dans les tissus contribue à réduire l'inflammation. Le védolizumab est un agent sélectif de l'intestin, ce qui signifie que c'est un agent biologique qui bloque le transport des cellules immunitaires, principalement dans le tractus gastrointestinal<sup>23</sup>.

### 2.2.3 Chirurgie

Historiquement, deux tiers à trois quarts des patient(e)s atteints de la maladie de Crohn ont nécessité une intervention chirurgicale à un moment ou l'autre de leur vie, même si la chirurgie est une option moins envisagée grâce à la gestion médicale moderne<sup>24,25</sup>, le risque de chirurgie sur dix ans étant maintenant inférieur à 50 %<sup>26</sup>. La chirurgie devient nécessaire lorsque les médicaments sont inefficaces (maladie réfractaire au traitement) ou lorsque des complications se développent, par exemple des fistules, des abcès, une cicatrisation et un rétrécissement de l'intestin, ou encore une dysplasie (cellules précancéreuses) ou un cancer du côlon est détecté. Dans la plupart des cas, le segment malade de l'intestin et tout abcès connexe est réséqué. Les deux extrémités d'intestin en santé sont reliées, dans le cadre d'une intervention appelée anastomose. Si la résection et l'anastomose peuvent produire plusieurs années exemptes de symptômes, la maladie réapparaît souvent au site de l'anastomose ou près de celui-ci – c'est-à-dire le site où l'intestin a été relié.

Une iléostomie ou une colostomie peut être nécessaire, dépendant du site de l'intervention chirurgicale, lorsque cette dernière est réalisée, dans un cas de maladie de Crohn où il ne reste plus de portion d'intestin en santé à relier. Cela peut se produire chez les patients dont la maladie s'est développée au niveau du rectum et du côlon. Une fois la résection du côlon réalisée, le petit intestin est amené jusqu'à la peau de manière à ce que les déchets du corps puissent se déverser dans une poche fixée à l'abdomen. Les ostomies peuvent être permanentes ou temporaires, selon l'intervention chirurgicale pratiquée. L'objectif général de l'intervention chirurgicale, dans les cas de maladie de Crohn, est de préserver l'intestin, lorsque c'est possible, et de redonner à l'individu la meilleure qualité de vie possible<sup>27</sup>.

### 2.2.4 Complications

La complication la plus courante, dans les cas de maladie de Crohn, est le blocage de l'intestin en raison de l'enflure et de la formation de tissus cicatriciels. Cela survient habituellement à la suite d'épisodes d'inflammation et d'ulcération, ou encore après une guérison incomplète de l'intestin malgré le traitement. Le résultat est l'épaississement de la paroi de l'intestin et un rétrécissement important du transit intestinal. Parmi les symptômes de blocage intestinal, il y a la douleur accompagnée de crampes au niveau du milieu de l'abdomen, des vomissements ou un abdomen ballonné et distendu. Les médicaments peuvent soulager l'obstruction en réduisant l'inflammation, mais la chirurgie peut s'avérer nécessaire si l'obstruction est grave et ne réagit pas au traitement médical. Une intervention chirurgicale peut aussi être nécessaire si le blocage réapparaît fréquemment<sup>28</sup>.

Une autre complication qui survient chez les patient(e)s atteints de la maladie de Crohn est l'apparition d'ulcères dans le tractus intestinal qui pénètrent la paroi de l'intestin et se transforment en fistules. Les fistules touchent environ 30 % des personnes souffrant de la maladie de Crohn et s'infectent souvent. Les régions les plus souvent affectées par les fistules sont l'anus et le rectum. Si la fistule est petite, elle peut répondre à un traitement médical. Par contre, les grosses fistules, ou lorsqu'elles sont nombreuses, exigent souvent une intervention chirurgicale, tout particulièrement si elles sont accompagnées de fièvre, de douleurs abdominales ou de diarrhée sévère. Il arrive aussi qu'une fistule forme un abcès, une accumulation de pus, à proximité de l'intestin. Il s'agit d'une poche d'infection qui doit être drainée, que ce soit à l'aide d'un cathéter inséré par un(e) radiologue ou d'un drain spécial inséré chirurgicalement. En plus des fistules, des fentes ou des fissures peuvent aussi se développer au niveau de la paroi de la membrane muqueuse de l'anus<sup>29</sup>.



### 2.3 Colite ulcéreuse

Une autre complication couramment observée chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn prend la forme de carences nutritionnelles en protéines, calories et vitamines. Les carences nutritionnelles ne se développent habituellement pas à moins que la maladie soit étendue et établie depuis longtemps. La cicatrisation intestinale que cause une maladie étendue peut entraîner un apport nutritionnel insuffisant et une mauvaise absorption des nutriments, habituellement traités efficacement grâce à un traitement médical et/ou à la prise de suppléments nutritifs<sup>30</sup>. Un faible risque de développer un cancer du côlon ou de l'intestin grêle est aussi associé à la maladie de Crohn de longue date.

Certaines complications de la maladie de Crohn peuvent apparaître en tout temps, même au moment du diagnostic. Celles-ci comprennent un retard de croissance chez les enfants, l'ostéoporose, la maladie mentale (tout particulièrement l'anxiété et la dépression), la cardiopathie, l'accident vasculaire cérébral et la maladie hépatique (cholangite sclérosante primitive). Ces complications sont considérées comme des manifestations extra-intestinales des MII et l'on croit qu'elles sont causées par la dissémination de l'inflammation de l'intestin vers d'autres parties du corps, touchant d'autres tissus (comme les os, les muscles, le cerveau, le cœur et le foie). Le traitement efficace de la maladie de Crohn réduit habituellement, mais pas toujours, le risque de développer ces conditions<sup>31</sup>.

La colite ulcéreuse est une maladie chronique du côlon. Cette maladie se caractérise par l'inflammation et l'ulcération de la muqueuse du côlon, c'est-à-dire la membrane la plus profonde. Les ulcères se forment sur la surface de la membrane, saignent et produisent pus et mucus. Parce que l'inflammation entraîne la vidange fréquente du côlon, les symptômes sont habituellement la diarrhée (souvent sanguinolente) et des douleurs abdominales accompagnées de crampes. La plupart des patient(e)s ressentent souvent des besoins urgents d'aller à la selle, et une sensation d'effort à sec du rectum après la selle. Certain(e)s patient(e)s ressentiront de fausses envies et ne passeront que de petites quantités de sang et de mucus ou de gaz.

Les symptômes de colite ulcéreuse, ainsi que les complications possibles, varient en fonction de l'étendue de l'inflammation au niveau du rectum et du côlon. Le rectum est particulièrement touché, mais l'inflammation peut s'étendre jusqu'au côlon entier<sup>4</sup>.

### 2.3.1 Symptômes

Souvent, le premier symptôme de la colite ulcéreuse est un amollissement progressif des selles. Les selles sont habituellement sanguinolentes et peuvent être accompagnées de douleurs abdominales et de crampes, et d'une urgence sévère d'aller à la selle. Les épisodes de diarrhée peuvent débuter lentement ou très soudainement. La perte d'appétit, et la perte de poids et la fatigue qui s'ensuivent, sont fréquentes. Dans les cas de saignements graves, l'anémie peut aussi se développer. De plus, les patient(e)s atteints de colite ulcéreuse peuvent présenter des lésions cutanées, des douleurs articulaires, de l'inflammation au niveau des yeux et des troubles hépatiques. Les enfants atteints de colite ulcéreuse peuvent accuser un retard de croissance ou de développement causé par la malabsorption des nutriments qu'entraîne un intestin malade.

Environ la moitié de l'ensemble des patient(e)s atteints de colite ulcéreuse ont des symptômes relativement légers : selles plusieurs fois par jour (sanguinolentes ou non), un peu de douleur et de crampes abdominales, un sentiment constant d'avoir besoin de vider ses intestins et peu ou pas de fièvre. Les personnes gravement malades ont plus de six selles sanguinolentes par jour, et éprouvent de la fièvre et/ou de l'anémie. En règle générale, la sévérité des symptômes est en lien avec l'étendue du côlon touchée par la maladie. Les symptômes de colite ulcéreuse ont tendance à apparaître et disparaître, présentant des périodes de rémission relativement longues entre les poussées, pendant lesquelles les patient(e)s n'éprouvent aucun symptôme. Les périodes de rémission peuvent s'étendre sur plusieurs mois ou même des années, même si les symptômes reviennent éventuellement. L'évolution imprévisible de la colite ulcéreuse peut rendre l'évaluation par les médecins difficile, à savoir si un mode de traitement particulier a été ou non efficace<sup>32</sup>.

### 2.3.2 Options de traitement

Le traitement de la colite ulcéreuse implique la prise de médicaments qui inhibent l'inflammation anormale de la paroi du côlon et contrôlent donc les symptômes. Les options de traitement de la colite ulcéreuse sont semblables à celles de la maladie de Crohn, mais comportent tout de même quelques exceptions importantes. Les patient(e)s atteint(e)s de colite ulcéreuse légère sont principalement traités grâce à un traitement de 5-ASA et d'agents topiques (rectaux). Les patient(e)s souffrant d'inflammation modérée à sévère ont souvent besoin de prendre des corticostéroïdes pour contrôler l'exacerbation de la maladie. Des modificateurs de la réponse immunitaire (par ex., azathioprine ou 6-mercaptopurine) peuvent être utilisés pour remplacer les corticostéroïdes, une fois que les symptômes d'une poussée sont sous contrôle. En revanche, des agents biologiques sont souvent nécessaires pour contrôler une poussée de colite ulcéreuse. Les agents biologiques anti-TNF utilisés pour traiter la colite ulcéreuse sont notamment l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab. Le védolizumab est le nouveau traitement biologique approuvé pour le traitement de la colite ulcéreuse chez les patient(e)s qui n'obtiennent pas de rémission à l'aide du traitement conventionnel. Les patient(e)s hospitalisé(e)s pour une colite ulcéreuse sévère dont l'état ne s'améliore pas par la prise de corticostéroïdes se verront prescrire un traitement anti-TNF<sup>33</sup>.

### 2.3.3 Chirurgie

Il arrive que le traitement médical de la colite ulcéreuse ne soit pas complètement fructueux ou que des complications surviennent. Dans ces cas, la chirurgie peut être une option. Jusqu'à un cinquième des patient(e)s atteint(e)s de colite ulcéreuse doivent subir une colectomie dans les dix années suivant le diagnostic<sup>26</sup>. Cette intervention consiste une résection du côlon (colectomie). Contrairement à la maladie de Crohn qui peut réapparaître après une intervention chirurgicale, la colite ulcéreuse est essentiellement guérie une fois le côlon retiré.

Selon le nombre de facteurs présents, notamment l'étendue de la maladie, l'âge et l'état de santé global du/de la patient(e), une des deux approches chirurgicales peuvent être recommandées. La première option consiste en une résection complète du côlon et du rectum, et en la création d'une iléostomie ou d'une stomie externe (une ouverture dans l'abdomen par laquelle les déchets du corps se déversent dans une poche fixée à la peau avec un adhésif). La deuxième option est une intervention qui implique aussi la résection du côlon, mais qui évite l'iléostomie. En créant un réservoir interne (poche en J) à partir de l'intestin grêle et en le reliant au muscle du sphincter anal, le chirurgien peut préserver l'intégrité des intestins et éliminer le besoin, pour le patient, de devoir porter une stomie. Il arrive que cette intervention soit réalisée en deux ou trois étapes, et que l'iléostomie temporaire soit éventuellement refermée après la création du réservoir iléo-anal (ou poche en J). Les patient(e)s atteint(e)s de colite ulcéreuse qui ont une poche en J peuvent souffrir de pochite qui exige un traitement d'antibiotiques, et cinq pour cent recevront un diagnostic de maladie de Crohn après la création d'une telle poche<sup>34</sup>.

### 2.3.4 Complications

Les complications de la colite ulcéreuse comprennent des saignements abondants provenant des ulcérations profondes, la perforation de l'intestin ou simplement l'échec des traitements médicaux habituels pour obtenir une rémission.

Une autre complication possible est une distension abdominale grave. Une légère distension est normale chez les individus ne souffrant pas de maladies intestinales et est parfois plus courante chez les personnes atteintes de colite ulcéreuse. En revanche, si la distension est grave ou qu'elle apparaît soudainement, et si elle est associée à une colite ulcéreuse active, de la fièvre et de la constipation, le médecin pourrait soupçonner la présence d'un mégacôlon toxique : une rare évolution de la maladie qui est produite par l'inflammation sévère de toute l'épaisseur du côlon, avec affaiblissement et ballonnement de sa paroi. Le côlon dilaté est à risque d'éclatement, ce qui représente un état urgent pouvant menacer la vie. Le traitement a comme objectif de contrôler la réaction inflammatoire et de pallier la perte de fluides, de sels et de sang. En revanche, si l'amélioration n'est pas rapide, une intervention chirurgicale pour éviter l'éclatement de l'intestin pourrait être nécessaire.

Comme c'est le cas pour la maladie de Crohn, le risque de cancer colorectal est une complication potentielle d'une colite ulcéreuse mal contrôlée et de longue date. Les patient(e)s souffrant de colite ulcéreuse peuvent aussi subir les manifestations extra-intestinales que l'on retrouve chez les patient(e)s atteint(e)s de la maladie de Crohn, par exemple un risque accru de caillots sanguins, de cholangite sclérosante primitive, d'iritis et d'arthrite. Le retard de croissance n'est pas habituel chez les enfants atteints de colite ulcéreuse<sup>28</sup>.

## Références

1. Podolsky D. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002;347(6):417-429.
2. Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: Linking host genetics and the microbiome. *Gut.* 2013;62(10):1505-1510.
3. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet.* 2012;380(9853):1590-1605.
4. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389(10080):1756-1770.
5. Crohn's and Colitis Canada. 2018; <http://www.crohnsandcolitis.ca>. Accessed May 3, 2018.
6. Crohn's and Colitis Foundation of America. 2018; <http://www.crohnscolitisfoundation.org>. Accessed May 3, 2018.
7. National Institutes of Health information. 2018; [www.health.nih.gov](http://www.health.nih.gov). Accessed May 3, 2018.
8. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, et al. Crohn's disease. *Lancet.* 2017;389(10080):1741-1755.
9. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):1116-1122.
10. Camara RJ, Ziegler R, Begre S, et al. The role of psychological stress in inflammatory bowel disease: Quality assessment of methods of 18 prospective studies and suggestions for future research. *Digestion.* 2009;80(2):129-139.
11. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:Suppl A:5-36.
12. Wilburn J, Twiss J, Kemp K, et al. A qualitative study of the impact of Crohn's disease from a patient's perspective. *Frontline Gastroenterol.* 2017;8(1):68-73.
13. Darr U, Khan N. Treat to target in inflammatory bowel disease: An updated review of literature. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017;15(1):116-125.
14. Sadowski DC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2009;23(3):185-202.
15. Eustace GJ, Melmed GY. Therapy for Crohn's Disease: A review of recent developments. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(5):19.
16. Vavricka SR, Schoepfer AM, Scharl M, et al. Steroid use in Crohn's disease. *Drugs.* 2014;74(3):313-324.
17. Wall CL, Day AS, Geary RB. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: A review. *World J Gastroenterol.* 2013;19(43):7652-7660.
18. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: A network meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015;148(2):344-354.

19. Scribano ML, Prantera C. Use of antibiotics in the treatment of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(5):648-653.
20. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4):1-139.
21. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(1):24-30.
22. Hansen T, Targownik LE. Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(9):989-994.
23. Haddley K. Vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drugs Today (Barc)*. 2014;50(4):309-319.
24. Nguyen GC, Nugent Z, Shaw S, et al. Outcomes of patients with Crohn's disease improved from 1988 to 2008 and were associated with increased specialist care. *Gastroenterology*. 2011;141(1):90-97.
25. Benchimol EI, Guttman A, To T, et al. Changes to surgical and hospitalization rates of pediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada (1994-2007). *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(10):2153-2161.
26. Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, 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.
27. Shabbir J, Britton DC. Stoma complications: A literature review. *Colorectal Dis*. 2010;12(10):958-964.
28. Spinelli A, Correale C, Szabo H, et al. Intestinal fibrosis in Crohn's disease: Medical treatment or surgery? *Curr Drug Targets*. 2010;11(2):242-248.
29. Molendijk I, Peeters KC, Baeten CI, et al. Improving the outcome of fistulising Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(3):505-518.
30. Weisshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(6):576-581.
31. Bernstein CN. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2001;3(6):477-483.
32. Lix LM, Graff LA, Walker JR, et al. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(11):1575-1584.
33. Iskandar HN, Dhere T, Farraye FA. Ulcerative colitis: Update on medical management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(11):44.
34. Devaraj B, Kaiser AM. Surgical management of ulcerative colitis in the era of biologicals. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(1):208-220.

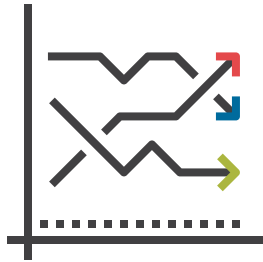


# ÉPIDÉMIOLOGIE

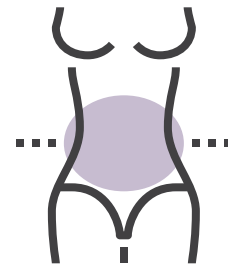
# Épidémiologie

## Points saillants

1. La prévalence des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) au Canada reste l'une des plus élevées au monde.
2. À l'heure actuelle, près de 270 000 Canadiens et Canadiennes en souffrent, et d'ici 2030, près de 403 000 d'entre eux devraient recevoir un diagnostic de MII.
4. Les causes des MII restent inconnues. Toutefois, les taux élevés des 60 dernières années dans les pays occidentaux et leur émergence dans les pays en développement portent à croire que certains facteurs associés à l'urbanisation, à la modernisation ou aux régimes alimentaires occidentaux constituent des éléments de compréhension de leur pathogenèse.



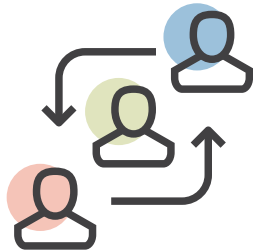
3. Les MII sont devenus un phénomène mondial. Le nombre de cas augmente en Asie, en Afrique et en Amérique du Sud, régions dont elles étaient pratiquement absentes avant 1990.





## Lacunes dans les connaissances et orientations futures

1. Si l'incidence des MII tend à se stabiliser dans certaines régions du Canada, elle est plus forte dans certains groupes de populations comme les enfants, les Asiatiques du sud, les Juifs ashkénazes et les immigrants. À l'avenir, les recherches devraient se concentrer sur l'évolution des données démographiques nationales pour ces maladies.



2. Au cours des dix prochaines années, la prévalence des MII augmentera de façon constante. Pour mieux préparer le système de santé canadien à réagir adéquatement face au poids croissant qu'elles font peser sur lui, il est indispensable de surveiller de près l'utilisation des services d'épidémiologie et de santé associés.



3. La plupart des études portent sur la mortalité associée aux MII. À l'avenir, il sera impératif d'évaluer l'espérance de vie globale et l'espérance de vie ajustée en fonction de la santé des personnes atteintes de MII.



4. Pour préparer notre système de santé à supporter le poids croissant des MII, il faudra tenir compte dans le modèle futur, de l'analyse des ressources, de l'infrastructure et du personnel.



5. Les recherches sur les interactions entre les gènes, les microbes et notre environnement nous permettront d'atteindre une bonne compréhension de la pathogenèse des MII. Cette information sera nécessaire pour prévenir les MII.

## 3.0 Introduction

Le Canada est l'un des pays où le taux de maladies inflammatoires de l'intestin (MII) est le plus élevé<sup>1-3</sup>. Depuis le milieu du 20<sup>e</sup> siècle, les diagnostics de colite ulcéreuse et de maladie de Crohn ont grimpé en flèche<sup>1</sup>. Au 21<sup>e</sup> siècle, les MII touchent près de 0,7 % des Canadiens et des Canadiennes<sup>1,4</sup>. En 2018, on estime à 270 000 le nombre de personnes touchées, et à plus de 1,28 milliard de dollars le coût annuel pour le système de santé (voir la section 4 : Les coûts directs des MII pour le système de santé)<sup>5,6</sup>. Outre le système de santé, les MII auraient coûté près de 1,29 milliard de dollars à la société canadienne en 2018. Ces dépenses regroupent la perte de productivité au travail, les indemnités pour invalidité, les départs en retraite prématurés et les décès (voir la section 5 : Les coûts indirects des MII)<sup>7-9</sup>. En outre, la baisse de qualité de vie des patients souffrant de MII et de leurs familles se ressent à l'école, au travail et lors des activités sociales (voir la section 6 : La qualité de vie)<sup>10</sup>.

Les MII constituent un problème mondial<sup>1</sup>. Au tournant du 21<sup>e</sup> siècle, des pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud font état d'une hausse parmi leurs populations<sup>11-15</sup>. Bien que le nombre de cas de MII au Canada dépasse de loin celui de ces pays nouvellement industrialisés, leur augmentation est nettement plus rapide dans nombre de pays asiatiques, africains et sud-américains<sup>2</sup>. L'évolution des MII qui fait suite à l'urbanisation et à l'occidentalisation des pays en développement souligne l'importance des facteurs de risques environnementaux associés à ces changements sociétaux dans leur pathogenèse<sup>16</sup>. De plus, le risque de MII est plus élevé chez les

immigrants de pays non occidentaux qui sont encore des enfants à leur arrivée au Canada et chez leurs descendants que chez ceux qui arrivent à un âge plus avancé<sup>17</sup>. Cette observation laisse à penser qu'une exposition précoce à l'environnement canadien est un important facteur de risque de MII<sup>3</sup>.

Sans découverte menant à un traitement curatif ou à des méthodes de prévention, le nombre de personnes atteintes devrait grimper en flèche au cours de la prochaine décennie sur notre territoire<sup>18</sup>. Par conséquent, il importe que les divers systèmes de santé se préparent à en affronter les conséquences. Au cours de dix prochaines années, les cliniques de gastro-entérologie devront optimiser leurs infrastructures, leurs ressources et leurs effectifs afin de soigner les patients atteints de MII qui vivent au Canada<sup>18</sup>. Cette section du rapport examine en détail l'évolution des taux de MII au Canada, y compris les prévisions en matière de répercussions. En outre, nous présenterons leurs liens avec la génétique, l'environnement et le milieu microbien.

## 3.1 L'incidence, la prévalence et la mortalité associées aux MII au Canada

### 3.1.1 Contexte historique

La colite ulcéreuse a été évoquée pour la première fois par sir Samuel Wilks dans les années 1830. Par la suite, c'est vers les années 1930 que la maladie de Crohn a été identifiée par l'équipe de chercheurs de Burrill Crohn<sup>16</sup>. Depuis les années 1950, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués de MII n'a fait qu'augmenter en Amérique du Nord, en Europe et en Australie. Un examen exhaustif visant à compiler les données de plus de 200 études épidémiologiques sur la survenue des MII a démontré, que plus des trois quarts d'entre elles signalent une hausse des taux d'incidence de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse tout au long du 20<sup>e</sup> siècle. Depuis 1990 toutefois, la plupart des études occidentales mentionnent une stabilisation de l'incidence de ces deux maladies, et même une diminution dans plusieurs régions<sup>1</sup>. Il reste qu'elles continuent d'augmenter parmi certaines populations du Canada (p. ex. enfants, immigrants)<sup>19</sup>.

### 3.1.2 L'incidence actuelle des MII

Le Canada compte parmi les pays qui affichent les taux de maladies inflammatoires les plus élevés<sup>2</sup>. L'incidence de ces dernières fait l'objet d'un suivi par d'excellents réseaux provinciaux de surveillance épidémiologique. Le tableau 3-1 s'inspire des données disponibles pour la décrire par province. Cette incidence varie d'une province à l'autre. La plus élevée est signalée en Nouvelle-Écosse (54,6 pour 100 000 habitants, 1996-2009). À l'autre extrémité du spectre se trouvent l'Alberta, la Colombie-Britannique, le Manitoba, l'Ontario, le Québec et la Saskatchewan, avec des taux allant de 18,7 à 28,3 pour 100 000 habitants. Le rapport entre la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse est le même dans toutes les provinces sauf au Québec, où les nouveaux diagnostics de maladie de Crohn sont presque deux fois supérieurs à ceux de la colite ulcéreuse. Depuis 1990, l'incidence des MII est resté stable au Manitoba, a augmenté en Ontario et a diminué en Alberta, en Nouvelle-Écosse et au Québec (tableau 3-1)<sup>1,2,20</sup>.

## Tableau 3-1:

Incidence des MII au Canada, donnée pour 100 000 habitants. Il s'agit des données les plus récentes disponibles.

Province	Période étudiée	Incidence des MII*	Incidence de la maladie de Crohn	Incidence de la colite ulcéreuse	Modification de l'incidence avec le temps
Alberta	De 2010 à 2015	25,0	10,2	8,4	L'incidence reste stable.
Colombie-Britannique	De 1998 à 2000	18,7	8,8	9,9	Inconnue
Manitoba	De 1990 à 2013	19,8	8,9	10,8	L'incidence diminue.
Nouvelle-Écosse	De 1996 à 2009	51,8	22,6	21,4	L'incidence diminue.
Ontario	De 1999 à 2011	23,0	10,6	11,1	L'incidence augmente chez les enfants et les adultes de 30 à 60 ans, et reste stable dans les autres groupes d'âge.
Québec	De 2001 à 2008	27,3	16,6	10,7	L'incidence diminue
Saskatchewan	De 1998 à 2000	23,9	13,5	10,4	Inconnue

\*L'incidence totale de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse ne correspond pas toujours à l'incidence des MII, car certaines provinces combinent des MII non classifiées (MII-U) avec la colite ulcéreuse tandis que d'autres les déclarent à part.

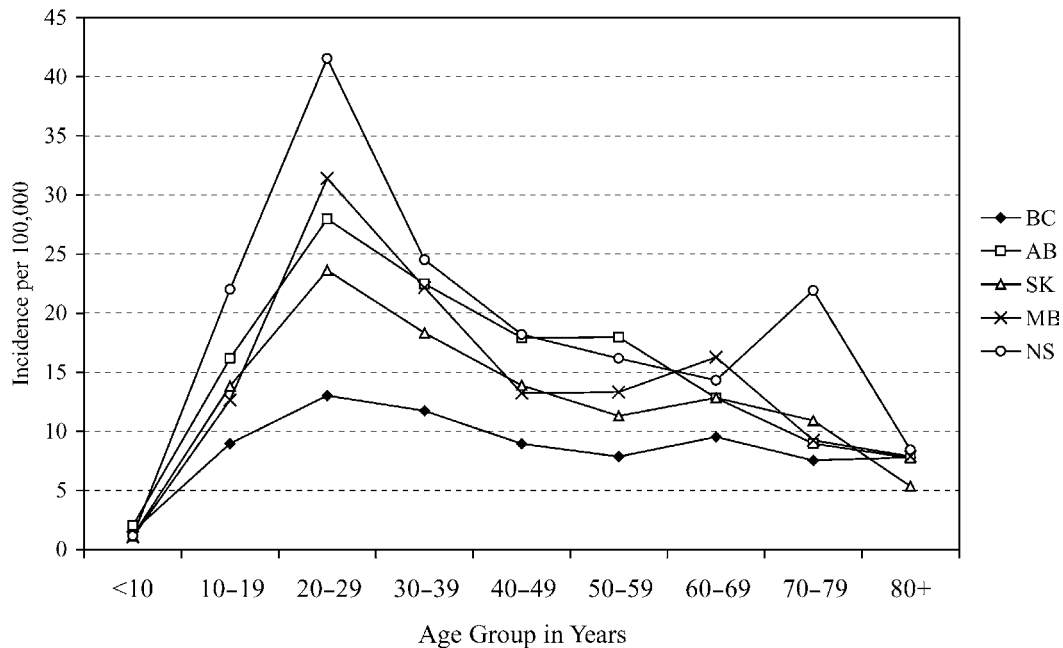


Figure 3-1: Répartition de l'incidence de la maladie de Crohn selon l'âge en Colombie-Britannique, en Alberta, en Saskatchewan, au Manitoba et en Nouvelle-Écosse, de 1998 à 2000<sup>21</sup>.

### 3.1.3 La répartition de l'incidence des MII selon l'âge et le sexe

Les MII peuvent être diagnostiquées à tout âge, chez des nouveau-nés comme chez des octogénaires. Toutefois, les groupes les plus susceptibles de recevoir un diagnostic de maladie de Crohn et de colite ulcéreuse sont les adolescents et les personnes de 20 à 30 ans (figures 3-1 et 3-2)<sup>1,2,20</sup>. Bien que ces deux maladies puissent survenir aussi chez les personnes âgées (plus de 65 ans), la colite ulcéreuse y est plus fréquente. À l'opposé, les enfants sont plus susceptibles de contracter la maladie de Crohn plutôt que la colite ulcéreuse. Pour de plus amples détails sur ces populations particulières, consultez les sections 7 (Les enfants et les MII) et 8 (Les personnes âgées et les MII).

Au Canada, les femmes sont plus susceptibles de contracter la maladie de Crohn que les hommes. Le nombre de nouveaux diagnostics est de 1,2 à 1,3 plus élevé chez les femmes au Manitoba, au Québec, en Nouvelle-Écosse et en Ontario. En revanche, il n'existe pas de différence concernant le risque de diagnostic de colite ulcéreuse<sup>1,21</sup>.

### 3.1.4 L'incidence selon l'ethnicité

Au cours du 20<sup>e</sup> siècle, les MII ont surtout été vues comme propres aux Caucasiens issus de l'Europe de l'Ouest. Les incidences les plus fortes avaient été signalées en Europe occidentale, en Amérique du Nord et en Australie, tandis que leur fréquence restait assez faible dans les pays en développement<sup>22</sup>. Cette perception a complètement changé au cours de la dernière génération. Il s'est avéré que des personnes venant d'Asie du Sud — où les MII sont assez rares — et ayant immigré au Royaume-Uni étaient plus susceptibles de contracter ces maladies. Le risque est encore plus flagrant chez leurs descendants de première et de deuxième génération<sup>23,24</sup>. Les immigrants venant de pays en développement sont moins susceptibles de contracter des MII que des Canadiennes et Canadiens de naissance. Toutefois, le risque est supérieur pour ces immigrants qui arrivent au Canada à un jeune âge : pour chaque décennie de moins à l'arrivée, le risque de MII augmente de près de 10 %<sup>25</sup>. Il existe également des différences entre les descendants des groupes d'immigrants. Les descendants de première génération nés au Canada de parents venant du Moyen-Orient, d'Asie du Sud et d'Afrique sont tout aussi vulnérables aux MII que les enfants de parents non immigrants<sup>25</sup>. Une étude basée à Vancouver démontre que l'incidence des MII est plus élevée chez les enfants d'origine sud-asiatique que chez les autres (15,2 contre 3,7 pour 100 000 habitants)<sup>26</sup>. Pour leur part, les ressortissants d'Asie de l'Est (principalement la Chine et Hong Kong) qui immigreront en Ontario courent de très faibles risques de contracter des MII, tout comme leurs enfants<sup>25</sup>. Ces tendances suggèrent que l'environnement canadien déclenche des MII dans certaines populations plutôt que dans d'autres (peut-être en raison de la protection génétique). Ceci dit, les MII au Canada ont un impact sur la vie de Canadiens et de Canadiennes de toutes les ethnies, et même de ceux qu'on croyait à l'abri.

Des études familiales et génétiques mentionnent un nombre particulièrement important de cas de maladie de Crohn parmi les Juifs ashkénazes, descendants de ceux qui se sont installés en Europe de l'Est et centrale. Une étude antérieure démontre qu'ils courent deux fois plus de risque de contracter cette maladie que les non juifs<sup>27</sup>. Enfin, une étude de population plus récente effectuée au Manitoba indique que les Juifs en général ont quatre fois plus de risques de contracter cette maladie que les non juifs<sup>28</sup>. Des cliniciens croient que cette concentration de risques dans les familles juives est de nature héréditaire, hypothèse qui a par la suite été démontrée par des études génétiques. Il s'est avéré que les Juifs ashkénazes sont porteurs de mutations génétiques communes avec tous les patients atteints de la maladie de Crohn, mais aussi de mutations uniques qui pourraient induire une plus grande vulnérabilité<sup>29</sup>. Les taux de MII parmi les Juifs d'Israël sont largement inférieurs à ceux du Canada et d'Australie, probablement à cause du mélange entre les représentants des ethnies juives qui y vivent. Toutefois, des études récentes mentionnent des taux de MII nettement supérieurs à ceux préalablement signalés dans les populations de Juifs séfarades et d'Arabes en Israël, ce qui suggère que l'occidentalisation et l'environnement influencent davantage les risques que la génétique.

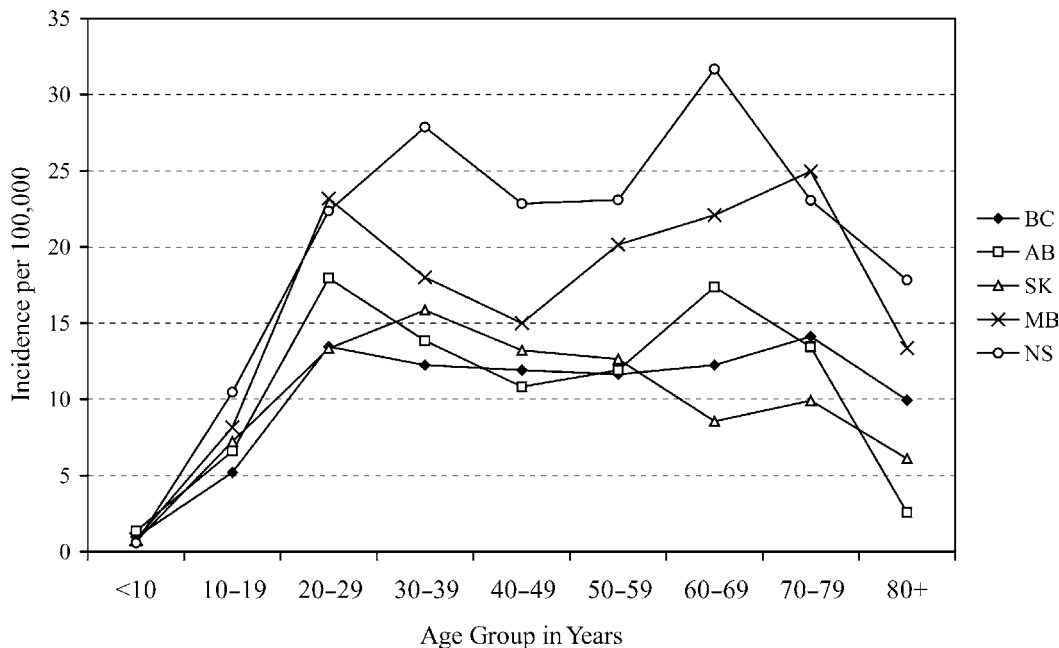


Figure 3-2: Répartition de l'incidence de la colite ulcéreuse selon l'âge en Colombie-Britannique, en Alberta, en Saskatchewan, au Manitoba et en Nouvelle-Écosse, de 1998 à 2000<sup>21</sup>.

### 3.1.5 La prévalence actuelle des MII

La prévalence est la proportion de la population qui souffre de MII à un moment déterminé. Après des décennies d'augmentation de l'incidence (nombre de nouveaux cas par année) des MII au cours du 20<sup>e</sup> siècle et de faibles taux de mortalité chez les jeunes patients, la prévalence des MII a explosé au Canada au cours du 21<sup>e</sup> siècle<sup>2</sup>. La prévalence moyenne du Canada, fondée sur des données pour l'Alberta, la Colombie-Britannique, le Manitoba, la Nouvelle-Écosse et la Saskatchewan, a été estimée à 0,47 % pour les années 1998 à 2000<sup>21</sup>. Le tableau 3-2 présente des données historiques sur la prévalence des MII selon les provinces, y compris au Québec (0,45 % en 2008) et en Ontario (0,51 % en 2008)<sup>2,4</sup>. Le nombre de personnes atteintes de MII est estimé à près de 270 000 (0,7 %) en 2018<sup>4</sup>, dont 135 000 pour la maladie de Crohn et 120 000 pour la colite ulcéreuse. Les 15 000 cas restants correspondent à un diagnostic de MII qui n'indique pas clairement s'il s'agit de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse<sup>4</sup>.

### 3.1.6 La prévalence future des MII

On s'attend à ce que l'effet cumulatif de la prévalence des MII entraîne une hausse importante au cours de la prochaine décennie. Ces maladies incurables sont souvent diagnostiquées à un jeune âge et durent toute la vie. En revanche, les risques de décès sont très faibles<sup>30,31</sup>. Étant donné que l'incidence des MII est bien supérieure au risque de décès associé, on estime que leur prévalence devrait augmenter de 2,9 % par année. La prévalence des MII en 2018 (0,7 %) devrait passer à près de 1 % d'ici 2030 (figure 3-3)<sup>4</sup>. Le tableau 3-2 présente des modèles statistiques de l'évolution de la prévalence des MII au cours de la prochaine décennie. Ces modèles prédisent qu'en 2030, près de 403 000 personnes seront atteintes de MII au Canada<sup>4</sup>.

### 3.1.7 La mortalité associée aux MII

Les risques de décès associés aux MII sont faibles. Toutefois, s'il est peu probable qu'elles en soient la cause directe, elles sont associées à des cancers et à d'autres complications pouvant faire légèrement augmenter le taux de décès par rapport à celui de l'ensemble de la population. Le risque de décès des patients atteints de la maladie de Crohn est près de 25 % supérieur à celui de l'ensemble de la population. Chez les patients souffrant de colite ulcéreuse, il augmente la première année qui suit le diagnostic pour revenir par la suite au même taux que le reste de la population<sup>31</sup>.

Examen des données du Manitoba :

- Les personnes atteintes de la maladie de Crohn sont plus susceptibles de mourir de lymphome non hodgkinien, d'embolie pulmonaire ou de septicémie que le reste de la population.
- Les personnes atteintes de colite ulcéreuse sont plus susceptibles de mourir d'un cancer colorectal ou de maladie respiratoire.

- Le risque de décès chez des patients atteints de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse est plus important dans les 30 jours suivant une chirurgie gastro-intestinale<sup>31</sup>.

Analyse des données de l'Ontario :

- Les taux de mortalité directement attribuables aux MII sont plus élevés chez des patients de plus de 65 ans atteints de la maladie de Crohn que chez des patients d'âge intermédiaire ou plus jeune.
- Chez les personnes souffrant de colite ulcéreuse, l'âge ne joue pas de rôle dans la mortalité attribuée aux MII.
- Les décès chez les patients âgés atteints de maladie de Crohn et de colite ulcéreuse sont principalement associés à des tumeurs solides (soit un quart de tous les décès attribués aux MII)<sup>32</sup>.

## Tableau 3-2:

Prévalence des MII – Historique et prévisions, pour 100 000 habitants. Il s'agit des données les plus récentes disponibles<sup>4</sup>.

Province	Prévalence historique des MII en 2008	Prévalence des MII prévue en 2018	Prévalence des MII prévue en 2030
Alberta	529	729	1048
Colombie-Britannique	515	682	912
Manitoba	567	652	819
Nova Scotia	870	1224	1657
Ontario	507	731	1156
Québec	445	671	940
Saskatchewan	555	636	893
Canada	-	725	981

### 3.1.8 Les répercussions

Examen des données du Québec :

- Comparativement à l'ensemble de la population, les décès attribuables à toutes les causes ont augmenté pour les personnes atteintes de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse.
- Comparativement au reste de la population, les décès attribuables à une affection de l'appareil digestif et aux néoplasmes (cancer colorectal, lymphome et cancer du poumon) étaient plus élevés de façon significative chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn.
- Les décès attribuables à une affection de l'appareil digestif, du système respiratoire et à une infection sont plus fréquents chez les patients atteints de colite ulcéreuse<sup>33</sup>.

Devant la prévalence élevée des MII au Canada, nous allons devoir nous organiser pour dispenser des soins sécuritaires, de grande qualité et économiques aux patients qui en sont atteints sans hypothéquer nos ressources financières et humaines ni nos infrastructures. Pour y parvenir, les médecins et les systèmes de santé doivent placer la priorité sur l'innovation dans la prestation des soins et les technologies de l'information, et trouver des ressources pour traiter le volume croissant de patients dans les cliniques traitant les MII.



Figure 3-3: Prévalence anticipée des MII au Canada<sup>4</sup>.



## 3.2 L'impact des MII dans le reste du monde comparativement au Canada

### 3.2.1 La situation des MII dans le monde au 20<sup>e</sup> siècle

Au 20<sup>e</sup> siècle, les MII sont vues comme des maladies du monde occidental surtout présentes en Amérique du Nord, en Europe et en Australie<sup>18</sup>. Invariablement, des études indiquent que leur incidence et leur prévalence au Canada sont supérieures ou égales à celle de la plupart des pays occidentaux<sup>1,2</sup>. Une étude nationale américaine fait état d'une prévalence de 0,49 % en 2008-2009<sup>33</sup>. Des études épidémiologiques provenant d'Europe révèlent une forte variabilité géographique, avec des incidences élevées en Europe de l'Ouest et en Scandinavie, les plus faibles concernant les pays bordant la Méditerranée, avec des différences marquées dans toute l'Europe de l'Est<sup>10</sup>. À l'opposé, l'incidence des MII au 20<sup>e</sup> siècle dans des pays en développement d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud est extrêmement faible<sup>1</sup>. Au tournant du 21<sup>e</sup> siècle, d'importants schémas épidémiologiques ont évolué, ce qui modifie le portrait mondial en matière de MII<sup>2</sup>.

### 3.2.2 La situation des MII dans le monde au 21<sup>e</sup> siècle

En ce 21<sup>e</sup> siècle, l'incidence des MII est stable dans la plupart des pays occidentaux<sup>2</sup>, ce qui correspond concrètement à une plage de 3 à 15 cas par 100 000 habitants, pour la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Bien que certains pays fassent état de taux supérieurs, il semble que l'incidence plafonne entre 20 et 30 cas pour 100 000 habitants pour les deux maladies<sup>2</sup>. Ces données sont vitales pour les systèmes de santé du Canada et du monde entier, qui doivent pouvoir anticiper et assumer le fardeau croissant que constituent les nouveaux cas<sup>18</sup>.

Au 21<sup>e</sup> siècle, les MII sont vues comme des maladies mondiales pouvant se manifester n'importe où, sans considération de race ou d'ethnie<sup>22</sup>. Les figures 3-4 et 3-5 sont des cartes du monde qui comparent l'incidence de la maladie de Crohn (figure 3-4) à celle de la colite ulcéreuse (figure 3-5). Une fois regroupées, les données en

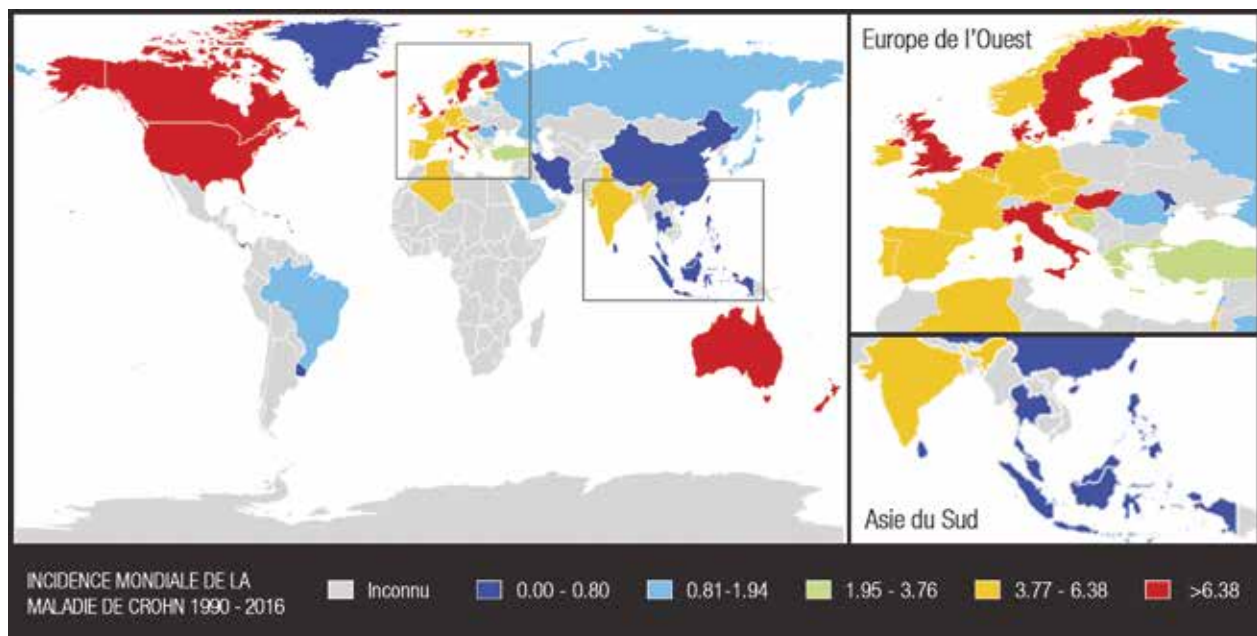


Figure 3-4: Incidence mondiale de la maladie de Crohn, de la plus basse à la plus élevée (pour 100 000 habitants) MC : maladie de Crohn. Il est possible de consulter une carte du monde interactive en ligne à l'adresse : <https://people.ucalgary.ca/~ggkaplan/MIIG2016.html> ?.

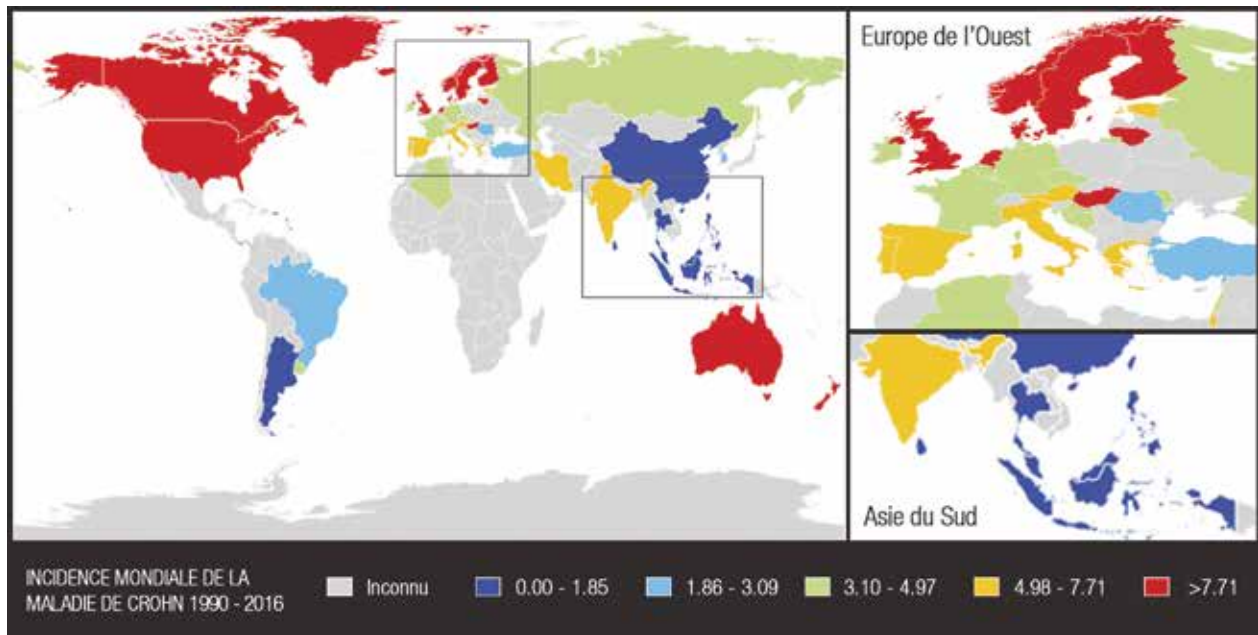


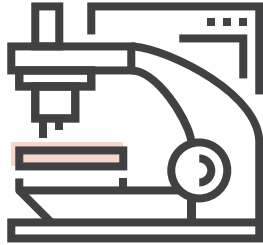
Figure 3-5: Incidence mondiale de la colite ulcéreuse, de la plus basse à la plus élevée (pour 100 000 habitants) CU : colite ulcéreuse. Il est possible de consulter une carte du monde interactive en ligne à l'adresse : <https://people.ucalgary.ca/~ggkaplan/MIIIG2016.html><sup>2</sup>.

### 3.2.3 Les répercussions

provenance de pays nouvellement industrialisés d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud mettent en évidence l'augmentation mondiale des MII. Toutefois, le sommet n'a pas encore été atteint sur ces continents<sup>18</sup>. Seul le temps permettra de dire si l'incidence et la prévalence des MII y atteindront celles du monde occidental. Si c'est le cas, les répercussions seront importantes pour des pays comme la Chine et l'Inde, dont les populations dépassent le milliard de personnes.

Pour lutter contre ces maladies relativement récentes, les pays nouvellement industrialisés d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud devront améliorer leurs infrastructures cliniques et préparer leur personnel à faire face à l'aggravation de la situation. En outre, la mondialisation des MII exige un effort collectif pour trouver des stratégies permettant de réduire leur incidence au Canada et partout au monde. Pour prévenir ces maladies, il faut acquérir une connaissance de base des facteurs génétiques, environnementaux et microbiens qui sous-tendent leur pathogénèse.

## 3.3 L'aspect biologique des MII : les gènes, les microbes et l'environnement



On pense que la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse se manifestent chez les personnes prédisposées qui produisent une réaction immunitaire anormale à un micro-organisme présent dans le tube digestif<sup>22</sup>. Il est essentiel de comprendre l'aspect biologique des MII pour concevoir de nouvelles stratégies capables d'améliorer la qualité de vie des malades, notamment en renforçant les méthodes thérapeutiques, en explorant les possibilités de guérison et en recherchant des moyens de prévention<sup>35</sup>.

### 3.3.1 La génétique

Les aspects génétiques propres aux MII sont connus depuis longtemps. Les premières études sur les jumeaux montrent que les jumeaux identiques sont plus susceptibles de contracter la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse que les faux jumeaux<sup>36</sup>. En 2001, le premier gène lié à la maladie de Crohn, soit NOD2, a été découvert. Cette avancée suggère que la maladie de Crohn peut être provoquée par le microbiome, car le gène NOD2 participe à la réaction immunitaire aux bactéries de l'intestin<sup>37-39</sup>. Par la suite, des analyses génétiques portant sur le séquençage de vastes régions du génome humain (études d'association pangénomiques) ont permis de recenser plus de 200 mutations génétiques liées à l'apparition de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse. Dans plusieurs cas, ces mutations génétiques se retrouvent dans les deux formes de MII<sup>40</sup>. Fait important, près des deux tiers des mutations génétiques liées aux MII sont également communes à d'autres affections à médiation immunologique, comme le diabète sucré de type 1, la maladie coéliqua, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis<sup>41</sup>. La connaissance collective des protéines produites par ces locus génétiques donne une image claire du rôle essentiel entre la réponse immunitaire dans l'intestin et les 100 milliards de microbes qui y vivent.

### 3.3.2 Le microbiome

Une hypothèse sérieuse sur l'étiologie des MII veut que des changements dans le microbiome intestinal déclenchent des réponses immunes entraînant une inflammation anormale<sup>42</sup>. Étant donné que les études ne s'effectuent que sur la période suivant l'apparition des MII, on ignore si les changements dans le microbiome et la réaction immunitaire constituent la cause ou l'effet de la maladie<sup>43</sup>. Et si les changements dans le microbiome s'avèrent une cause de MII, comment et quand se manifestent-ils? Une hypothèse de travail suggère que la prise d'antibiotiques, susceptibles de modifier le microbiome intestinal longtemps après leur interruption, est un déclencheur suffisant pour favoriser l'apparition des MII<sup>44</sup>. Si cette hypothèse se vérifie, il nous faudra isoler la période d'ingestion des antibiotiques qui influence le microbiome intestinal de manière à favoriser l'émergence de MII. La petite enfance est une période charnière de l'évolution du microbiome, au cours de laquelle l'utilisation d'antibiotiques peut être décisive. Autrement dit, existe-t-il une période du développement au cours de laquelle il conviendrait de limiter le plus possible l'administration d'antibiotiques afin d'éviter les MII ou de réduire les risques associés<sup>45</sup>? Pour développer des traitements susceptibles de prévenir ou de faire régresser les MII, il reste beaucoup à faire avant de comprendre les causes exactes des changements de microbiome ainsi que ceux qui sont les plus susceptibles de déclencher la maladie.

### 3.3.3 Les expositions environnementales

De nombreuses études font état de l'importance des expositions environnementales dans le déclenchement des MII<sup>9</sup>. La figure 3.6 montre les déterminants environnementaux des MII les plus souvent impliqués<sup>46</sup>.

## MALADIE DE CROHN

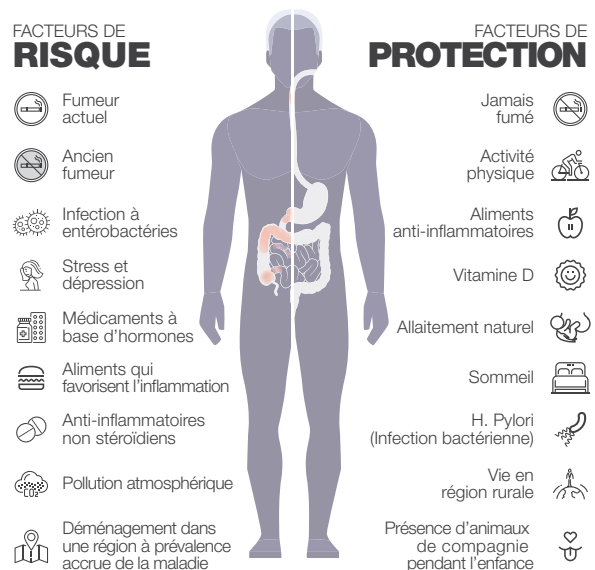


Figure 3-6: Facteurs environnementaux des MII<sup>46</sup>.

### 3.3.3.1 L'hypothèse de l'hygiène

L'une des premières explications de l'émergence des MII est l'hypothèse de l'hygiène<sup>47</sup>. Elle établit le postulat que les enfants élevés dans des milieux relativement stériles, sans exposition adéquate aux microbes, n'habituent pas suffisamment leur système immunitaire à lutter contre les micro-organismes. Ils développent ensuite une réaction immunitaire anormale qui finit par attaquer leurs organes lorsqu'ils sont exposés à des micro-organismes nuisibles. Les faits probants indirects en faveur de cette hypothèse proviennent de recherches démontrant que la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse sont moins susceptibles d'apparaître chez des personnes qui vivent avec des animaux durant l'enfance, qui sont élevés dans une ferme ou une région rurale, qui ont une grande famille ou qui boivent du lait non pasteurisé<sup>48</sup>.

Une recherche plus récente fournit quelques éclaircissements à ce propos. D'après ses conclusions, la vulnérabilité aux MII pourrait découler d'expositions précoces modifiant la composition du microbiome intestinal, notamment la perte des « bons micro-organismes » capables de favoriser la réaction immunitaire de l'hôte. Les MII sont plus susceptibles de se manifester chez les personnes exposées aux antibiotiques pendant les cinq premières années de leur vie, ainsi que chez ceux qui n'ont pas été allaités. Les antibiotiques et l'allaitement influencent considérablement la diversité du microbiome chez les enfants et contribuent aux fondements pour la protection contre les MII ou de leur future apparition. Les personnes ayant des antécédents de gastro-entérite infectieuse sont plus susceptibles de contracter la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse, particulièrement pour ce qui est des MII se déclarant pendant l'enfance<sup>49-52</sup>.

### 3.3.3.2 La nutrition

Le régime alimentaire a fait l'objet de nombreuses recherches pour ce qui est de sa relation avec les MII. Des conclusions récentes font état de sa forte influence sur le microbiome intestinal. Certaines études soutiennent qu'un régime alimentaire occidental, riche en gras et en sucres raffinés<sup>53-56</sup> et plus pauvre en fibres alimentaires<sup>57,58</sup>, modifie radicalement notre microbiome intestinal. En plus, des recherches récentes indiquent que la consommation d'aliments transformés dans le cadre d'un régime alimentaire occidental contribue à l'apparition de MII. Des études sur des animaux, qui doivent encore être corroborées chez les humains, montrent que les additifs alimentaires comme les édulcorants et les émulsifiants favorisent également l'inflammation des intestins. Outre les aliments transformés, la généralisation de la restauration rapide est également associée aux MII. L'association entre la restauration rapide et les MII peut être directe, par l'intermédiaire des aliments gras et des additifs alimentaires, ou indirects, par l'intermédiaire des modes de vie corrélés, comme la réduction de l'activité physique<sup>59,60</sup>.

### 3.3.3.3 Les autres facteurs environnementaux

Il a été démontré que plusieurs autres facteurs environnementaux influencent constamment l'apparition de MII dans la population canadienne :

- Le tabagisme augmente les risques de maladie de Crohn chez l'adulte. Cependant, les adultes qui cessent de fumer risquent davantage de contracter la colite ulcéreuse<sup>61</sup>.
- Les contraceptifs oraux augmentent le risque de maladie de Crohn, surtout chez les fumeuses<sup>62</sup>.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent aussi déclencher des MII<sup>63-67</sup>.
- L'appendicite diagnostiquée avant l'âge de dix ans protège contre la colite ulcéreuse<sup>68</sup>.
- Il a été avancé que la carence en vitamine D découlant d'une exposition réduite au soleil pourrait augmenter les risques de MII. Cette hypothèse découle du fait que les MII sont plus courantes dans les pays nordiques, comme le Canada et la Scandinavie. La vitamine D joue un rôle important dans la régulation du système immunitaire, et sa carence a été associée à l'augmentation des risques de MII<sup>69</sup>.
- La pollution atmosphérique peut augmenter les risques de maladie de Crohn chez les enfants et les jeunes adultes<sup>70</sup>, étant donné son mode d'action sur le microbiome intestinal<sup>71</sup>.

### 3.3.3.4 Certaines répercussions

Il est essentiel de recenser les facteurs de risques environnementaux des MII, car il se peut que la modification de l'exposition à l'environnement soit en mesure de prévenir leur apparition. Ainsi, au cours des dix dernières années, on a observé une stabilisation des taux d'incidences au Canada, ce qui pourrait s'expliquer par la réduction du tabagisme, le facteur de risque environnemental le plus fortement associé à l'apparition des MII. Depuis les années 1980, le tabagisme a chuté de plus de la moitié, soit de près de 40 % à moins de 20 % à l'heure actuelle. Les programmes de santé publique du Canada déployés dans les années 1980 et 1990 pour empêcher les adolescents de se mettre à fumer ont produit une génération de non-fumeurs qui échappent aux complications associées au tabagisme comme les maladies cardiovasculaires, le cancer du poumon et, peut-être, les MII. Une récente étude du Royaume-Uni, qui a mis en œuvre des programmes antitabac semblables à ceux du Canada, démontre que, de 1999 à 2009, la proportion de nouveaux cas de maladie de Crohn avec des antécédents de tabagisme a chuté de 3 % par année<sup>72</sup>.

Les connaissances croissantes sur les facteurs environnementaux des MII orientent les cliniciens et les décisionnaires qui luttent contre les MII. Il faudra toutefois d'autres recherches pour démontrer l'efficacité de ces recommandations et déterminer d'autres facteurs environnementaux associés aux MII.

## 3.4 Conclusions

Les MII ont principalement été associées à l'Occident, et bien que leur incidence y soit toujours nettement supérieure, les pays nouvellement industrialisés ont connu une augmentation marquée de ces maladies au cours des 25 dernières années. Les caractéristiques génétiques des populations n'ayant pas pu changer sur une aussi courte période, cette observation suggère que les facteurs environnementaux jouent sûrement un rôle plus important dans leur émergence. Parmi les coupables possibles se trouvent les changements environnementaux qui modifient le microbiome intestinal, considéré comme un déclencheur important de la maladie. Par conséquent, les expositions comme l'évolution des modes d'allaitement, l'usage précoce d'antibiotiques pendant l'enfance, les changements alimentaires tout au long de la vie et le tabagisme constituent des domaines de recherche fondamentaux pour prévenir ou faire régresser ces maladies.

La constance des taux d'incidence élevés des MII en Occident et l'augmentation des taux dans les pays nouvellement industrialisés d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud accroissent le fardeau et les coûts des soins dispensés à un nombre de plus en plus important de personnes atteintes dans le monde entier. Cette assertion est d'autant plus vraie que les médicaments nécessaires au traitement sont souvent coûteux. Il est nécessaire de poursuivre sans relâche des études épidémiologiques pour déterminer l'incidence de ces maladies et trouver des indices étiologiques favorisant la lutte et la prévention.



## Résumé de la partie 3 : Épidémiologie

1. Au Canada, l'incidence (soit le nombre annuel de nouveaux cas diagnostiqués) de MII a augmenté tout au long du 20<sup>e</sup> siècle, avant de se stabiliser au début du 21<sup>e</sup> siècle.
2. Leur prévalence (soit le total de cas diagnostiqués parmi la population) est l'une des plus élevées au monde.
3. À l'heure actuelle, on estime à 270 000 le nombre de Canadiens et de Canadiennes qui en souffrent (soit 0,7 %, ou 7 sur 1 000), et d'ici 2030, leur nombre devrait atteindre 403 000 (soit 1 % ou 1 sur 100).
4. Les MII peuvent être diagnostiquées à tout âge. Toutefois, les groupes les plus touchés sont les adolescents et les jeunes adultes de 20 à 30 ans.
5. Au Canada, les MII ne font pas de distinction entre les ethnies, ce qui comprend des groupes connus pour être très vulnérables, comme les Juifs ashkénazes, et ceux dont on croyait qu'ils ne l'étaient pas, comme les descendants de la première génération d'immigrants d'Asie du Sud.
6. Les responsables des politiques en santé du Canada doivent préparer le système de santé à assumer l'augmentation du nombre de MII.
7. De plus en plus, des pays nouvellement industrialisés d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud adoptent un mode de vie occidental. Les MII y ont fait leur apparition, et leur incidence y monte rapidement.
8. Le microbiome intestinal est constitué de microorganismes qui assurent la santé du système digestif. Chaque changement est susceptible de modifier la réponse immunitaire aux déclencheurs, et donc, de jouer un rôle pivot dans l'apparition et la perpétuation des MII.
9. Nombreux sont les facteurs susceptibles d'entraîner ce type de changement. À cet égard, la petite enfance est un moment charnière, car l'allaitement maternel, l'alimentation en début de vie, l'administration d'antibiotiques, les infections et toutes les expositions à l'environnement peuvent l'influencer et favoriser le développement de MII.
10. L'usage du tabac est associé à l'augmentation des risques et à l'aggravation de la maladie de Crohn. Par ailleurs, l'arrêt du tabac est associé à une augmentation des risques de colite ulcéreuse. Pour réduire les risques de MII, le mieux est donc de toujours s'en abstenir. Les programmes éducatifs destinés aux personnes vulnérables aux MII devraient insister sur les dangers qu'encourent ceux qui commencent à fumer.
11. Pour réduire les risques de MII au Canada et partout au monde, il serait bon de réduire l'exposition aux facteurs de risques environnementaux liés à l'occidentalisation de la société (régime alimentaire et modes de vie).



## Références

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.
2. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769-2778.
3. Bernstein CN. Review article: Changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease—clues for aetiology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(10):911-919.
4. Coward S, Clement F, Benchimol E, et al. The rising prevalence of inflammatory bowel disease in Canada: Analyzing the past to predict the future. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2018; 1(Supp 2): A-29.
5. Bernstein CN, Longobardi T, Finlayson G, et al. Direct medical cost of managing IBD patients: A Canadian population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(8):1498-1508.
6. Dan A, Boutros M, Nedjar H, et al. Cost of ulcerative colitis in Quebec, Canada: A retrospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(8):1262-1271.
7. Gibson TB, Ng E, Ozminkowski RJ, et al. The direct and indirect cost burden of Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Occup Environ Med*. 2008;50(11):1261-1272.
8. Kawalec P, Malinowski KP. Indirect health costs in ulcerative colitis and Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15(2):253-266.
9. Longobardi T, Jacobs P, Wu L, et al. Work losses related to inflammatory bowel disease in Canada: Results from a national population health survey. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):844-849.
10. Burisch J, Jess T, Martinato M, et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7(4):322-337.
11. Park SJ, Kim WH, Cheon JH. Clinical characteristics and treatment of inflammatory bowel disease: A comparison of Eastern and Western perspectives. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11525-11537.
12. Ng SC, Tang W, Ching JY, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*. 2013;145(1):158-165.
13. Sood A, Midha V, Sood N, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut*. 2003;52(11):1587-1590.
14. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: A multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(1):51-57.
15. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(1):20-25.

16. Kaplan GG, Ng SC. Globalisation of inflammatory bowel disease: Perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(4):307-316.
17. Benchimol E, Manuel DG, To T, et al. Asthma, type 1 and type 2 diabetes mellitus, and inflammatory bowel disease amongst South Asian immigrants to Canada and their children: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2015;10(4):1-13.
18. Kaplan GG. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(12):720-727.
19. Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, et al. Trends in epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease in Canada: Distributed network analysis of multiple population-based provincial health administrative databases. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):1120-1134.
20. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-439.
21. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1559-1568.
22. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313-321.
23. Probert CS, Jayanthi V, Pinder D, et al. Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire. *Gut*. 1992;33(5):687-693.
24. Carr I, Mayberry JF. The effects of migration on ulcerative colitis: A three-year prospective study among Europeans and first- and second-generation South Asians in Leicester (1991-1994). *Am J Gastroenterol*. 1999;94(10):2918-2922.
25. Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: A population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(4):553-563.
26. Carroll MW, Hamilton Z, Gill H, et al. Pediatric inflammatory bowel disease among South Asians living in British Columbia, Canada: A distinct clinical phenotype. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):387-396.
27. Roth MP, Petersen GM, McElree C, et al. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology*. 1989;96(4):1016-1020.
28. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, et al. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(5):993-1002.
29. Chuang LS, Villaverde N, Hui KY, et al. A frameshift in CSF2RB predominant among Ashkenazi Jews increases risk for Crohn's disease and reduces monocyte signaling via GM-CSF. *Gastroenterology*. 2016;151(4):710-723.
30. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-1517.

31. Bernstein CN, Nugent Z, Targownik LE, et al. Predictors and risks for death in a population-based study of persons with IBD in Manitoba. *Gut*. 2015;64(9):1403-1411.
32. Nguyen GC, Bernstein CN, Benchimol EI. Risk of surgery and mortality in elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(2):218-223.
33. Bitton A, Vutcovici M, Sewitch M, et al. Mortality trends in Crohn's disease and ulcerative colitis: A population-based study in Québec, Canada. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):416-423.
34. Kappelman M, Moore K, Allen J, et al. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci*. 2013;58(2):519-525.
35. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, et al. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-1755.
36. Halfvarson J, Jess T, Magnuson A, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: A co-twin control study of a Swedish-Danish twin population. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(10):925-933.
37. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet*. 2001;357(9272):1925-1928.
38. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):599-603.
39. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603-606.
40. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-124.
41. Zhernakova A, van Diemen CC, Wijmenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases. *Nat Rev Genet*. 2009;10(1):43-55.
42. de Souza HSP, Focchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: An integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(12):739-749.
43. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(1):1-10.
44. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1728-1738.
45. Shaw KA, Bertha M, Hofmekler T, et al. Dysbiosis, inflammation, and response to treatment: A longitudinal study of pediatric subjects with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Genome Med*. 2016;8(1):75.
46. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):205-217.

47. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259-1260.
48. Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW, et al. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(3):e18-24.
49. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, et al. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135(3):781-786.
50. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1588-1594.
51. Gradel KO, Nielsen HL, Schonheyder HC, et al. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology*. 2009;137(2):495-501.
52. Green C, Elliott L, Beaudoin C, et al. A population-based ecologic study of inflammatory bowel disease: Searching for etiologic clues. *Am J Epidemiol*. 2006;164(7):615-623.
53. Ananthakrishnan AN. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: A review. *Dig Dis Sci*. 2015;60(2):290-298.
54. IBD in EPIC Study Investigators, Tjonneland A, Overvad K, et al. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: A nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut*. 2009;58(12):1606-1611.
55. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, et al. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2195-2201.
56. Reif S, Klein I, Lubin F, et al. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1997;40(6):754-760.
57. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145(5):970-977.
58. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, et al. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(4):1008-1013.
59. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe--an ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis*. 2014;8(7):607-616.
60. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: A multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(2):154-163.
61. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989;34(12):1841-1854.
62. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, et al. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol*. 1994;140(3):268-278.

63. Meyer AM, Ramzan NN, Heigh RI, et al. Relapse of inflammatory bowel disease associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci*. 2006;51(1):168-172.
64. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: A case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(8):1949-1954.
65. Gleeson MH, Davis AJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and newly diagnosed colitis: A case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(6):817-825.
66. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut*. 1997;40(5):619-622.
67. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(5):350-359.
68. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2001;344(11):808-814.
69. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;142(3):482-489.
70. Kaplan GG. Air pollution and the inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(5):1146-1148.
71. Kish L, Hotte N, Kaplan GG, et al. Environmental particulate matter induces murine intestinal inflammatory responses and alters the gut microbiome. *PLoS One*. 2013;8(4):e62220.
72. Frolkis AD, de Bruyn J, Jette N, et al. The association of smoking and surgery in inflammatory bowel disease is modified by age at diagnosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e165.

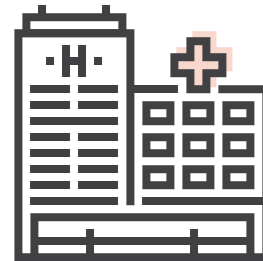
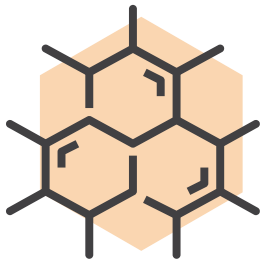


# COÛTS DIRECTS ET UTILISATION DES SERVICES DE SANTÉ

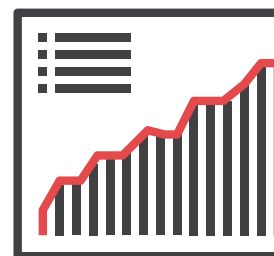
## Coûts directs et utilisation des services de santé

### Points saillants

1. Au Canada, le coût direct des soins aux personnes atteintes de MII est évalué à environ 1,28 milliard de \$ en 2018 (environ 4 731 \$ par personne atteinte de MII).
2. Les coûts des soins aux personnes atteintes de MII sont dominés par les médicaments sous ordonnance, suivis par les coûts d'hospitalisation. L'hospitalisation a cédé le pas aux produits pharmaceutiques comme principal indicateur des coûts directs pour les personnes atteintes de MII en raison de l'introduction et de la vaste utilisation de traitement biologiques coûteux.
3. Les taux d'hospitalisation et les chirurgies abdominales majeures ont diminué chez les patients atteints de MII au Canada au cours des deux dernières décennies. En revanche, étant donné la pénétration accrue des agents biologiques dans le marché, on peut prévoir l'augmentation des coûts directs des soins pour les années à venir.
4. Les patients atteints de MII traités par des gastroentérologues obtiennent de meilleurs résultats, notamment un risque plus faible de chirurgie et d'hospitalisation. Les Canadiens qui vivent en région rurale et sous-desservies sont moins susceptibles de recevoir des soins gastroentérologiques, possiblement en raison des préférences de soins ou d'un moins accès moindre, ce qui peut entraîner des résultats inférieurs à long terme.



5. L'introduction d'agents biosimilaires à un prix inférieur à celui des traitements biologiques d'origine, a augmenté les soins des personnes atteintes de MII par les gastroentérologues, alors que les améliorations dans les paradigmes de soins en matière de MII peuvent améliorer les résultats sanitaires et la qualité de vie des patients atteints de MII, tout en atténuant les coûts des soins.





## Lacunes dans les connaissances et orientations futures

1. Les modèles de prévisions sont essentiels pour prédire les coûts croissants attribuables aux agents biologiques associés à la prévalence accrue des MII, l'utilisation plus fréquente de ces médicaments et l'introduction d'agents plus récents.



2. La recherche sur les moyens de minimiser les coûts croissants associés à l'utilisation accrue de traitements biologiques pour traiter les MII (et d'autres maladies chroniques) est essentielle pour garantir la durabilité de notre système de soins de santé financé publiquement. Les produits biosimilaires sont une occasion d'abaisser le coût des traitements biologiques et la recherche future devrait évaluer l'utilisation de produits biosimilaires au fur et à mesure que de nouveaux produits biosimilaires font leur apparition dans le marché.



3. Les modèles coût-utilité et les analyses des répercussions sur les budgets qui intègrent les changements relatifs aux coûts directs (c.-à-d., la réduction des hospitalisations et l'augmentation des coûts pharmaceutiques) avec les économies de coûts indirects obtenues grâce à l'amélioration de la qualité de vie sont nécessaires pour d'éclairer la prise de décisions.

4. La recherche relative aux façons de réduire davantage les hospitalisations des personnes atteintes de MII grâce à des interventions ciblées auprès des patients externes, est tout aussi importante pour la durabilité du système de santé, et pour améliorer la qualité de vie des patients.



5. La recherche sur les raisons pour lesquelles les personnes atteintes de MII reçoivent moins de soins de la part de gastroentérologues dans les régions rurales et sous-desservies permettrait d'identifier des interventions ciblées visant à améliorer les soins spécialisés et, par la même occasion, à améliorer les résultats sanitaires pour les patients, ainsi que leur qualité de vie.

## 4.0 Résumé

Les coûts directs des soins de santé en lien avec les maladies sont le reflet des coûts des services et traitements nécessaires, d'un point de vue médical, qui sont défrayés par les payeurs publics et privés, y compris les soins dispensés à l'hôpital, les consultations externes auprès de médecins, les médicaments sous ordonnance, les tests diagnostiques, les soins continus complexes et les soins à domicile.

Les coûts des soins aux personnes atteintes de MII ont augmenté bien au-delà de l'inflation au cours des 15 dernières années au Canada, principalement en raison de l'introduction et la pénétration de traitements biologiques coûteux. Le changement des paradigmes de soins vers une surveillance accrue des patients et l'atteinte d'indicateurs de résultats plus stricts pour le contrôle des maladies ont aussi augmenté l'utilisation et les coûts des services de santé chez les patients atteints de MII.

Si la fréquence et les coûts des chirurgies et des hospitalisations ont légèrement diminué avec l'augmentation des traitements biologiques (grâce à un meilleur contrôle global des maladies), les coûts médicaux directs des soins des personnes atteintes de MII sont largement dominés par les coûts des médicaments sous ordonnance. L'introduction et la pénétration des agents biosimilaires (à un prix nettement inférieur à celui des médicaments d'origine) et l'implication grandissante des gastroentérologues dans les soins des patients atteints de MII, peuvent contribuer à équilibrer les coûts croissants des soins de santé, tout en améliorant les résultats sur la santé et la qualité de vie des patients

atteints de MII. Ultimement, toutefois, la hausse prévue au cours de la prochaine décennie dans la prévalence des MII, combinée à l'utilisation accrue de traitements biologiques coûteux, risque fort de dicter une augmentation continue des coûts directs des soins destinés aux patients atteints de MII au Canada, pour les années à venir.

En 2018, les coûts directs des soins de santé liés aux MII sont estimés à au moins 1 milliard de \$ CA, et ils pourraient atteindre plus de 2 milliards de \$ CA.

## 4.1 Introduction

Les coûts directs des soins de santé sont les coûts associés aux produits et services nécessaires d'un point de vue médical, notamment les soins dispensés à l'hôpital, les consultations de médecins à titre de patient externe, les médicaments sous ordonnance, les tests diagnostiques (les tests de laboratoire et l'imagerie diagnostique), les soins continus complexes (par ex. réadaptation, soins de longue durée, etc.) et les soins à domicile. Au Canada, ces coûts sont pris en charge par le système de soins de santé de chaque province, alors qu'une proportion importante des coûts des médicaments sous ordonnance est à la charge des payeurs du secteur privé (par l'entremise de régimes d'assurance-médicaments) ou des patients.

Puisqu'il n'existe pas de remède pour les MII, les patients qui ont besoin de soins médicaux de longue durée, y compris des visites fréquentes chez le médecin, des tests et traitements médicaux, des hospitalisations et des chirurgies multiples. Nous avons aussi observé un élan en faveur de la surveillance et des traitements plus agressifs pour les personnes atteintes de MII, au cours de la dernière décennie, selon l'objectif révisé d'établir et de maintenir une guérison complète de l'intestin<sup>1</sup>. Cette nouvelle orientation favorise une utilisation accrue de l'endoscopie, de l'imagerie diagnostique et des services de laboratoire; la fréquence accrue des visites chez les spécialistes afin de surveiller la réponse au traitement; mais aussi des traitements ciblés plus agressifs (et plus coûteux) permettant d'atteindre des indicateurs de résultats plus stricts. De plus, les approches de traitement « descendantes » et « ascendantes accélérées » caractérisées par l'introduction plus rapide de traitements biologiques chez les personnes aux

prises avec des phénotypes agressifs de la maladie ou pour lesquelles les traitements conventionnels précoces échouent, sont de plus en plus adoptés, si l'on considère l'évolution de la documentation et les opinions des experts<sup>2,3</sup>.

L'introduction de traitements biologiques plus récents et l'évolution des paradigmes de soins ont augmenté la complexité des soins pour les MII, soulignant l'importance d'une implication rapide et continue des spécialistes. De plus, ces facteurs destinés à améliorer les résultats et la qualité de vie chez les patients ont probablement exercé une pression à la hausse sur les coûts des soins des MII au cours des dernières années.

## 4.2 Total des coûts directs pour les patients atteints de MII au Canada

Dans des études auprès de la population du Québec, du Manitoba et de l'Alberta, il a été démontré que les personnes souffrant de colite ulcéreuse coûtent en moyenne, au système de santé, entre 3 552 \$ CA (Manitoba) et 8 900 \$ CA (Québec) par personne par année, alors que les personnes atteintes de la maladie de Crohn coûtent au système de santé 4 232 \$ CA par personne chaque année (Manitoba)<sup>4,6</sup>. En moyenne, prendre soin des personnes plus âgées atteintes de MII est plus coûteux que de prendre soin des personnes plus jeunes<sup>4,5</sup>. Au Manitoba, les patients atteints de MII dont les soins sont les plus coûteux sont ceux dont le diagnostic a été établi au cours de la dernière année (en moyenne, 6 611 \$ CA), ceux qui sont hospitalisés (15 % des patients atteints de MII, en moyenne 13 495 \$ CA), ceux ayant subi une chirurgie majeure (2 % des patients atteints de MII, en moyenne 18 749 \$ CA) et ceux qui utilisent un traitement anti-TNF (0,7 % des patients atteints de MII, en moyenne 31 440 \$ CA)<sup>5</sup>. Le tableau 4-1 propose une comparaison des coûts directs des soins des MII dans toutes les provinces canadiennes, aux États-Unis, en Europe et en Australie.

Au Manitoba, les coûts directs moyens et médians des soins des MII étaient plus de deux fois supérieurs chez les patients atteints de MII que chez témoins du même âge et du même sexe (3 896 \$ CA c. 1 826 \$ CA comme valeur moyenne; 1 562 \$ CA c. 448 \$ CA comme valeur médiane) en 2005<sup>5</sup>. L'écart de coût entre les personnes souffrant ou non de MII était le plus élevé chez les enfants. L'utilisation de médicaments sous ordonnance représentait 42 % et 37 % du total des coûts directs, alors que les hospitalisations étaient responsables de 39 % et 40 % du total des

coûts directs, chez les personnes atteintes de MII et les témoins, respectivement. Par opposition, parmi les patients atteints de MII au Québec, les médicaments sous ordonnance n'ont contribué qu'à hauteur de 20 % du total des coûts directs des soins de santé, alors que les hospitalisations ont contribué à hauteur de 67 % des coûts de soins de santé directs<sup>6</sup>. En Alberta, le coût médian par hospitalisation pour la colite ulcéreuse varie entre 5 499 \$ CA (pour les personnes avec une poussée de la maladie n'exigeant pas de colectomie) et 23 698 \$ CA (pour les personnes ayant besoin d'une colectomie émergente). Dans ces trois provinces, les coûts des traitements biologiques étaient des facteurs importants des coûts des médicaments. Par exemple, si seulement 6,6 % des patients ayant récemment reçu un diagnostic de colite ulcéreuse au Québec recevaient des agents anti-TNF, ces médicaments représentaient 57,4 % du coût total des médicaments pour ces patients.

Lorsque l'on s'appuie sur ces trois études, l'on constate qu'il existe des différences importantes dans les coûts directs des soins des MII selon la province et la manière d'établir le coût. Si l'on applique les estimations du Manitoba relativement au coût moyen par personne atteinte de MII et qu'on l'ajuste en fonction de l'inflation (4 731 \$ CA par personne, en 2018), le coût médical direct total de la gestion des 270 000 patients que l'on estime vivre avec des MII au Canada en 2018 est de près de 1,28 milliard de \$ CA (entre 1,26 et 1,30 milliard de \$ CA). En revanche, si l'on s'appuie sur les estimations des coûts directs touchant les patients atteints de colite ulcéreuse de l'Alberta et du Québec, les coûts médicaux directs totaux pourraient être deux fois supérieurs à cette estimation.

Tableau 4-1 : Sommaire de la littérature sur les coûts directs des soins de santé des patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin.

A moins d'une indication contraire; b médiane; c comprend les hospitalisations médicales et de chirurgie; d les coûts excluent les montants de franchise et les autres coûts assumés par les patients; ne comprennent pas le coût de l'infliximab

Pays/ Province	Étude	Période de l'étude	Type de MII	Coût global (coût moyen par personne)	Coût des visites des patients externes chez le médecin (% du total)	Coût des visites au service des urgences (% du total)	Coût des interventions diagnostiques (% du total)	Coût de l'hospitalisation (% du total)	Coût des soins chirurgicaux (% du total)	Coût des médicaments (% du total)
Alberta	Coward 2015 <sub>4</sub>	Coût par hospitalisation	CU					Hospitalisation non chirurgicale : 5 499 \$ CA (ICR 5 530)	Colectomie non urgente : 14 316 \$ CA (ICR 6 399) Colectomie émergente : 23 698 \$ CA (ICR 14 404)	
Alberta	Loomes 2011 <sub>10</sub>	Coûts avant et après le début du traitement avec infliximab	MC	<b>Avant infliximab :</b> Année 2 : 3 981 \$ CA Année 1 : 3 930 \$ CA <b>Après infliximab :</b> Année 1 : 25 346 \$ CA Année 2 : 20 098 \$ CA	<b>Avant infliximab :</b> Année 2 : 264 \$ CA Année 1 : 285 \$ CA <b>Après infliximab :</b> Année 1 : 478 \$ CA Année 2 : 497 \$ CA	<b>Avant infliximab :</b> Année 2 : 118 \$ CA Année 1 : 191 \$ CA <b>Après infliximab :</b> Année 1 : 107 \$ CA Année 2 : 131 \$ CA	<b>Avant infliximab :</b> Année 2 : Coloscopie : 423 \$ CA Tomodensitogramme : 99 \$ CA IRM : 45 \$ CA Radiographie : 14 \$ CA Année 1 : Coloscopie : 426 \$ CA Tomodensitogramme : 114 \$ CA IRM : 38 \$ CA Radiographie : 10 \$ CA <b>Après infliximab :</b> Année 2 : Coloscopie : 242 \$ CA Tomodensitogramme : 255 \$ CA Coloscopie : 255 \$ CA Tomodensitogramme : 72 \$ CA IRM : 32 \$ CA Radiographie : 7 \$ CA Année 1 : Coloscopie : 242 \$ CA Tomodensitogramme : 255 \$ CA Coloscopie : 255 \$ CA Tomodensitogramme : 72 \$ CA IRM : 32 \$ CA Radiographie : 7 \$ CA Année 2 : Coloscopie : 242 \$ CA Tomodensitogramme : 255 \$ CA Coloscopie : 255 \$ CA Tomodensitogramme : 72 \$ CA IRM : 32 \$ CA Radiographie : 7 \$ CA	<b>Avant infliximab :</b> Année 2 : 2 881 \$ CA Année 1 : 2 715 \$ CA <b>Après infliximab :</b> Année 1 : 968 \$ CA Année 2 : 1 037 \$ CA	<b>Avant infliximab :</b> Année 2 : 1 895 \$ CA Année 1 : 1 504 \$ CA <b>Après infliximab :</b> Année 1 : 263 \$ CA Année 2 : 351 \$ CA	Infliximab seulement (après infliximab) : Année 1 : 23 328 \$ CA Année 2 : 17 969 \$ CA
Manitoba	Bernstein 2012 <sub>5</sub>	Durée de maladie variable	MI (tous les types d'affections)	Tous les patients : 3 896 \$ CA (se 90) Nouveau diagnostic : 6 611 \$ CA (se 593) Maladie de longue durée (4 ans et plus) : 3 621 \$ CA (se 94)	Tous les patients : 13 % Nouveau diagnostic : 11 % Maladie de longue durée (4 ans et plus) : 14 %		Tous les patients : 6 % Nouveau diagnostic : 6 % Maladie de longue durée (4 ans et plus) : 6 %	Tous les patients : 39 % Nouveau diagnostic : 63 % Maladie de longue durée (4 ans et plus) : 35 %		Tous les patients : 42 % Nouveau diagnostic : 20 % Patients avec maladie de longue durée (4 ans et plus) : 45 %
			MC	Tous les patients : 4 232 \$ CA (se 137) Nouveau diagnostic : 6 570 \$ CA (se 686) Maladie de longue durée (4 ans et plus) : 3 918 (se 145)	Tous les patients : 12 % Nouveau diagnostic : 11 % Maladie de longue durée : 13 %		Tous les patients : 5 % Nouveau diagnostic : 7 % Maladie de longue durée : 5 %	Tous les patients : 35 % Nouveau diagnostic : 63 % Maladie de longue durée (4 ans et plus) : 35 %		Tous les patients : 44 % Nouveau diagnostic : 19 % Maladie de longue durée (4 ans et plus) : 47 %
			CU	Tous les patients : 3 552 \$ CA (se 117) Nouveau diagnostic : 6 650 \$ CA (se 958) Maladie de longue durée (4 ans et plus) : 3303 (se 119)	Tous les patients : 14 % Nouveau diagnostic : 10 % Maladie de longue durée (4 ans et plus) : 14 %		Tous les patients : 7 % Nouveau diagnostic : 5 % Maladie de longue durée (4 ans et plus) : 7 %	Tous les patients : 39 % Nouveau diagnostic : 63 % Maladie de longue durée (4 ans et plus) : 36 %		Tous les patients : 40 % Nouveau diagnostic : 21 % Maladie de longue durée (4 ans et plus) : 43 %
Manitoba	Targownik 2018 <sub>11</sub>	Coûts encourus l'année avant et l'année après le début des anti-TNF.	MI (tous les types d'affections)	Pré-anti TNF : 10 206 \$ Post-anti-TNF : 44 786 \$				Pré-anti TNF : 6 419 \$ Post-anti-TNF : 5 627 \$		Pré-anti-TNF: \$1,861 Post-anti-TNF: \$37,448 (95% of total drug costs)
Québec	Dan 2017 <sub>6</sub>	Nouveaux cas avec période d'élimination d'un an. Les coûts sont indiqués par jour.	CU	59,34 \$ CA (sd 159,29)	Visites de GI chez des non-gastroentérologues : 0,38 \$ CA (sd 0,77) Visites chez des gastroentérologues : 0,52 \$ CA (sd 0,76)	Visites associées aux troubles GI : 1,61 \$ CA (sd 5,28)		41,27 \$ CA (sd 112,74) par jour	9,90 \$ CA (sd 110,290) par jour	5-ASA : 1,42 \$ CA (sd 2,00) par jour Immunomodulateurs : 0,25 \$ CA (sd 0,93) par jour anti-TNF : 3,23 \$ CA (sd 15,67) par jour Corticostéroïdes : 0,16 \$ CA (sd 0,35) par jour GPA : 0,61 \$ CA (sd 0,87) par jour Autres médicaments pour la CU : 0,02 \$ CA (0,17) par jour
États-Unis	Gleason 2013 <sub>12</sub>	Cas prévalents	MI (tous les types d'affections)	22 070 \$ CA US						<b>Biologique seulement</b> 2 929 \$ CA (13,3 %)
États-Unis	Karve 2012 <sub>13</sub>	Nouveaux cas avec période d'élimination de six mois. Coûts encourus au cours des 12 premiers mois.	MI (tous les types d'affections)	18 302 \$ CA US (sd 41 955)	Visites en clinique : 1 013 \$ CA US (1 573)	366 \$ CA US (1 224)	Visites en tant que patient externe : 4 063 \$ CA US (sd 9 027)	10 185 \$ CA US (sd 36 306)		2 677 \$ CA US (sd 5 536) Stéroïdes : 67 \$ CA US (sd 276)   Anti-TNF : 35 \$ CA US (sd 513)   Immunomodulateurs : 151 \$ CA US (sd 397)   Salicylates : 857 \$ CA US (sd 1308)   Autre : 1568 \$ CA (sd 5040)
États-Unis	Park 2016 <sub>14</sub>	Cas prévalents	MC	18 637 \$ CA US (sd 32 023)*	Cabinet du médecin : 8,2 %	2,6 %	Procédures hospitalières pour patient externe : 15,7% Environnement de patient externe autre : 8,6 %	23,1 %		45,5 %
États-Unis	Wan 2014 <sub>15</sub>	Coûts avant et après le début du traitement avec infliximab	MI (tous les types d'affections)	<b>Avant infliximab :</b> 22 463 \$ CA US (sd 25 376) <b>Après infliximab :</b> Adhérent : 41 713 \$ CA Non-adhérent : 47 411 \$ CA	<b>Avant infliximab :</b> 10 264 \$ CA US (sd 12 489) <b>Après infliximab :</b> Adhérent : 7 357 \$ CA US Non-adhérent : 10 909 \$ CA US			<b>Avant infliximab :</b> 7 814 \$ CA US (sd 20 092) <b>Après infliximab :</b> Adhérent : 2 458 \$ CA US Non-adhérent : 17 634 \$ CA US		Après infliximab : Adhérent : 28 289 \$ CA US Autre : 3 373 \$ CA US Non-adhérent : 14 889 \$ CA US Autre : 3 521 \$ CA US
Australie	Niewiadomski 2015 <sub>7</sub>	Nouveaux cas; coûts encourus au cours des 12 premiers mois suivant le diagnostic	MC	10 477 \$ CA AUD (sd 12 737)	258 \$ CA AUD (sd 34) (2 %)		2 196 \$ CA AUD (sd 956) (21 %)	6 493 \$ CA AUD (sd 2 884) (14 %)	15 283 \$ CA AUD (sd 18 656) (32 %)	3 366 \$ CA AUD (sd 5 912) (32 %)
			CU	6 292 \$ CA AUD (sd 6,96)	242 \$ CA AUD (sd 37) (4 %)		1 825 \$ CA AUD (sd 743) (29 %)	6 282 \$ CA AUD (sd 5 276) (18 %)	35 506 \$ CA AUD (sd 31 228) (12 %)	2 447 \$ CA AUD (sd 1 898) (39 %)
Australie	Gibson 2014 <sub>16</sub>	Cas prévalents. Les coûts sont indiqués pour une période de 3 mois	CU	2 914 \$ CA AUD (sd 3 447, 95 % IC 2 399 à 3 428)	Médecin généraliste : 371 \$ CA AUD (4 %) Spécialiste : 1 100 \$ CA AUD (13 %) Visite à l'urgence : 46 \$ CA AUD (<1 %)			6 643 \$ CA AUD (82 %)a		
Europe Multinational	Odes 2010 <sub>17</sub>	Nouveaux cas, suivis pendant une période pouvant atteindre 10 ans. Les coûts sont indiqués pour une période de 3 mois	MC	569,10 € (sd 2 188,90)						
			CU	324,80 € (sd 1 659,90)						
Europe Multinational	Burisch 2015 <sub>8</sub>	Nouveaux cas. Coûts encourus au cours des 12 premiers mois suivant le diagnostic	MI (tous les types d'affections)	3 956 €			1 495 € (38%)		1 044 € (26 %)	Tous les traitements biologiques pour MI : 571 € (14 %) Médicament de référence : 22 % 5-ASA : 567 €   Glucocorticoïdes : 217 €   Immunomodulateurs : 63 €
			MC	5 942 €			1 857 € (31%)		1 995 € (34 %)	Traitements biologiques : 1 168 € (20 %) Médicament de référence : 15 % 5-ASA : 328 €   Glucocorticoïdes : 509 €   Immunomodulateurs : 85 €
			CU	2 753 €			1 248 € (45%)		476 € (17 %)	Traitements biologiques : 8 % Médicament de référence : 30 % 5-ASA : 734 €   Glucocorticoïdes : 29 €   Immunomodulateurs : 51 €
Pays-Bas	Severs 2016 <sub>18</sub>	Cas prévalents	MI	4 866 € (95 % IC 3 290 à 6 443)			58,8 € (95 % IC 19,5 à 98,1)	597,30 € (95 % IC 188,30 à 1 006,3)	91,3 € (95 % IC 4,7 à 177,8)	Agents biologiques anti-TNF seulement : 3 924,0 € (95 % IC 2 427,0 à 5 420,9)
Pays-Bas	van der Valk 2014 <sub>9</sub>	Cas prévalents. Les coûts sont indiqués par intervalle de 3 mois	MC	1 625,18 € (95 % IC 1 475,87 à 1 774,50)	Gastro-entérologue : 60,65 € (54,70 à 66,59) (3,7 %) Infirmière spécialisée : 5,67 € (5 % IC 4,86 à 6,47) (0,3 %) Interniste : 5,61 € (5 % IC 3,66 à 6,66) (0,3 %) Diététicienne : 3,52 € (5 % IC 2,33 à 4,70) (0,2 %) Chirurgien(ne) : 6,24 € (5 % IC 3,71 à 8,78) (0,4 %) Rhumatologue : 4,06 € (5 % IC 2,62 à 5,50) (0,2 %) Dermatologue : 3,50 € (5 % IC 1,90 à 5,11) (0,2 %) Médecin du travail : 1,88 € (5 % IC 0,87 à 2,88) (0,1 %) Psychiatre : 7,68 € (5 % IC -5,12 à 20,47) (0,5 %) Visites chez le généraliste (soirée/week-end) : 4,99 € (5 % IC 3,85 à 6,13) (0,3 %)	5,83 € (95 % IC 3,73 à 7,94) (0,4 %)	40,60 € (95 % IC 33,58 à 47,56) (2,6 %) Coloscopie : 24,31 € (95 % IC 19,71 à 29,46) (1,5%)	315,25 € (95 % IC 231,18 à 399,33) (19,4 %)	9,90 € (95 % IC 2,71 à 17,10) (0,6 %)	1 145,33 € (95 % IC 1 041,80 à 1 248,86) (70,5 %) Mésalazine : 54,82 € (5 % IC 49,27 à 60,38) (3,4 %) Budesonide : 10,83 € (8,44 à 13,21) (0,7 %) Prednisone : 0,40 € (0,27 à 0,53) (0,0 %) Azathioprine : 23,30 € (5 % IC 21,15 à 25,44) (1,4 %) 6-mp : 6,13 € (4,90 à 7,37) (0,4 %) Méthotrexate : 8,12 € (5 % IC 5,73 à 10,52) (0,5 %) Infliximab : 490,84 € (5 % IC 411,65 à 570,03) (30,2 %) Adalimumab : 550,89 € (5 % IC 427,46 à 629,33) (33,9 %)
			CU	594,89 € (95 % IC 504,90 à 684,89)	Gastro-entérologue : 41,06 € (5 % IC 36,22 à 45,90) (6,9%) Infirmière spécialisée : 3,76 € (2,97 à 4,56) (1,0%) Interniste : 4,26 € (5 % IC 2,57 à 5,95) (0,7%) Diététicienne : 2,34 € (5 % IC 1,39 à 3,29) (0,4%) Chirurgien(ne) : 3,06 € (5 % IC 1,40 à 4,72) (0,5%) Rhumatologue : 1,28 € (5 % IC 0,30 à 2,27) (0,2%) Dermatologue : 1,71 € (5 % IC -0,13 à 3,43) (0,3 %) Médecin du travail : 1,07 € (5 % IC -0,09 à 2,23) (0,2%) Psychiatre : 0,36 € (5 % IC -0,15 à 0,96) (0,1 %) Généraliste (visites pendant la journée) : 2,48 € (1,71 à 3,25) (0,4%) Généraliste (soirée/week-end) : 4,33 € (5 % IC 3,11 à 5,55) (0,7%)	2,67 € (95 % IC 1,14 à 4,20) (0,4 %)	29,85 € (95 % IC 22,97 à 36,73) (5,1 %) Coloscopie : 24,31 € (18,22 à 30,22) (4,1%)	138,64 € (83,85 à 193,42) (23,3 %)	8,16 € (95 % IC 0,78 à 15,54) (1,4 %)	349,86 € (5 % IC 290,86 à 409,58) (58,8 %) Mésalazine : 136,47 € (5 % IC 129,9 à 143,01) (22,9 %) Budesonide : 4,86 € (5 % IC 2,93 à 6,79) (0,8%) Prednisone : 0,39 € (5 % IC 0,23 à 0,54) (0,1%) Azathioprine : 13,83 € (5 % IC 11,74 à 15,92) (2,3 %) 6-mp : 5,51 € (4,12 à 6,90) (0,9 %) Méthotrexate : 1,86 € (5 % IC 0,48 à 3,23) (0,3 %) Infliximab : 145,02 € (5 % IC 92,2 à 198,02) (24,4 %) Adalimumab : 41,92 € (5 % IC 14,61 à 69,22) (7,0 %)
Espagne	Aldegue 2016 <sub>19</sub>	Cas prévalents	CU	1 754,10 € (sd 2418,08; 95 % IC 1 479,37 à 2 034,83)	Visites chez le généraliste : 250,52 € (sd 203,79; 95 % IC 226,86 à 274,18) Visites chez le généraliste : 54,89 € (sd 116,70; 95 % IC 41,37 à 58,44) Visites en santé mentale : 1,19 € (sd 11,23; 95 % IC -0,11 à 2,49)	61,07 € (sd 90,77; 95 % IC 50,53 à 71,61)	50,06 € (sd 69,74; 95 % IC 41,96 à 58,16)	853,30 € (sd 2 157,77; 95 % IC 602,79 à 1 103,81) (47,88 %)		596,52 € (sd 574,63; 95 % IC 429,81 à 563,23) (28,31 %)
Royaume-Uni	Sprakes 2010 <sub>20</sub>	Coûts pour l'année précédant et suivant le début du traitement par infliximab	MC	<b>Avant infliximab :</b> 4 965,20 £ <b>Après infliximab :</b> 2 214,37 £	<b>Avant infliximab :</b> 479,30 £ <b>Après infliximab :</b> 448,45 £		<b>Avant infliximab :</b> Radiologie : 315,79 £   Endoscopie : 397,64 £   Tests de laboratoire : 48,52 £ <b>Après infliximab :</b> Radiologie : 89,46 £   Endoscopie : 77,86 £   Tests de laboratoire : 37,13 £	<b>Avant infliximab :</b> 2588,36 £ <b>Après infliximab :</b> 670,90 £	<b>Avant infliximab :</b> 536,88 £ <b>Après infliximab :</b> 124,06 £	<b>Avant infliximab :</b> 598,71 £ <b>Après infliximab :</b> 448,45 £ Coûts de perfusion : 393,86 £
Royaume-Uni	Lindsay 2013 <sub>21</sub>	Coûts pour l'année précédant et suivant le début du traitement par infliximab (par année)	MC		<b>Avant infliximab :</b> 913,48 £ <b>Après infliximab :</b> 823,23 £		<b>Avant infliximab :</b> 411,00 £ <b>Après infliximab :</b> 190,04 £	<b>Avant infliximab :</b> 1 908,85 £ <b>Après infliximab :</b> 1 194,01 £		<b>Après infliximab :</b> 7 128,02 £

# TABLEAU 4-1: SOMMAIRE DE LA LITTÉRATURE SUR LES COÛTS DIRECTS DES SOINS DE SANTÉ DES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN.

Chez les cohortes non canadiennes, les dépenses spécifiques au secteur des patients atteints de MII se sont avérées très variables (voir le tableau 4-1). Une étude de cohorte de l'Australie a indiqué qu'environ 18 % et 12 % des coûts des soins de santé directs chez les personnes avec un nouveau diagnostic de colite ulcéreuse étaient attribuables, respectivement, aux coûts d'hospitalisation médicale et chirurgicale<sup>7</sup>. Chez les personnes avec un nouveau diagnostic de maladie de Crohn, 14 % et 32 % des coûts directs totaux étaient le résultat des hospitalisations médicales et chirurgicales, respectivement<sup>7</sup>. Cette même étude a indiqué que 32 % et 39 % des coûts directs des soins étaient liés aux médicaments sous ordonnance chez les patients atteints de maladie de Crohn et de colite ulcéreuse, respectivement<sup>7</sup>.

Dans une importante cohorte initiale prospective européenne de patients atteints de MII basée sur la population prospective, les traitements médicaux et les chirurgies représentaient 36 % et 26 % des dépenses totales de soins de santé, respectivement, au cours de la première année suivant le diagnostic<sup>8</sup>. L'utilisation d'agents anti-TNF représentait seulement 14 % des coûts totaux des soins de santé, alors que le traitement médical standard représentait 22 % des coûts directs totaux. Inversement, dans une importante cohorte néerlandaise, les coûts d'hospitalisation représentaient moins de 20 % des coûts des soins de santé chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn et 23 % des coûts des soins de santé chez les personnes atteintes de colite ulcéreuse; l'utilisation d'agents anti-TNF $\alpha$  représentait 64 % et 31 % du coût total des soins de santé chez les patients atteints de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse, respectivement<sup>9</sup>.

## 4.3 Soins spécialisés en matière de MII

Les soins précoces par des gastroentérologues sont associés à des risques réduits de chirurgie<sup>22, 23</sup> et à un nombre réduit de visites au service des urgences (SU) par les patients atteints de MII<sup>24</sup>. L'admission effectuée sous la supervision directe d'un(e) gastroentérologue a aussi été associée à un risque inférieur de décès chez les patients atteints de colite ulcéreuse qui sont hospitalisés<sup>25</sup>.

Au cours des deux dernières décennies, les soins des gastroentérologues pour les personnes vivant avec des MII ont augmenté au Canada<sup>23,26</sup>. Entre 63 % et 88 % des patients atteints de la maladie de Crohn consultent un gastroentérologue au moins une fois dans l'année suivant le diagnostic<sup>23,27</sup>. En revanche, l'implication des spécialistes demeure sous-optimale puisque le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic de MII (habituellement établi par un(e) spécialiste) dépasse toujours six mois<sup>22</sup>, et seul un tiers des patients reçoivent des soins de suivi continus avec un(e) gastroentérologue au cours des cinq premières années suivant le diagnostic<sup>27</sup>.

Les personnes âgées qui reçoivent un diagnostic de MII sont moins susceptibles de recevoir des soins continus de la part d'un(e) gastroentérologue, comparées aux personnes plus jeunes au moment du diagnostic. Ces différences sont tout particulièrement prononcées chez les personnes âgées vivant dans des régions rurales<sup>27</sup>. Globalement, les résidents ruraux atteints de MII sont environ deux fois moins susceptibles de consulter un(e) gastroentérologue au Canada et effectuent 20 % moins de visites annuelles comparées à leurs homologues urbains.



## 4.4 Hospitalisations

Au Canada, les patients atteints de MII consultent un médecin pour leur MII de deux à quatre fois par année<sup>22,28</sup>, le plus grand nombre de visites étant observé dans l'année suivant le diagnostic. Les enfants atteints de MII consultent un médecin en moyenne 11 fois par année (IQR 7), et 90 % de ces visites sont en lien avec leur MII<sup>29</sup>. Les enfants atteints de MII visitent un médecin plus souvent que les enfants qui ne sont pas atteints de MII, au moins au cours des cinq années suivant le diagnostic<sup>29</sup>.

Environ un adulte sur cinq qui est atteint de la maladie de Crohn et un adulte sur huit qui est atteint de colite ulcéreuse sont hospitalisés chaque année<sup>22,30</sup>. Les hospitalisations sont plus courantes au cours de la première année suivant le diagnostic. On observe des taux d'hospitalisation plus élevés chez les jeunes adultes (18 à 40 ans) que chez les adultes d'âge moyen (41 à 64 ans) et les personnes âgées ( $\geq 65$  ans). Environ un enfant ontarien atteint de MII sur quatre est hospitalisé au cours de la première année suivant le diagnostic et près de la moitié d'entre eux sont hospitalisés dans les cinq ans suivant le diagnostic<sup>28</sup>.

Dans le cadre d'une étude sur la population canadienne, 2,3 % des patients atteints de MII hospitalisés ont été hospitalisés à nouveau dans le mois suivant leur congé, alors que 5,6 % et 7,7 % étaient admis à nouveau à l'hôpital, respectivement à l'intérieur de 6 et 12 mois<sup>31</sup>. De plus, 11 % des enfants atteints de MII étaient admis à nouveau dans l'année suivant l'hospitalisation, comparativement à 5,3 % chez les patients âgés. La durée moyenne des hospitalisations en lien avec la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse était de 8,8 (sd 12,3) et de 10,2 (sd 11,7) jours, respectivement. Les patients âgés sont restés à l'hôpital plus longtemps que les patients plus jeunes (respectivement 13 et 8 jours)<sup>31</sup>.

Dans le cadre d'une étude sur la population du Manitoba, il a été observé que 0,74 % des patients atteints de MII étaient admis aux soins intensifs chaque année, un pourcentage plus élevé que les témoins appariés (rapport des risques (RR), 1,79; intervalle de confiance de 95 % (IC), 1,58 à 2,02)<sup>32</sup>. Le risque d'admission aux soins intensifs était supérieur chez les patients atteints de la maladie de Crohn (RR, 2,31; CI 95 %, 1,95 à 2,75) que chez ceux atteints de colite ulcéreuse (RR, 1,37; CI 95 %, 1,13 à 1,65) lorsque comparés aux témoins appariés.

## 4.5 Chirurgies

### 4.5.1 Colite ulcéreuse

Dans le cadre d'un examen systématique et d'une méta-analyse des études sur la population, le risque de colectomie suivant un diagnostic de colite ulcéreuse était de 4,9 % lors de la première année, de 11,6 % après cinq ans et de 15,6 % après dix ans<sup>33</sup>. Les patients canadiens atteints de colite ulcéreuse pourraient afficher un taux inférieur de colectomie si l'on s'appuie sur une récente étude au Manitoba qui présente les risques de colectomie à cinq, dix et 20 ans, respectivement à 7,5 %, 10,4 % et 14,8 %<sup>34</sup>. En Ontario, le risque de colectomie sur dix ans est de 13,3 % chez les jeunes adultes et de 18,5 % chez les personnes dont la colite ulcéreuse débute à l'âge aîné (voir la figure 4-1)<sup>35</sup>. Plusieurs études ont démontré que les taux de colectomie ont diminué dans les cas de colite ulcéreuse au cours des deux dernières décennies, possiblement grâce à l'introduction de meilleurs traitements des MII<sup>29,36-40</sup>.

Chez les enfants, le risque de colectomie est légèrement supérieur que chez les adultes, et comparable à celui des patients dont la colite

ulcéreuse se déclare à l'âge aîné (voir la figure 4-1). Les taux de colectomie au cours de la première année suivant le diagnostic de colite ulcéreuse varient entre 4,8 % et 6 %<sup>28,29</sup>. Ce nombre passe à 15 à 17 % après dix ans suivant le diagnostic. Le risque de chirurgie précoce est similaire parmi tous les groupes d'âge pédiatrique. En revanche, les sujets masculins recevant un diagnostic de colite ulcéreuse avant l'âge de six ans étaient moins susceptibles de subir une colectomie dans les dix ans suivant le diagnostic<sup>28</sup> que les sujets masculins obtenant un diagnostic à un âge plus avancé<sup>28</sup>.

Les patients hospitalisés pour une colite ulcéreuse grave sont à risque tout particulièrement élevé de subir une colectomie. Une étude canadienne sur la population a découvert que 11 % des patients atteints de colite ulcéreuse admis à l'hôpital subissaient une colectomie au cours de leur première hospitalisation<sup>31</sup>. Une autre étude multicentrique canadienne a indiqué que 18 % des hospitalisations chez les patients atteints de colite ulcéreuse avaient pour résultat une colectomie, même si les taux de

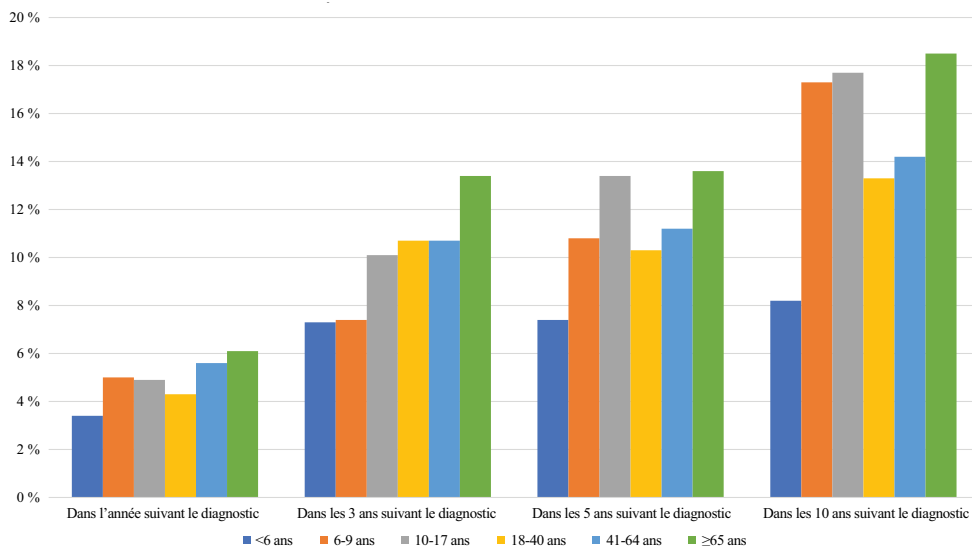


Figure 4-11 : Risque de colectomie chez les patients atteints de colite ulcéreuse en Ontario. Données tirées de *Gastroenterology* 2014;147:803-13 et de *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:218-23<sup>28,35</sup>.



#### 4.5.2 Maladie de Crohn

colectomie varient grandement parmi les centres (de 6 à 40 %) <sup>41</sup>. Une étude distincte réalisée à Calgary a découvert que près de 60 % des patients atteints de colite ulcéreuse qui sont admis à l'hôpital au cours des trois années suivant le diagnostic subissaient une colectomie lors de leur hospitalisation <sup>40</sup>. Il est important de souligner que les patients qui subissent une colectomie d'urgence ont un taux de mortalité beaucoup plus élevé que les patients qui subissent une colectomie non urgente (5,3 % c. 0,7 %) <sup>42</sup>. Pour cette raison, éviter les chirurgies d'urgence grâce au soutien médical et chirurgical de grande qualité du médecin est essentiel dans la gestion de la colite réfractaire.

Dans le cadre d'un examen systématique et d'une méta-analyse d'études sur la population, 16,3 %, 33,3 % et 46,6 % des personnes atteintes de la maladie de Crohn nécessitaient une chirurgie dans l'année, les cinq années et les dix années suivant le diagnostic <sup>33</sup>, respectivement. L'intervention la plus courante consistait en une résection intestinale limitée. Parmi les personnes ayant subi une chirurgie, 24,2 % et 35,0 % ont subi une deuxième chirurgie après cinq et dix ans, respectivement <sup>43</sup>. Ce risque est plus élevé chez les Canadiens vivant en région rurale, possiblement en raison d'une utilisation inférieure des soins spécialisés à titre de patient externe en lien avec leur MII <sup>44</sup>.

Les patients canadiens atteints de la maladie de Crohn pourraient afficher des taux inférieurs de chirurgie comparés aux patients d'autres juridictions. Entre 21 % et 24 % des patients atteints de la maladie de Crohn diagnostiquée à l'âge adulte subissent une résection intestinale dans les cinq années suivant le diagnostic, et de 27 % à 31 % d'entre eux subissent une résection

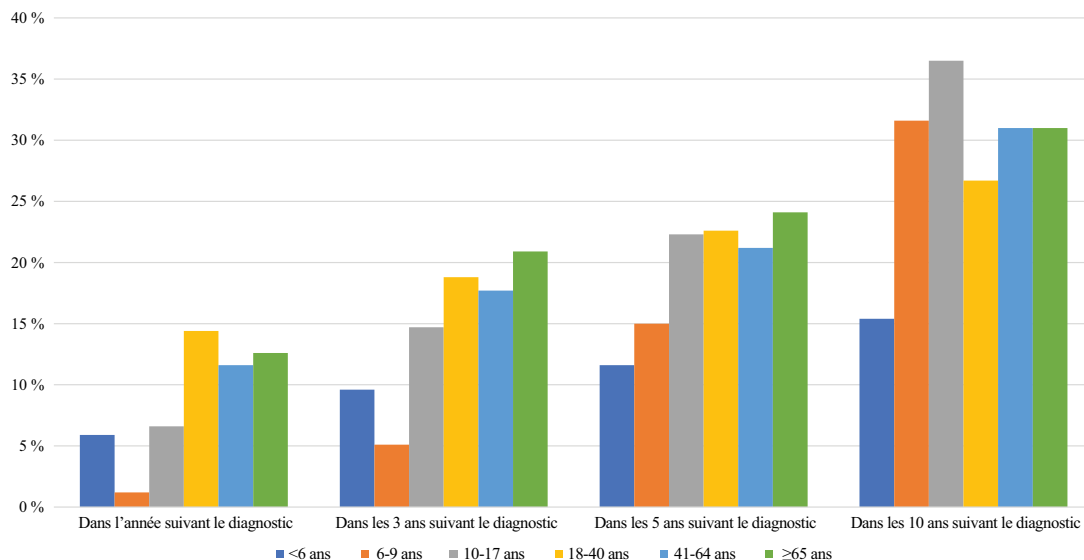


Figure 4-2 : Risque de résection intestinale dans les cas de maladie de Crohn en Ontario. Données tirées de *Gastroenterology* 2014;147:803-13 et de *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:218-23<sup>28,35</sup>.

## 4.6 Coût des médicaments sous ordonnance

intestinale dans les dix ans (voir la figure 4-2)<sup>35</sup>. Comme c'est le cas de la colite ulcéreuse, les taux de résection intestinale chez les patients atteints de la maladie de Crohn ont diminué au fil du temps.<sup>29,45</sup> Une étude réalisée par Calgary Health Zone a indiqué une diminution de 3,5 % par année du besoin de résection intestinale entre 2002 et 2011<sup>45</sup>. Cette diminution a été stimulée par une réduction des chirurgies d'urgence (qui, elles, ont diminué de 10,1 % par année), alors que le taux de chirurgies non urgentes restait constant<sup>45</sup>.

Les études évaluant le risque de chirurgie chez les enfants canadiens atteints de la maladie de Crohn estiment que les taux opératoires sont inférieurs dans les cas de maladies découvertes à un âge pédiatrique. Les risques à un an, cinq ans et dix ans de devoir subir une résection intestinale se situent entre 6 et 9 %, 12 et 23 %, et 15 et 36 %, respectivement<sup>28,29</sup>. Le risque inférieur de chirurgie dans les cas de maladie diagnostiquée pendant l'enfance est probablement dû à un taux beaucoup plus faible de fibrosténose précoce ou de maladie pénétrante chez les enfants, lorsque comparés aux adultes<sup>46</sup>. Comme c'est le cas chez les adultes, les taux de chirurgie pour les enfants atteints de la maladie de Crohn ont diminué au cours des 20 dernières années.<sup>29</sup>

Parmi les patients hospitalisés pour la maladie de Crohn au Canada, 16 % subissent une résection intestinale au cours de leur première hospitalisation<sup>31</sup>. Une autre étude a découvert que 20 % des patients admis dans des centres académiques canadiens entre 2011 et 2013 ont subi une résection intestinale lors de leur hospitalisation, quoique les différences étaient significatives dans les taux de chirurgies parmi les centres (de 9 à 36 %)<sup>41</sup>. Comme c'est le cas pour la colite ulcéreuse, les patients qui ont subi une chirurgie d'urgence avaient un taux de mortalité plus élevé que ceux qui ont subi une chirurgie non urgente (3,6 % c. 0,6 %)<sup>42</sup>.

Dans la période post-biologique, les médicaments sous ordonnance représentent entre 30 % et 70 % des coûts des soins de santé en lien avec les MII à l'échelle internationale (voir le tableau 2-1)<sup>7-9,14,19,40</sup>. Avant l'introduction des traitements biologiques pour le traitement des MII, les médicaments sous ordonnance représentaient moins de 25 % des coûts, alors que les hospitalisations représentaient plus de 50 % des coûts directs des soins des MII<sup>12</sup>. Les données du Manitoba indiquent que les coûts des médicaments sous ordonnance représentent dorénavant 20 % des coûts directs des soins de santé chez les patients ayant obtenu un nouveau diagnostic de MII et 45 % des coûts chez les patients avec maladie de longue durée<sup>5</sup>. Pour cette raison, les études évaluant les coûts directs des soins des MII au cours de la période pré-biologique n'ont que peu de pertinence dans la situation actuelle.

Les coûts des médicaments sous ordonnance ont continué d'augmenter, en ce qui a trait à l'utilisation d'agents biologiques anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab), ainsi que l'introduction de traitements biologiques additionnels dans le marché (ustekinumab, vedolizumab). En 2016, sept des dix médicaments les plus vendus au Canada étaient des médicaments biologiques<sup>49</sup>. Parmi toutes les indications approuvées, les ventes canadiennes de médicaments immunobiologiques ont presque doublé depuis 2010, atteignant 2,2 milliards de \$ CA en 2015 (10,3 % de la part du marché pharmaceutique canadien). Cela représente une part considérablement plus élevée du marché pharmaceutique que ce qui est observé en France, en Allemagne, en Italie, en Suisse, au Royaume-Uni et aux États-Unis (part de marché qui varie entre 4,1 % et 7,7 %)<sup>49</sup>. Si les coûts croissants ont été en partie contrebalancés par un nombre moindre de chirurgies en lien avec les MII<sup>33,45</sup>,

probablement en raison d'un contrôle amélioré des maladies, l'introduction des agents biologiques a entraîné une augmentation nette substantielle des coûts globaux des soins des MII<sup>20,50</sup>.

Une vérification de la base de données nationale des demandes de remboursements de médicaments<sup>51</sup> en 2012 a estimé que les demandes publiques et privées de remboursements de médicaments pour l'année 2011, spécifiquement indiqués pour les MII, se chiffraient à 460 millions de \$ CA, dont environ 84 % concernait les médicaments biologiques que sont infliximab et adalimumab. Des différences importantes ont été observées dans les coûts au pays, les coûts des médicaments per capita étant deux fois plus élevés dans certaines provinces, comparés à d'autres. Une différence du simple au triple a été observée dans certaines provinces en ce qui concerne le pourcentage de coûts de médicaments couverts par les régimes publics par rapport à ceux couverts par les régimes privés<sup>52</sup>.

S'appuyant sur les données administratives sur la santé de la population du Manitoba, les coûts directs moyens et médians des soins des MII, y compris les médicaments sous ordonnance (coûts des médicaments couverts par les assureurs privés), les hospitalisations (chirurgie d'un jour et patient hospitalisé) et les visites au cabinet du médecin, étaient deux fois supérieurs chez les patients atteints de MII que chez les témoins de même âge et de même sexe (3 896 \$ CA c. 1 826 \$ CA pour la valeur moyenne, 1 562 \$ CA c. 448 \$ CA pour la valeur médiane) pour l'année financière 2005/2006<sup>5</sup>. L'utilisation des médicaments sous ordonnance représentait 42 % et 37 % de coûts directs totaux concernant les patients atteints de MII et les témoins, respectivement (voir le tableau 4-1). Dans une étude mise à jour auprès de ce groupe qui utilise des données sur la population

s'échelonnant de 2004 à 2016, les coûts totaux moyens des médicaments et les coûts d'utilisation des soins de santé (incluant les coûts des médicaments) pour les personnes atteintes de MII étaient de 1 861 \$ CA et de 10 206 \$ CA, respectivement, dans l'année précédant l'initiation du traitement anti-TNF et de 37 448 \$ CA et 44 786 \$ CA, respectivement, dans l'année suivant l'initiation du traitement anti-TNF (voir le tableau 4-1)<sup>11</sup>. Les coûts annuels moyens d'hospitalisation ont diminué de 12 % au cours de l'année suivant l'initiation du traitement anti-TNF, passant de 6 419 \$ CA à 5 627 \$ CA par personne. Des diminutions similaires ont été observées dans les coûts des soins des patients hospitalisés en Alberta (passant de 2 715 \$ CA à 968 \$ CA dans l'année précédant et l'année suivant l'initiation du traitement par infliximab),<sup>10</sup> aux États-Unis<sup>15,53</sup>, et au Royaume-Uni (voir le tableau 4-1)<sup>20,21</sup>. Les coûts pour les patients externes semblent être similaires avant et après le traitement avec infliximab<sup>10,15,20,21</sup>. Globalement, 14,2 % des adultes atteints de la maladie de Crohn, 4,1 % des adultes avec colite ulcéreuse et 50 % des enfants utilisent les agents biologiques anti-TNF que sont l'infliximab et l'adalimumab<sup>54,55</sup>.

L'introduction d'agents anti-TNF biosimilaires sur le marché peut réduire le coût du traitement des patients atteints de MII. Inflectra, le premier infliximab biosimilaire, a été approuvé pour utilisation dans la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse au Canada le 14 juin 2016 et il coûte environ la moitié de l'infliximab d'origine (Remicade)<sup>49,56</sup>. Des agents d'infliximab biosimilaires additionnels, ainsi que des agents d'adalimumab biosimilaires, sont actuellement développés, ce qui pourrait contribuer à abaisser la courbe des coûts encore davantage<sup>57</sup>. En 2016, les ventes canadiennes d'infliximab (Remicade) et d'adalimumab (Humira)

## 4.7 Coûts de fin de vie

étaient d'environ 1 milliard de \$ CA et de 650 millions de \$ CA, respectivement<sup>56</sup>. L'on estime que même si seulement 10 % de l'utilisation d'infliximab au Canada était sous la forme d'infliximab biosimilaire (parmi toutes les indications), cela se traduirait par une réduction de plus de 41 millions de \$ CA des dépenses de médicaments<sup>49</sup>.

La pénétration de l'infliximab biosimilaire dans le marché a été lente au Canada, atteignant seulement 1 % de la part de marché total de l'infliximab à la fin de 2016<sup>56</sup>. En revanche, pour faire des économies, certaines provinces rendent obligatoire l'utilisation d'infliximab biosimilaire pour les nouveaux traitements par infliximab chez les personnes atteintes de MII qui ont besoin d'une assurance-médicaments provinciale, ce qui pourrait améliorer la pénétration du marché. De plus, plusieurs compagnies d'assurance-médicaments privées commencent à suivre l'exemple. Contrairement à certains pays d'Europe, passer du médicament d'origine à l'infliximab biosimilaire n'est pas obligatoire au Canada, ce qui peut aussi avoir eu un impact sur la pénétration du marché de l'infliximab biosimilaire.

La période de fin de vie est une période pendant laquelle les demandes en matière de soins de santé augmentent rapidement<sup>58</sup>. Les services de soins de santé fournis au cours de la dernière année de vie représentent près de 10 % (4,7 milliards de \$ CA) du budget annuel des soins de santé de l'Ontario, même si les personnes décédées représentent seulement 0,67 % de la population canadienne<sup>58,59</sup>. Par conséquent, la période de fin de vie est une cible importante pour le développement de stratégies économiques de prestation des soins de santé.

Dans une étude de cohorte sur la population touchant les personnes décédées en Ontario entre 2010 et 2013, les personnes atteintes de MII décédées (N = 2 214) représentaient un coût par patient ajusté supérieur de 7 210 \$ CA CA (IC de 95 % 5 005 \$ CA à 9 464 \$ CA) au cours de leur dernière année de vie, en comparaison avec les personnes décédées non atteintes de MII (N = 262 540), incluant la plupart des autres personnes décédées avec maladie chronique (15 des 16 maladies chroniques étudiées; seules les maladies rénales ont été associées à des coûts plus élevés). La différence de coût était largement attribuable au coût des hospitalisations (76 % de la différence), tout particulièrement au cours des 90 derniers jours de vie<sup>60</sup>. Améliorer les soins de fin de vie des patients atteints de MII à l'extérieur de l'environnement hospitalier pourrait substantiellement réduire les coûts du système de soins de santé, tout en améliorant la qualité de vie.

## 4.8 Conclusions

Les MII sont coûteuses. Au Canada, le coût direct des soins de santé aux personnes atteintes de MII sont estimés à au moins 1,28 milliard de \$ CA en 2018, et ils pourraient atteindre plus de 2 milliards de \$ CA. Les principaux moteurs des coûts de soins de santé directs sont les hospitalisations et les produits pharmaceutiques. Au fil du temps, la source des coûts directs est passée des hospitalisations et chirurgies aux traitements pharmaceutiques. L'introduction d'agents biologiques a amélioré les soins des MII, mais représentent une dépense importante pour le système de soins de santé. Les agents biosimilaires auront un impact sur la réduction du coût des agents biologiques. En revanche, le coût absolu des produits pharmaceutiques continuera d'augmenter en raison de la prévalence accrue des MII et de la pénétration supérieure des agents biologiques dans le traitement des patients atteints de MII. Le côté positif de l'augmentation des coûts associés à l'utilisation accrue d'agents biologiques est l'amélioration des résultats en matière de santé et de la qualité de vie chez les patients atteints de MII, mis en évidence par les taux décroissants d'hospitalisations et de chirurgies, et par la quantité croissante de soins fournis directement par des gastroentérologues.

## Résumé de la partie 4 : Coûts directs et utilisation des services de santé

1. Les coûts des soins de santé pour les patients atteints de MII sont plus de deux fois supérieurs à ceux des patients ne souffrant pas de MII.
2. Les médicaments sous ordonnance représentent 42 % des coûts directs totaux chez les patients atteints de MII, alors que les coûts du traitement des MII continuent d'augmenter en raison d'une utilisation accrue des traitements biologiques existants et de l'introduction de plusieurs nouveaux traitements biologiques au cours des dernières années.
3. Au Manitoba, les coûts moyens des médicaments et de l'utilisation de soins de santé pour les personnes atteintes de MII, dans l'année précédant le début du traitement anti-TNF, étaient de 10 206 \$ CA et ils sont passés à 44 786 \$ CA au cours de la première année de traitement.
4. Des agents biosimilaires aux médicaments anti-TNF pénètrent actuellement le marché canadien et ils peuvent entraîner des économies de coûts chez les patients utilisant des agents biologiques pour traiter les MII.
5. Les soins gastroentérologiques au moment opportun ont été associés à un besoin réduit de chirurgie et de soins d'urgence chez les patients ambulatoires atteints de MII, mais aussi à un risque réduit de décès chez les patients hospitalisés avec colite ulcéreuse.
6. Les soins des MII dispensés par des gastroentérologues ont augmenté au cours des deux dernières décennies. Malgré cela, le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de MII dépasse six mois et seulement un tiers des patients atteints de MII reçoivent des soins continus par un gastroentérologue au cours des cinq années suivant le diagnostic.
7. Les patients atteints de MII qui sont âgés ( $\geq 65$  ans), qui vivent dans des environnements ruraux et qui ne sont pas immigrants obtiennent moins de soins de la part de gastroentérologues que les autres groupes.
8. Environ un adulte sur cinq atteint de la maladie de Crohn et un adulte sur huit atteint de colite ulcéreuse est hospitalisé en Ontario chaque année. Les hospitalisations sont les plus courantes au cours de la première année suivant le diagnostic de MII. Les enfants atteints de MII ( $< 18$  ans) ont les taux les plus élevés d'hospitalisation et de réadmission à l'hôpital.
9. Au Canada, 16 % des patients hospitalisés pour la maladie de Crohn subissent une résection intestinale et 11 % des patients hospitalisés pour la colite ulcéreuse subissent une colectomie pendant leur première hospitalisation. Chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn et celles atteintes de colite ulcéreuse, les taux de résection intestinale et de colectomie sont en déclin au Canada.
10. En Ontario, un tiers des patients dont la maladie de Crohn s'est déclarée à l'âge adulte ont subi une résection intestinale au cours des dix années suivant le diagnostic. Parmi les enfants canadiens atteints de la maladie de Crohn, environ un enfant sur 15 aura besoin d'une chirurgie intestinale dans la première année suivant le diagnostic, et jusqu'à un tiers devra subir une chirurgie dans les dix années suivant le diagnostic.
11. En Ontario, le risque de colectomie de dix ans suivant le diagnostic de colite ulcéreuse est de 13,3 % chez les jeunes personnes et chez les adultes, et de 18,5 % chez les personnes dont la colite ulcéreuse a été diagnostiquée à l'âge aîné. Chez les enfants atteints de colite ulcéreuse, le risque de colectomie est de 4,8 % à 6 % au cours de la première année suivant le diagnostic, et il augmente à 15 à 17 % dans les dix ans suivant le diagnostic.

## Références

1. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324-1338.
2. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): A cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10006):1825-1834.
3. Hirschmann S, Neurath MF. Top-down approach to biological therapy of Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(3):285-293.
4. Coward S, Heitman SJ, Clement F, et al. Ulcerative colitis-associated hospitalization costs: A population-based study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(7):357-362.
5. Bernstein CN, Longobardi T, Finlayson G, et al. Direct medical cost of managing IBD patients: A Canadian population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(8):1498-1508.
6. Dan A, Boutros M, Nedjar H, et al. Cost of ulcerative colitis in Quebec, Canada: A retrospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(8):1262-1271.
7. Niewiadomski O, Studd C, Hair C, et al. Health care cost analysis in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in the first year of diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2015;9(11):988-996.
8. Burisch J, Vardi H, Pedersen N, et al. Costs and resource utilization for diagnosis and treatment during the initial year in a European inflammatory bowel disease inception cohort: An ECCO-EpiCom Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(1):121-131.
9. van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNFalpha therapy: Results from the COIN study. *Gut*. 2014;63(1):72-79.
10. Loomes DE, Teshima C, Jacobs P, et al. Health care resource use and costs for Crohn's disease before and after infliximab therapy. *Can J Gastroenterol*. 2011;25(9):497-502.
11. Targownik LE, Witt JC, Singh H, et al. Direct costs of care among patients with inflammatory bowel disease before and after initiation of anti-tnf therapy. *Gastroenterology*. 2018;154(6):S-833.
12. Gleason PP, Alexander GC, Starner CI, et al. Health plan utilization and costs of specialty drugs with 4 chronic conditions. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(7):542-548.
13. Karve S, Candrilli S, Kappelman MD, et al. Healthcare utilization and comorbidity burden among children and young adults in the United States with systemic lupus erythematosus or inflammatory bowel disease. *J Pediatr*. 2012;161(4):662-670.
14. Park KT, Colletti RB, Rubin DT, et al. Health insurance paid costs and drivers of costs for patients with Crohn's disease in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(1):15-23.
15. Wan GJ, Kozma CM, Slaton TL, et al. Inflammatory bowel disease: Healthcare costs for patients who are adherent or non-adherent with infliximab therapy. *J Med Econ*. 2014;17(6):384-393.



16. Gibson PR, Vaizey C, Black CM, et al. Relationship between disease severity and quality of life and assessment of health care utilization and cost for ulcerative colitis in Australia: A cross-sectional, observational study. *J Crohns Colitis*. 2014;8(7):598-606.
17. Odes S, Vardi H, Friger M, et al. Clinical and economic outcomes in a population-based European cohort of 948 ulcerative colitis and Crohn's disease patients by Markov analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(7):735-744.
18. Severs M, Petersen RE, Siersema PD, et al. Self-reported health care utilization of patients with inflammatory bowel disease correlates perfectly with medical records. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(3):688-693.
19. Aldeguer X, Sicras-Mainar A. Costs of ulcerative colitis from a societal perspective in a regional health care area in Spain: A database study. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(1):9-19.
20. Sprakes MB, Ford AC, Suares NC, et al. Costs of care for Crohn's disease following the introduction of infliximab: A single-centre UK experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(11-12):1357-1363.
21. Lindsay JO, Chipperfield R, Giles A, et al. A UK retrospective observational study of clinical outcomes and healthcare resource utilisation of infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(1):52-61.
22. Benchimol EI, Manuel DG, Mojaverian N, et al. Health services utilization, specialist care, and time to diagnosis with inflammatory bowel disease in immigrants to Ontario, Canada: A population-based cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(10):2482-2490.
23. Nguyen GC, Nugent Z, Shaw S, et al. Outcomes of patients with Crohn's disease improved from 1988 to 2008 and were associated with increased specialist care. *Gastroenterology*. 2011;141(1):90-97.
24. Nugent Z, Singh H, Targownik LE, et al. Predictors of emergency department use by persons with inflammatory bowel diseases: A population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(12):2907-2916.
25. Murthy SK, Steinhart AH, Tinmouth J, et al. Impact of gastroenterologist care on health outcomes of hospitalised ulcerative colitis patients. *Gut*. 2012;61(10):1410-1416.
26. Benchimol EI, Guttman A, To T, et al. Changes to surgical and hospitalization rates of pediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada (1994-2007). *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(10):2153-2161.
27. Nguyen GC, Sheng L, Benchimol EI. Health care utilization in elderly onset inflammatory bowel disease: A population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(4):777-782.
28. Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(4):803-813.
29. Singh H, Nugent Z, Targownik LE, et al. Health care use by a population-based cohort of children with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(7):1302-1309.
30. Longobardi T, Walker JR, Graff LA, et al. Health service utilization in IBD: Comparison of self-report and administrative data. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:137.



31. Nguyen GC, Bollegala N, Chong CA. Factors associated with readmissions and outcomes of patients hospitalized for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(11):1897-1904.
32. Marrie RA, Garland A, Peschken CA, et al. Increased incidence of critical illness among patients with inflammatory bowel disease: A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(12):2063-2070.
33. Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, 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.
34. Targownik LE, Singh H, Nugent Z, et al. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(8):1228-1235.
35. Nguyen GC, Bernstein CN, Benchimol EI. Risk of surgery and mortality in elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(2):218-223.
36. Abou Khalil M, Boutros M, Nedjar H, et al. Incidence rates and predictors of colectomy for ulcerative colitis in the era of biologics: Results from a provincial database. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(1):124-132.
37. Moore SE, McGrail KM, Peterson S, et al. Infliximab in ulcerative colitis: The impact of preoperative treatment on rates of colectomy and prescribing practices in the province of British Columbia, Canada. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(1):83-90.
38. Reich KM, Chang HJ, Rezaie A, et al. The incidence rate of colectomy for medically refractory ulcerative colitis has declined in parallel with increasing anti-TNF use: A time-trend study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(6):629-638.
39. Kaplan GG, Seow CH, Ghosh S, et al. Decreasing colectomy rates for ulcerative colitis: A population-based time trend study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1879-1887.
40. Al-Darmaki A, Hubbard J, Seow CH, et al. Clinical predictors of the risk of early colectomy in ulcerative colitis: A population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(8):1272-1277.
41. Nguyen GC, Murthy SK, Bressler B, et al. Quality of care and outcomes among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(5):695-701.
42. Singh S, Al-Darmaki A, Frolkis AD, et al. Postoperative mortality among patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2015;149(4):928-937.
43. Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM, et al. Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1739-1748.
44. Benchimol EI, Bernstein CN, Nguyen GC, et al. Disparities in the care of rural and urban Canadians with inflammatory bowel disease: A population-based study (abstract). *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2018;1(Suppl 2):51-52.

45. Ma C, Moran GW, Benchimol EI, et al. Surgical rates for Crohn's disease are decreasing: A population-based time trend analysis and validation study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(12):1840-1848.
46. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1114-1122.
47. Bassi A, Dodd S, Williamson P, et al. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: A single centre retrospective study. *Gut*. 2004;53(10):1471-1478.
48. Blomqvist P, Ekbohm A. Inflammatory bowel diseases: Health care and costs in Sweden in 1994. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(11):1134-1139.
49. Patented Medicine Prices Review Board. News: The most expensive biologic treatments for chronic inflammatory disease dominate the Canadian market. 2016; <http://www.pmprbcepm.gc.ca/news.asp?a=view&id=188>. Accessed Mar 16, 2018.
50. Pillai N, Dusheiko M, Burnand B, et al. A systematic review of cost-effectiveness studies comparing conventional, biological and surgical interventions for inflammatory bowel disease. *PLoS one*. 2017;12(10):e0185500.
51. IMS Brogan Inc. Pharmastat Prescription Database. Ottawa 2012
52. Rocchi A, Benchimol EI, Bernstein CN, et al. Inflammatory bowel disease: A Canadian burden of illness review. *Can J Gastroenterol* 2012;26(11):811-817.
53. Waters HC, Vanderpoel JE, Nejadnik B, et al. Resource utilization before and during infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *J Med Econ*. 2012;15(1):45-52.
54. Church P, Walters T, Benchimol E, et al. Steroid-free remission among Canadian pediatric inflammatory bowel disease patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016(4792898):7-8.
55. Targownik LE, Tennakoon A, Leung S, et al. Temporal trends in initiation of therapy with tumor necrosis factor antagonists for patients with inflammatory bowel disease: A population-based analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(7):1061-1070.
56. Lungu E, Warwick G. Potential savings from biosimilars in Canada. Patented medicine prices review board presentation in CADTH symposium 2017. [Presentation]. 2017; <https://www.cadth.ca/sites/default/files/symp-2017/presentations/april24-2017/Concurrent-Session-B4-Gary-Warwick.pdf>. Accessed Mar 16, 2018.
57. Murray S. New data on biosimilars of the big three anti-TNF drugs presented at EULAR 2016. Pharmafile (<http://www.pharmafile.com/news/505016/new-data-biosimilars-bigthree-anti-tnf-drugs-presented-eular-2016>). 2016 June 8, 2016.
58. Tanuseputro P, Wodchis WP, Fowler R, et al. The health care cost of dying: A population-based retrospective cohort study of the last year of life in Ontario, Canada. *PLoS one*. 2015;10(3):e0121759.

59. Drummond D. Commission on the Reform of Ontario's Public Services. Public Services for Ontarians: A Path to Sustainability and Excellence. Toronto 2012.
60. Murthy SK, James PD, Antonova L, et al. High end of life health care costs and hospitalization burden in inflammatory bowel disease patients: A population-based study. *PloS One*. 2017;12(5):e0177211.



# COÛTS INDIRECTS DES MII

## Coûts indirects des MII

### Points saillants

1. Non seulement les coûts indirects constituent une part importante des dépenses de santé chez les personnes atteintes de MII, mais ils sont supérieurs à ceux des personnes qui ne sont pas aux prises avec cette maladie.
2. Les patients sont plus susceptibles de prendre des congés (absentéisme), et leur productivité au travail (présentéisme) est compromise.



3. La retraite anticipée et l'invalidité de longue durée viennent en tête des coûts indirects que doivent assumer les patients atteints de MII.



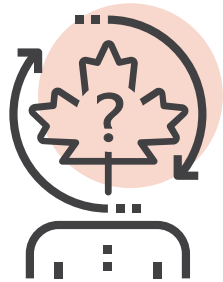
4. Nombre d'entre eux paient de leur poche des traitements complémentaires et de médecine alternative.



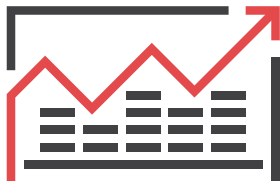
5. En extrapolant à partir de plusieurs sources, on estime que le total annuel des coûts indirects des MII au Canada s'élève à 1,29 milliard de \$ CA en 2018, soit 4781 \$ CA par personne atteinte de MII.

## Lacunes dans les connaissances et orientations futures

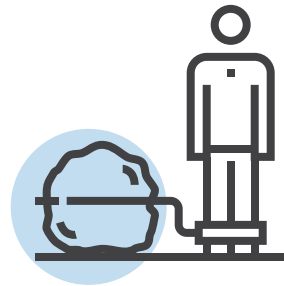
1. Les données propres au Canada sur les coûts de santé indirects des MII sont rares, quels que soient les aspects abordés.



2. Pour en faire une évaluation plus précise, il faudrait étudier en profondeur les taux d'absentéisme, de présentéisme et de retraite anticipée chez ces patients.



3. Les coûts indirects associés au ralentissement du cheminement professionnel, à la charge assumée par les proches aidants et aux dépenses personnelles chez les patients atteints de MII restent en grande partie inconnus et doivent faire l'objet d'autres études.



4. On en sait très peu sur les coûts indirects associés aux enfants canadiens atteints de MII et à leurs familles ou proches aidants.

## 5.0 Résumé

Les coûts indirects de la maladie correspondent à la part du capital humain perdue en raison de la baisse de productivité des patients et de leurs proches aidants, ainsi que des dépenses de soins de santé assumées directement par les malades. Ils sont souvent élevés dans le cas des maladies inflammatoires de l'intestin (MII), qui se manifestent pendant l'adolescence et dans la vingtaine chez la plupart des patients et les accompagnent durant toute leur vie. Par conséquent, nombreux sont les malades touchés pendant leurs études ou dans leur vie professionnelle. La documentation sur les coûts de santé indirects chez les personnes atteintes de MII est limitée, particulièrement du côté des études canadiennes. Pour leur majeure partie, ces coûts découlent de l'absentéisme et du présentéisme dans la population active, ainsi que de la retraite anticipée. On en sait cependant très peu sur les coûts associés au ralentissement du cheminement professionnel et de l'accomplissement personnel par suite de la maladie, et sur les dépenses assumées par les proches aidants. L'extrapolation à partir de plusieurs sources suggère que le total des coûts de santé indirects des MII au Canada s'élève à 1,29 milliard de dollars CA en 2018. Il se peut toutefois que ce chiffre soit nettement sous-estimé, puisqu'il exclut les coûts liés au présentéisme, au ralentissement de l'accomplissement personnel et à la charge assumée par les proches aidants, qu'il est impossible d'évaluer.

## 5.1 Introduction

Les coûts indirects de la maladie correspondent à la part du capital humain perdue en raison de la maladie ou de l'invalidité. Ils englobent la perte de productivité des patients et de leurs proches aidants, ainsi que les dépenses de santé assumées directement par les patients, ce qui inclut les coûts de médicaments sans ordonnance et d'appareils, les quotes-parts ou franchises et les soins préventifs ou de santé publique.

La perte de productivité découlant de la maladie comporte deux éléments principaux :

1. l'absentéisme, soit le fait de s'absenter d'un emploi rémunéré pour congé de maladie, chômage, invalidité de courte et de longue durée, retraite anticipée, décès prématuré ou congé pour proches aidants;
1. le présentéisme, qui correspond à une réduction de la productivité au travail pour cause de maladie. L'un des aspects peu reconnus de la perte de productivité concerne les perspectives réduites de cheminement professionnel et de réalisation professionnelle pour cause de maladie.

La plupart des études portant sur les coûts indirects engagés par les patients atteints de MII se réclament du modèle du capital humain (MCH), consistant à convertir le revenu net perdu à cause de la maladie en coûts réels du point de vue sociétal<sup>1</sup>. Les répercussions réelles peuvent s'exprimer de plusieurs manières, comme en dollars ou en pourcentage du produit intérieur brut (PIB) par personne<sup>1</sup>.

Dans le présent rapport, nous résumons des données plus anciennes sur les coûts indirects des MII, ainsi que de nouvelles données à jour publiées depuis notre rapport sur l'estimation des coûts indirects des MII au Canada en 2012.



## 5.2 Congés de maladie et invalidité

Une étude systématique s'est attachée à résumer des recherches publiées de 1992 à 2014 et portant sur les coûts indirects de la maladie chez les personnes atteintes de MII<sup>1</sup>, dont neuf en Amérique du Nord, une au Canada<sup>2-10</sup>, huit en Europe<sup>11-18</sup> et une en Nouvelle-Zélande<sup>19</sup>. Toutes ces études tiennent compte de divers éléments dans le calcul des coûts de l'absentéisme. Outre les congés de maladie et d'invalidité de courte durée, certaines intègrent un ou plusieurs coûts pour l'invalidité de longue durée, la retraite anticipée, les décès prématurés et les proches aidants. Quinze autres évaluent les coûts indirects de l'absentéisme et deux encore, ceux du présentéisme.

Après ajustement en fonction de la disparité du pouvoir d'achat, l'estimation annuelle des coûts indirects de l'absentéisme pour les patients atteints de MII va de 515,67 \$ US (aux États-Unis) à 14727 \$ US (en Allemagne) par patient, avec une estimation globale de 7189 \$ US par patient par année. Après normalisation selon le PIB de chaque pays, l'estimation globale est de 9622 \$ US par patient par année. Dans les études portant sur les coûts indirects de l'absentéisme et du présentéisme, les estimations s'élèvent à 2753 \$ US (en Suède) et 5677 \$ US (en Hongrie) pour l'absentéisme après ajustement en fonction de la disparité du pouvoir d'achat, et à 2991,14 \$ US (en Suède) et 25194,92 \$ US (en Hongrie) pour le présentéisme, après normalisation selon le PIB de chaque pays<sup>15,16</sup>. Une analyse documentaire de 2007 portant sur huit études révèle également que l'absentéisme au travail pour cause de MII entraîne une perte moyenne de 7,2 jours par année par patient (échelle de 4,2 à 9,9 jours)<sup>20</sup>.

Une étude canadienne et trois études américaines ont dernièrement été publiées sur la perte de productivité chez les personnes atteintes de MII. Dans une étude de l'enquête de groupe américaine sur les dépenses médicales effectuée de 1996 à 2006 et portant sur plus de 90000 personnes, 72 % des 200 patients

atteints de MII et 58,3 % des autres patients se sont absentes du travail en raison d'une maladie (13,4 jours pour les premiers et 9,9 pour les seconds). La perte de salaire supplémentaire des patients atteints de MII s'élève à 783 \$ US par personne par année<sup>21</sup>. Ces patients étaient deux fois plus susceptibles de s'absenter du travail que les sujets témoins. Après extrapolation de la prévalence et des coûts des MII et ajustement en fonction du taux d'emploi national, le coût marginal de l'absentéisme découlant des MII pour toute la population américaine atteinte de ces maladies est estimé à 249 millions \$ US par année.

Une autre étude a utilisé des données des réclamations d'une grande compagnie d'assurance américaine privée pour analyser les demandes d'indemnité pour invalidité de courte et de longue durée déposées par des patients atteints de colite ulcéreuse et des témoins similaires âgés de 18 à 64 ans et employés aux États-Unis entre 2005 et 2013<sup>22</sup>. Un plus grand nombre de personnes atteintes de colite ulcéreuse avait pris des journées de congé pour invalidité (10,9 % contre 6,7 %) et pour raisons médicales (98,7 % contre 80,1 %), soit près du double de journées d'invalidité ou de congé de maladie par personne (16,4 contre 8,8) que chez les personnes ne souffrant pas de MII. Les journées de congé pour invalidité étaient plus fréquentes chez les personnes atteintes de colite ulcéreuse modérée à grave. Le coût indirect total ajusté par patient et par année était significativement plus élevé chez les personnes atteintes de colite ulcéreuse que chez celles sans MII (4125 \$ contre 1961 \$), et encore davantage chez les personnes atteintes de colite ulcéreuse modérée à grave (5666 \$).

Une étude par sondage menée par un centre de référence sur les MII donne une estimation des coûts indirects associés à l'absentéisme et au présentéisme chez ses patients adultes et chez certains témoins<sup>23</sup>. Le présentéisme

s'avère beaucoup plus courant chez les patients atteints de la maladie de Crohn (61,4 %) et de la colite ulcéreuse (64,3 %) que chez les témoins non atteints de MII (27,3 %), et ce, même en cas de rémission de MII (54,7 %). Une tendance non significative se dégage des taux élevés d'absentéisme chez des patients atteints de colite ulcéreuse (22,4 %) et de la maladie de Crohn (20 %) par rapport à ceux des témoins (13,6 %), ce dernier taux se rapprochant toutefois de celui des patients atteints de MII en rémission (14,4 %). Par rapport à ces derniers, les patients atteints de MII sous forme active affichent des taux bien plus élevés d'absentéisme (46,6 % contre 14,4 %), de présentéisme (94,8 % contre 54,7 %) et de perte globale de l'activité (98,9 % contre 62,7 %). Pour ces malades, les principaux obstacles au travail sont la fatigue (41,8 %), l'irritabilité (12,2 %) et la baisse de motivation (11,7 %), et les principales raisons d'absence sont les rendez-vous avec un médecin (39 %), les douleurs abdominales (24,4 %) et les visites à l'hôpital ou

aux services des urgences (22,1 %). En termes de perte de salaire<sup>24</sup>, ces chiffres correspondent à un coût indirect moyen de 1 133 \$ US par semaine (soit 55,1 % de la rémunération hebdomadaire totale) pour les patients atteints de MII sous forme active, de 370 \$ US par semaine (18 % de la rémunération hebdomadaire totale) pour les patients atteints de MII en rémission et de 191 \$ par semaine (9,3 % de la rémunération hebdomadaire totale) pour les témoins (voir les figures 5-1 et 5-2).

Dans une étude par sondage portant sur 744 sujets atteints de MII et réalisée au Manitoba, 37 % des répondants signalent une baisse de leur productivité au travail au cours des 14 jours précédents. Cette baisse dure de 1 à 2 jours chez 18 % des patients, de 3 à 9 jours chez 16 % d'entre eux et devient pratiquement quotidienne pour 3 % des malades. Les auteurs d'une étude connexe estiment, quant à eux, que les aménagements les plus courants nécessaires aux personnes atteintes de MII portent sur les rendez-vous médicaux (81 %), l'accès à des

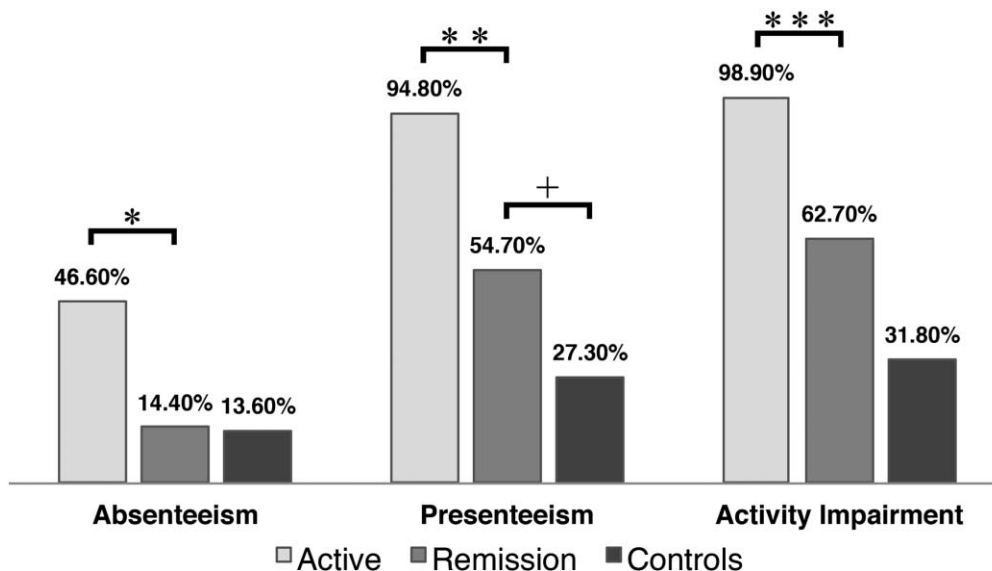


Figure 5-1: Prévalence de l'absentéisme, du présentéisme et d'obstacle à une activité chez les témoins et les patients atteints de MII sous forme active et inactive. \*P < 0,01; \*\*P < 0,01; \*\*\*P < 0,01; +P = 0,02<sup>23</sup>.

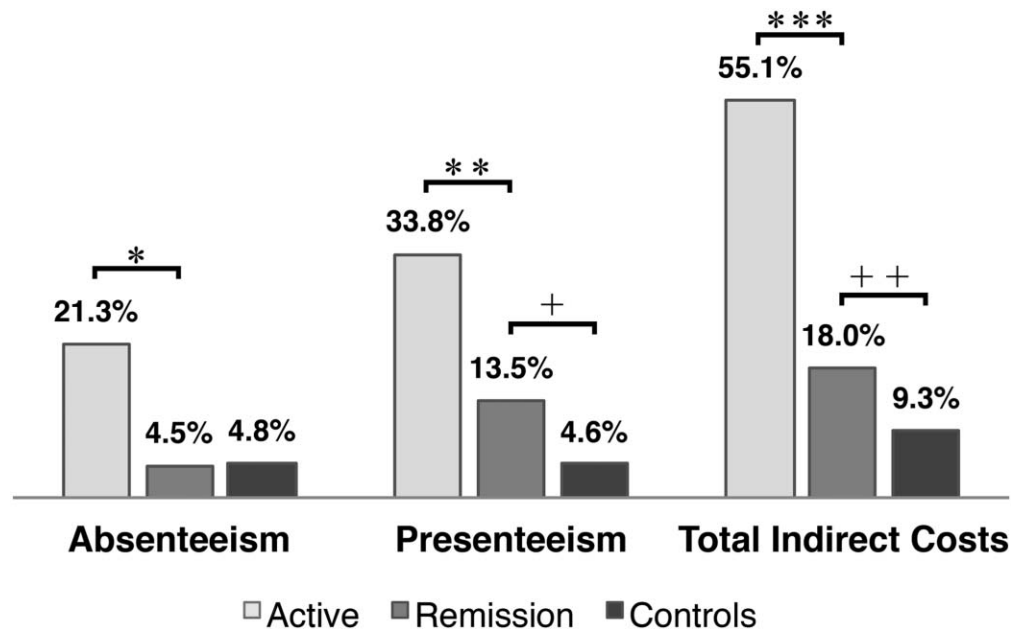


Figure 5-2 : Coûts indirects exprimés en pourcentage de la rémunération hebdomadaire maximale des employés. \*P < 0,01; \*\*P < 0,01; \*\*\*P < 0,01; +P = 0,02; ++P < 0,03<sup>23</sup>.

toilettes (71 %) et les pauses (54 %). Le nombre d'aménagements nécessaires augmente si le malade est de sexe féminin, manifeste des symptômes plus graves ou vit une plus grande détresse<sup>26</sup>.

En tout, les travailleurs atteints de MII peuvent s'attendre à s'absenter du travail entre 3,5 jours et 7,5 jours de plus par année que leurs collègues. Compte tenu du salaire moyen au Canada en 2016 d'après les rapports de Statistique Canada (956,50 \$ CA par semaine ou 49738 \$ CA par année)<sup>28</sup>, le coût moyen annuel estimé de l'absentéisme pour raisons médicales s'élève à 752 \$ CA par patient (échelle de 478 \$ CA à 1025 \$ CA). En 2018 au Canada, il y aurait 97809 adultes en âge de travailler (soit de 18 ans à 64 ans) atteints de la maladie de Crohn et 80266 atteints de la colite ulcéreuse<sup>27</sup>. La population

active est estimée à 68 % chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn et à 63 % chez celles souffrant de colite ulcéreuse au Canada<sup>29</sup>, ce qui donne un effectif approximatif de 66510 dans le premier cas et de 50568 dans le deuxième, pour un total de 117078 travailleurs admissibles à l'absentéisme pour raisons médicales. Après extrapolation de la moyenne par personne du coût de l'absentéisme pour l'ensemble de la main-d'œuvre canadienne atteinte de MII, le coût annuel de l'absentéisme pour raisons médicales est estimé à plus de 88 millions \$ CA (échelle de 56 à 120 millions \$ CA). Cette estimation ne tient pas compte de la perte de productivité découlant du présentéisme, qui peut atteindre une fois et demie celle de l'absentéisme. Il n'existe toutefois que peu de données sur les coûts du présentéisme dans le contexte du Canada.

## 5.3 Retraite anticipée

Peu d'études portent sur la retraite anticipée des patients atteints de MII, et moins encore sur son lien avec la maladie à l'ère post-biologique. En 2013, une étude systématique s'est penchée sur des recherches évaluant les répercussions des MII sur l'emploi<sup>30</sup>. Dans deux études européennes portant sur les adultes jusqu'à 65 ans, la retraite concernait moins de 4,4 % des personnes atteintes de la maladie de Crohn et 2,6 % à 4,5 % de celles atteintes de colite ulcéreuse<sup>18,31</sup>. Le taux de retraite anticipée chez les personnes atteintes de MII n'est pas différent de celui des autres personnes. D'autres travaux menés en Europe sur cette même population le situent à 27 %, dont 6,5 % pour cause de MII<sup>32</sup>.

Une étude allemande plus récente révèle que, sur une population de 100 000 employés, 440 personnes atteintes de la maladie de Crohn et 226 atteintes de colite ulcéreuse ont pris leur retraite. Pour chaque maladie, l'âge de retraite moyen était de 41,7 ans et de 43,5 ans chez les femmes, et de 43,6 ans et 44,0 ans chez les hommes respectivement<sup>33</sup>. Si nous ignorons à quel âge les Canadiens atteints de MII prennent leur retraite, nous savons toutefois que, pour la population canadienne en général, c'est le même qu'en Allemagne (plus ou moins 64 ans)<sup>33-36</sup>.

En 2018 au Canada, on estime à 97 809 le nombre d'adultes en âge de travailler (de 18 à 64 ans) qui sont atteints de la maladie de Crohn et à 80 266 ceux qui sont atteints de la colite ulcéreuse<sup>28</sup>. En extrapolant les taux annuels de retraite de l'étude allemande aux Canadiens souffrant de MII en âge de travailler<sup>33</sup>, on peut s'attendre à ce que 430 personnes atteintes de la maladie de Crohn et 181 personnes atteintes de colite ulcéreuse prennent leur retraite chaque

année au Canada, en partant du principe que la totalité de la population active souffrant de MII et en âge de travailler serait autrement employée. Compte tenu de l'âge moyen de la retraite établi dans l'étude allemande, soit 43 ans environ pour la maladie de Crohn et 44 ans pour la colite ulcéreuse<sup>33</sup>, et des revenus moyens des Canadiens en 2016 (956,50 \$ CA par semaine ou 49 738 \$ CA par année)<sup>27</sup>, la perte de salaire moyenne totale découlant de la retraite anticipée pour les employés souffrant de MII est estimée à 1 044 498 \$ CA pour les personnes atteintes de la maladie de Crohn et à 994 760 \$ CA pour les personnes atteintes de colite ulcéreuse (pour un âge de retraite moyen de 64 ans chez les Canadiens actifs). Pour l'ensemble des retraités atteints de MII, cette perte avoisine 449 millions \$ CA dans le cas de la maladie de Crohn et 180 millions \$ CA dans le cas de la colite ulcéreuse (soit un total de 629 millions \$ CA) en pertes de salaires permanentes annuelles pour cause de retraite anticipée, en partant du principe que les salaires sont répartis de manière similaire entre les retraités et les non-retraités atteints de MII.

## 5.4 Décès prématurés

Les décès prématurés (survenant avant 65 ans) contribuent également à la perte de productivité parmi les personnes atteintes de MII. Des études de population de l'Ontario et du Manitoba révèlent des taux de mortalité plus élevés chez les patients atteints de la maladie de Crohn que dans le reste de la population, surtout chez les jeunes et les personnes d'âge moyen<sup>37,38</sup>. Le risque encouru par les patients atteints de colite ulcéreuse, en revanche, n'est pas supérieur à celui des personnes exemptes de MII. Dans l'étude, près d'un quart de tous les décès de patients du Manitoba atteints de la maladie de Crohn (soit 88 sur 379) touche des personnes de moins de 50 ans, et 5 % de ceux attribuables à cette maladie (soit 20 sur 379) touchent des personnes de moins de 30 ans (période allant de 1984 à 2010)<sup>37</sup>. En Ontario, parmi les personnes d'âge moyen (de 41 ans à 64 ans) et les jeunes adultes (de 18 ans à 40 ans), on compte respectivement 5,66 et 1,0 décès associés à la maladie de Crohn et 1,33 et 1,0 décès associés à la colite ulcéreuse pour 10 000 années-personne<sup>38</sup>.

Selon les données de Statistique Canada pour la période 2010-2014, la moyenne annuelle des décès directement attribuables à la maladie de Crohn s'élève à 33 chez les personnes de moins de 65 ans, contre 12 pour la colite ulcéreuse<sup>39</sup>. L'âge moyen des Canadiens atteints de MII qui meurent avant 65 ans a été estimé à 49 ans, ce qui entraîne une perte d'emploi de 15 ans pour chaque personne qui décède de manière prématurée (avec un âge de retraite moyen de 64 ans au Canada)<sup>40</sup>. Au regard des revenus moyens des Canadiens en 2016 (956,50 \$ CA par semaine ou 49 738 \$ CA par année)<sup>27</sup>, les 45 décès prématurés attribuables aux MII correspondraient à 675 années de perte de productivité et près de 33 millions \$ CA en

pertes de salaires permanentes (746 070 \$ CA par personne décédée) accumulés chaque année pour l'ensemble des personnes atteintes de MII en âge de travailler (en plus de la perte de salaires découlant des décès prématurés sans lien avec les MII), en partant du principe que les salaires sont répartis de manière similaire parmi les personnes atteintes de MII.

En 2012, le coût des décès prématurés chez les personnes atteintes de MII au Canada a été estimé à 9,4 millions \$ CA seulement. La hausse observée au cours des cinq dernières années dans l'estimation des coûts indirects associés est attribuable 1) à l'augmentation des salaires et 2) à l'augmentation du nombre de décès découlant des MII, sans doute redevable à une plus forte prévalence de ces maladies au Canada.

## 5.5 Cheminement professionnel

Les MII sont des maladies chroniques souvent diagnostiquées pendant l'enfance et l'adolescence. Elles peuvent donc avoir des répercussions négatives sur le rendement scolaire et, par la suite, sur le cheminement professionnel. Il n'existe que peu de données concernant leur incidence sur la réussite scolaire. Une vaste étude de la population effectuée au Manitoba compare 337 élèves de 12<sup>e</sup> année atteints de MII à 3093 élèves de même niveau en bonne santé<sup>41</sup>. Les deux groupes n'affichent aucune différence dans leurs résultats scolaires. Toutefois, un diagnostic de trouble de santé mentale concomitant établi dans les six mois suivant un diagnostic de MII était associé à de plus mauvaises notes d'études.

Une petite étude par sondage effectuée parmi des étudiants de premier cycle de l'Université du Michigan suggère que l'activité des MII est inversement proportionnelle à l'adaptation à la vie universitaire<sup>42</sup>. Une mauvaise adaptation est synonyme de baisse des résultats scolaires et des taux d'obtention de diplômes, ainsi que des obstacles au cheminement professionnel.

Les MII sont également associées à un fort taux de chômage, estimé, dans une étude, à 39 % chez les patients au stade modéré à grave de la maladie de Crohn<sup>43</sup>. Chez les employés atteints, les MII peuvent avoir une incidence sur l'augmentation de salaire. Une étude de Loftus et coll. démontre que, si le salaire annuel est sensiblement le même chez des patients au stade modéré à grave de la maladie de Crohn et chez des témoins sains pendant la première année de la recherche, le taux d'augmentation salariale est de 31 % inférieur chez les premiers pendant la période de sept ans qui s'ensuit<sup>44</sup>. Il serait intéressant d'étudier les effets éventuels d'un traitement médical précoce et plus énergique sur le parcours scolaire, le cheminement professionnel et le revenu.

## 5.6 Coûts pour les proches aidants

Les proches aidants sont des personnes qui prodiguent des soins informels et non rémunérés à ceux qui peuvent avoir besoin d'assistance pour des raisons de santé. Il arrive qu'ils doivent s'absenter du travail dans cet objectif. Leur présence est indispensable aux malades les plus atteints, aux enfants (il s'agira alors généralement des parents) et aux personnes âgées (ici, ce sont plutôt les enfants qui assument ce rôle). Pourtant, il existe très peu de données sur les répercussions économiques connexes.

Les renseignements sur les coûts pour les proches aidants, tous pays confondus, sont rares, et encore plus dans le contexte du Canada. Une étude américaine portant sur des enfants atteints de MII et inscrits dans des bases de données de l'assurance maladie compare deux cent patients atteints de la maladie de Crohn et leurs proches aidants à des témoins du même âge sans MII avec leurs proches aidants. Le total annuel non ajusté des heures de travail perdues s'élevait à 214,4 ± 171,5 pour les proches aidants du premier groupe et 169,6 ± 157,5 pour les proches aidants des témoins, ce qui correspond à des pertes de productivité annuelle de 5 243 \$ US et de 4 121 \$ US respectivement par aidant<sup>45</sup>.

## 5.7 Dépenses personnelles

La documentation sur les dépenses personnelles des personnes atteintes de MII est assez mince. Ces dépenses englobent des traitements de médecine douce et alternative, le matériel pour stomie, les déplacements pour les rendez-vous et les thérapies diététiques ou nutritionnelles. Une étude américaine les évalue à 1 603 \$ US par personne par année pour la maladie de Crohn et à 1 263 \$ US pour la colite ulcéreuse<sup>46</sup>. En règle générale, elles sont plus élevées pour les MII par rapport aux autres cas, et pour les enfants par rapport aux adultes<sup>47</sup>.

Les traitements de médecine douce et alternative renvoient généralement à des thérapies sortant du cadre de la médecine conventionnelle (phytothérapie, homéopathie, massothérapie, chiropractique, thérapie par la prière)<sup>48,49</sup> et qui ne s'appuient pas sur des faits scientifiques rigoureux pour une indication donnée<sup>50</sup>. En règle générale, ils ne sont pas pris en charge par les régimes d'assurance-médicaments publics ou privés. Selon des études canadiennes, de 56 à 74 % des personnes atteintes de MII y ont recours<sup>49,51,52</sup>. Des études européennes et asiatiques font état de l'utilisation de traitements de médecine douce et alternative chez près de la moitié des personnes atteintes de MII<sup>53-55</sup>. Nombreux sont les médecins qui ignorent que leurs patients y ont recours, et un tiers seulement des malades consultent leur gastro-entérologue avant de commencer d'entreprendre ce type de thérapie<sup>52</sup>. Une récente enquête de Crohn et Colite Canada révèle que l'accès à l'information et à la recherche sur les traitements de médecine douce et alternative constitue une priorité pour les Canadiens atteints de MII<sup>56</sup>.

Bien qu'il n'existe aucune donnée à ce propos pour le Canada, les coûts des déplacements effectués pour des rendez-vous médicaux semblent constituer un important poste de dépenses de bien des patients atteints de MII. Ces dépenses s'élèvent à 500 \$ US par année pour 25 % des petits Californiens malades<sup>57</sup>.

Le régime alimentaire peut être une autre source de dépenses élevées pour les patients atteints de MII. Dans les familles californiennes avec un enfant atteint, les dépenses d'alimentation annuelles associées sont inférieures à 200 \$ US dans 34,3 % des cas, oscillent entre 200 \$ US et 400 \$ US dans 31,3 % des cas et sont supérieures à 1 000 \$ US dans 11,4 % des cas<sup>57</sup>. Il a été démontré que l'alimentation entérale exclusive est efficace chez les enfants, au point d'induire une rémission et elle contribue aux dépenses d'alimentation<sup>58</sup>. Les coûts des divers régimes d'élimination courants, comme le régime en glucides spécifiques, n'ont pas réellement été étudiés dans le cadre des MII<sup>59</sup>.

Il n'existe aucune donnée sur les dépenses personnelles globales des résidents du Canada atteints de MII. L'extrapolation des données des études américaines<sup>46</sup> à la situation des 146 000 Canadiens atteints de la maladie de Crohn et aux 124 000 qui souffrent de colite ulcéreuse en 2018 suggère que ces dépenses pourraient atteindre 324 millions \$ CA pour les premiers et 217 millions \$ CA pour les deuxièmes, ce qui donnerait un total de 541 millions \$ CA<sup>28</sup>.

## 5.8 Coûts totaux

Le poids économique total indirect des MII associé à la santé pèse lourd sur les patients, le système de santé et la société dans son ensemble. Si on se fie aux estimations — données plus haut — des congés de maladie, de l'invalidité de courte durée, de la retraite anticipée, des décès prématurés et des dépenses personnelles, leurs coûts pour l'économie canadienne avoisinent 1,29 milliard \$ CA en 2018, soit près de 4781 \$ CA par personne atteinte. Ils concernent principalement la perte de productivité, découlant plus particulièrement de la retraite anticipée (629 millions \$ CA). Il convient toutefois de préciser que cette estimation n'englobe pas le présentéisme, les proches aidants et le ralentissement du cheminement professionnel, dont il est impossible d'estimer les répercussions économiques, probablement élevées, faute de données suffisantes. Une méta-analyse datant de 2014 évalue le coût de l'absentéisme à 7 189 \$ US par patient par année (soit 9231 \$ CA). Si on applique cette donnée aux Canadiens atteints de MII en âge de travailler<sup>1</sup>, le coût annuel estimé de l'absentéisme pour raisons médicales atteindrait 1,57 milliard \$ CA.

Il faut savoir que le calcul des coûts indirects présenté dans ce rapport s'appuie sur plusieurs hypothèses, notamment la possibilité de généraliser les estimations non canadiennes sur la perte de productivité et les dépenses personnelles au contexte canadien, et la projection du revenu moyen des travailleurs canadiens aux personnes atteintes de MII sur le marché du travail. Nous aurions besoin d'autres données ciblant plus particulièrement le Canada pour mesurer les répercussions économiques des MII sur notre société.

Notre estimation brute des coûts totaux indirects ne rejoint pas le total de 1,6 milliard \$ CA mentionné en 2012<sup>40</sup>. Pour calculer les coûts indirects dans le cadre de ce rapport, nous avons utilisé de nouvelles données, ainsi qu'une méthodologie et des hypothèses légèrement différentes. Il convient de souligner que les estimations des pertes de productivité de ce rapport sont inférieures de 40 % à celles du précédent rapport. Ce dernier proposait en outre un scénario hypothétique pour estimer les coûts pour les proches aidants. Nous avons choisi de n'utiliser désormais que les estimations étayées par des données réelles. Cette méthode confirme que les coûts indirects sont bruts à ce stade et qu'ils pourront être précisés au fur et à mesure de la production de nouvelles données.



## Résumé de la partie 5 : Coûts indirects des MII

1. On estime que le total annuel des coûts indirects des MII au Canada s'élève à 1,29 milliard de \$ CA en 2018, soit près de 4781 \$ CA par personne atteinte de MII. Cette estimation comprend les pertes de salaire liées aux congés de maladie et d'invalidité, à la retraite anticipée et aux décès prématurés, ainsi que les dépenses personnelles. Les pertes découlant du présentéisme, du ralentissement du cheminement professionnel et des coûts assumés par les proches aidants ne sont pas prises en compte faute de données sur les répercussions financières de ces facteurs.
2. Dans une méta-analyse d'études réalisée entre 1994 et 2014, les coûts indirects annuels de l'absentéisme pour les patients atteints de MII vont de 515,67 \$ US (aux États-Unis) à 14727 \$ US (en Allemagne) par patient par année (estimation groupée de 7189 \$ US), après ajustement en fonction de la disparité du pouvoir d'achat.
3. Une vaste étude américaine indique que, en moyenne, les patients atteints de MII perdent 4,8 jours et 783 \$ US en salaire de plus par année que les autres.
4. Une étude des réclamations d'une compagnie d'assurance américaine privée révèle que la colite ulcéreuse coûte 2164 \$ US de plus par personne par année en journées de congé pour invalidité et absentéisme pour raisons médicales.
5. Selon une étude prospective d'un centre de traitement des MII, les coûts de santé indirects hebdomadaires associés à la fois au présentéisme et à l'absentéisme s'élèvent à 1133 \$ US pour les patients atteints de MII sous forme active, à 370,13 \$ US pour les patients en rémission, et à 191,23 \$ US pour les autres patients.
6. Dans une étude portant sur 744 sujets atteints de MII et réalisée au Manitoba, 37 % des répondants signalent une baisse de leur productivité au travail au cours des 14 jours précédents. Cette baisse dure de 1 à 2 jours chez 18 % des patients, de 3 à 9 jours chez 16 % d'entre eux et devient pratiquement quotidienne pour 3 % des malades.
7. La perte de salaire moyenne sur toute la vie découlant de la retraite anticipée est estimée à 1 044 498 \$ CA par personne atteinte de la maladie de Crohn et à 994 760 \$ CA par personne atteinte de colite ulcéreuse. Pour l'ensemble des retraités atteints de MII, elle avoisine les 629 millions \$ CA en pertes de salaires permanentes annuelles pour cause de retraite anticipée.
8. Les coûts indirects sur toute la vie associés aux décès prématurés des patients atteints de MII atteindraient 746 070 \$ CA par personne décédée, soit 33,6 millions \$ CA pour l'ensemble de ces patients qui étaient en âge de travailler.
9. Dans une étude américaine portant sur les proches aidants d'enfants, la moyenne annuelle non ajustée des heures de travail perdues s'élève à 214 dans le cas de la maladie de Crohn et à 170 pour les proches aidants d'enfants non atteints, ce qui correspond à une perte de productivité annuelle de 1122 \$ US par proche aidant.
10. Selon des études canadiennes, de 56 % à 74 % des personnes atteintes de MII ont recours à des traitements de médecine douce et alternative. Une étude américaine par sondage estime que les dépenses personnelles par personne par année s'élèvent à 1603 \$ US pour les patients atteints de la maladie de Crohn et à 1263 \$ US pour ceux atteints de la colite ulcéreuse, ce qui est bien supérieur à celles des personnes non atteintes de MII.

## Références

1. Kawalec P, Malinowski KP. Indirect health costs in ulcerative colitis and Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015;15(2):253-266.
2. Cohen R, Rizzo J, Yang M, et al. Direct and indirect utilization and costs associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107.
3. Gibson TB, Ng E, Ozminkowski RJ, et al. The direct and indirect cost burden of Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Occup Environ Med.* 2008;50(11):1261-1272.
4. Hay JW, Hay AR. Inflammatory bowel disease: Costs-of-illness. *J Clin Gastroenterol.* 1992;14(4):309-317.
5. Lofland J, Naim A, Rizzo J, et al. The indirect costs of inflammatory bowel disease: Evidence from United States national survey data. *Gastroenterology.* 2010;138(5).
6. Loftus Jr EV, Guerin A, Tsaneva M, et al. Direct and indirect economic burdens and impact on salary growth of moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2009;136(5):A26-27.
7. Longobardi T, Jacobs P, Bernstein CN. Work losses related to inflammatory bowel disease in the United States: Results from the national health interview survey *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1064-1072.
8. Longobardi T, Jacobs P, Wu L, et al. Work losses related to inflammatory bowel disease in Canada: Results from a national population health survey. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(4):844-849.
9. Naim A, Nair K, Van Den Bos J, et al. Comparison of total health care expenditures and absenteeism for inflammatory bowel disease from an employer's perspective. *Value Health.* 2010;13(3):A207.
10. Sandborn W, Colombel JF, Louis E, et al. Economic impact of deep remission in adalimumab-treated patients with Crohn's disease: Results from extend. *Gastroenterology.* 2011;140(5):S205.
11. Bassi A, Dodd S, Williamson P, et al. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: A single centre retrospective study. *Gut.* 2004;53(10):1471-1478.
12. Benedini V, Caporaso N, Corazza GR, et al. Burden of Crohn's disease: Economics and quality of life aspects in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2012;4:209-218.
13. Blomqvist P, Ekblom A. Inflammatory bowel diseases: Health care and costs in Sweden in 1994. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(11):1134-1139.
14. Juan J, Estiarte R, Colome E, et al. Burden of illness of Crohn's disease in Spain. *Dig Liver Dis.* 2003;35(12):853-861.
15. Mandel MD, Balint A, Lovasz BD, et al. Work disability and productivity loss in patients with inflammatory bowel diseases in Hungary in the era of biologics. *Eur J Health Econ.* 2014;15 Suppl 1:S121-128.
16. Mesterton J, Jonsson L, Almer S, et al. Resource use and societal costs for Crohn's disease in Sweden. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(12):1882-1890.
17. Stark R, König H, Leidl R. Costs of inflammatory bowel disease in Germany. *Pharmacoeconomics.* 2006;24(8):797-814.

18. van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNFalpha therapy: Results from the COIN study. *Gut*. 2014;63(1):72-79.
19. Lion M, Geary R, Day A, et al. The cost of paediatric and perianal Crohn's disease in Canterbury, New Zealand. *N Z Med J*. 2012;125(1349):11-20.
20. Australian Crohn's and Colitis Foundation. The Economic Costs of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. 2017.
21. Gunnarsson C, Chen J, Rizzo J, et al. The employee absenteeism costs of inflammatory bowel disease: Evidence from US national survey data. *J Occup Environ Med*. 2013;55(4):393-401.
22. Cohen R, Skup M, Ozbay AB, et al. Direct and indirect healthcare resource utilization and costs associated with ulcerative colitis in a privately-insured employed population in the US. *J Med Econ*. 2015;18(6):447-456.
23. Zand A, van Deen W, Inserra E, et al. Presenteeism in inflammatory bowel diseases: A hidden problem with significant economic impact. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(7):1623-1630.
24. Berger M, Murray J, Xu J, et al. Alternative valuations of work loss and productivity. *J Occup Environ Med*. 2001;43(1):18-24.
25. Shafer LA, Walker JR, Chhibba T, et al. Association between IBD, disability, and reduced work productivity (presenteeism): A population-based study in Manitoba, Canada. *Gastroenterology*. 2017;152(5):152.
26. Chhibba T, Walker JR, Sexton K, et al. Workplace accommodation for persons with IBD: What is needed and what is accessed. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(10):1589-1595.
27. Statistics Canada. Average weekly earnings (including overtime), by province and territory. 2017.
28. Coward S, Clement F, Benchimol E, et al. The rising prevalence of inflammatory bowel disease in Canada: Analyzing the past to predict the future. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2018;1(Supp 2):A-29.
29. Rogala L, Miller N, Graff LA, et al. Population-based controlled study of social support, self-perceived stress, activity and work issues, and access to health care in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(4):526-535.
30. Busch K, da Silva SA, Holton M, et al. Sick leave and disability pension in inflammatory bowel disease: A systematic review. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1362-1377.
31. Boonen A, Dagnelie PC, Feleus A, et al. The impact of inflammatory bowel disease on labor force participation: Results of a population sampled case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(6):382-389.
32. Nurmi E, Haapamaki J, Paavilainen E, et al. The burden of inflammatory bowel disease on health care utilization and quality of life. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(1):51-57.
33. Stallmach A, Dennler U, Marschall U, et al. Patient-relevant endpoints in inflammatory bowel diseases--have changes occurred in Germany over the past twelve years? *J Crohns Colitis*. 2015;9(5):390-397.

34. Statistics Canada. Table 282-0051: Labour Force Survey Estimates, Retirement Age by Class of Worker and Sex. 2018.
35. Trading Economics. Germany retirement age--men. 2018.
36. Trading Economics. Germany retirement age--women. 2018.
37. Bernstein CN, Nugent Z, Targownik LE, et al. Predictors and risks for death in a population-based study of persons with IBD in Manitoba. *Gut*. 2015;64(9):1403-1411.
38. Nguyen GC, Bernstein CN, Benchimol EI. Risk of surgery and mortality in elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(2):218-223.
39. Statistics Canada. Table 102-0531--Deaths, by cause, Chapter XI: Diseases of the digestive system (K00 to K93), age group and sex, Canada, Annual. 2017.
40. Rocchi A, Benchimol EI, Bernstein CN, et al. Inflammatory bowel disease: A Canadian burden of illness review. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(11):811-817.
41. Singh H, Nugent Z, Brownell M, et al. Academic performance among children with inflammatory bowel disease: A population-based study. *J Pediatr*. 2015;166(5):1128-1133.
42. Adler J, Raju S, Beveridge AS, et al. College adjustment in University of Michigan students with Crohn's and colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(9):1281-1286.
43. Feagan BG, Bala M, Yan S, et al. Unemployment and disability in patients with moderately to severely active Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(5):390-395.
44. Loftus EV, Jr., Skup M, Ozbay AB, et al. The impact of moderate-to-severe Crohn's disease on employees' salary growth. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(10):1734-1738.
45. Kahn SA, Lin CW, Ozbay B, et al. Indirect costs and family burden of pediatric Crohn's disease in the United States. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(12):2089-2096.
46. Gunnarsson C, Chen J, Rizzo JA, et al. Direct health care insurer and out-of-pocket expenditures of inflammatory bowel disease: Evidence from a US national survey. *Dig Dis Sci*. 2012;57(12):3080-3091.
47. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Porter CQ, et al. Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in US children and adults. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1907-1913.
48. Hilsden RJ, Verhoef MJ, Rasmussen H, et al. Use of complementary and alternative medicine by patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(2):655-662.
49. Rawsthorne P, Clara I, Graff LA, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: A prospective longitudinal evaluation of the use of complementary and alternative medicine services and products. *Gut*. 2012;61(4):521-527.
50. Zollman C, Vickers A. What is complementary medicine? *Br Med J*. 1999;319(7211):693-696.

51. Nguyen G, Croitoru K, Silverberg MS, et al. Use of complementary and alternative medicine for inflammatory bowel disease is associated with worse adherence to conventional therapy: The COMPLIANT Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(6):1412-1417.
52. Weizman AV, Ahn E, Thanabalan R, et al. Characterisation of complementary and alternative medicine use and its impact on medication adherence in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(3):342-349.
53. Abitbol V, Lahmek P, Buisson A, et al. Impact of complementary and alternative medicine on the quality of life in inflammatory bowel disease: Results from a French national survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(3):288-294.
54. Opheim R, Bernklev T, Fagermoen MS, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with inflammatory bowel disease: Results of a cross-sectional study in Norway. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(12):1436-1447.
55. Park D, Cha J, Kim H, et al. Predictive factors of complementary and alternative medicine use for patients with inflammatory bowel disease in Korea. *Complement Ther Med*. 2013;22(1):87-93.
56. Becker HM, Grigat D, Ghosh S, et al. Living with inflammatory bowel disease: A Crohn's and Colitis Canada survey. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015;29(2):77-84.
57. Sin A, Damman J, Ziring D, et al. Out-of-pocket cost burden in pediatric inflammatory bowel disease: A cross-sectional cohort analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(6):1368-1377.
58. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, et al. Meta-analysis: Enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(6):795-806.
59. Obih C, Wahbeh G, Lee D, et al. Specific carbohydrate diet for pediatric inflammatory bowel disease in clinical practice within an academic IBD center. *Nutrition*. 2016;32(4):418-425.

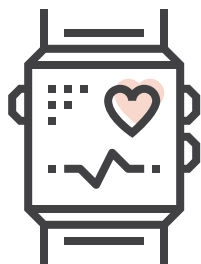


LA QUALITÉ DE  
VIE DES PATIENTS  
ATTEINTS DE MALADIES  
INFLAMMATOIRES  
DE L'INTESTIN

## La qualité de vie des patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin

### Points saillants

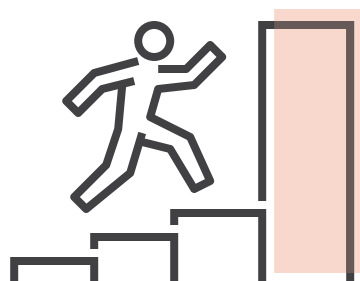
1. La qualité de vie liée à la santé (QVLS) est une mesure importante des effets généraux des MII sur le bien-être physique, mental et émotionnel.



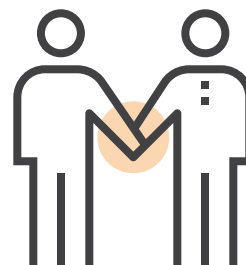
2. La QVLS des personnes atteintes de MII est de loin inférieure à celle de l'ensemble de la population.



3. Les MII constituent souvent un obstacle à la carrière, à la constitution d'une famille et à la réalisation des étapes que chacun souhaite atteindre.



4. Les MII compromettent la qualité de vie (QDV) des personnes atteintes et de leurs proches aidants.



5. L'accès à des modèles transdisciplinaires et coopératifs de gestion des maladies chroniques améliore la QVLS des personnes atteintes de MII.

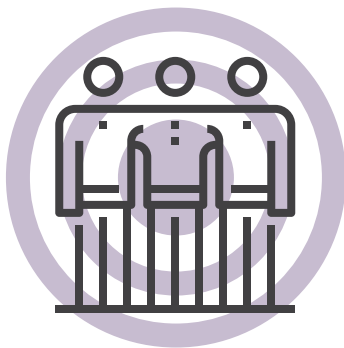


## Lacunes dans les connaissances et orientations futures

1. La détresse psychologique qui accompagne les MII nuit à la QVLS. Il est nécessaire de disposer d'outils cliniques qui aideront à identifier les facteurs clés qui mènent à la détresse psychologique chez les patients atteints de MII.
3. La perception qu'ont les patients de leur MII influence leur QVLS. Il faut mener des études cliniques sur les interventions susceptibles de renforcer les capacités d'adaptation indispensables pour combattre la détresse psychosociale.



2. La QVLS est réduite pour les malades comme pour leurs familles. Des études devraient mesurer les répercussions cumulées des MII sur la QVLS chez les patients atteints de MII et leurs proches aidants.
4. Il faudrait évaluer les soins pluridisciplinaires dans des cliniques de MII, incluant notamment un psychologue pour détecter et combattre la détresse psychologique.



## 6.0 Introduction

La qualité de la vie (QDV) est un vaste concept pluridimensionnel qui englobe généralement l'évaluation subjective d'aspects de la vie tant positifs que négatifs<sup>1,2</sup>. Pour le Centre for Disease Control, la QDV correspond à « la santé mentale et physique perçue d'une personne ou d'un groupe de personnes sur le long terme »<sup>1</sup>. Le concept de qualité de vie liée à la santé (QVLS) et ses déterminants ont évolué depuis les années 1980, pour englober des aspects de la QDV globale dont il a été démontré qu'ils ont une influence sur la santé physique ou mentale<sup>1,3,4</sup>. Désormais fondamentaux dans la surveillance de la santé publique, les aspects de la QVLS sont vus comme des indicateurs valables des besoins non satisfaits et des résultats d'interventions. L'auto-évaluation de l'état de santé s'avère bien plus efficace que de nombreuses mesures de santé pour indiquer la mortalité et la morbidité<sup>5,6</sup>.

À quelque degré que ce soit, les MII compromettent invariablement la QVLS des patients, souvent de façon chronique. Les MII touchent les jeunes à un moment de leurs vies où ils sont les plus susceptibles d'entamer une carrière, de fonder une famille ou de passer par des étapes personnelles cruciales. La réalisation de ces dernières est souvent entravée par des symptômes continus et invalidants, ainsi que par la détresse psychologique associée aux MII<sup>7, 10</sup>. Il est de première importance de mesurer et d'évaluer l'invalidité découlant de la maladie et ses répercussions sur la qualité de vie, afin de comprendre le fardeau souvent occulté que doivent supporter ceux qui en sont atteints et la société en son ensemble.



## 6.1 Les facteurs qui influencent la qualité de vie des personnes atteintes de MII

### 6.1.1 Facteurs d'aggravation : activité de la maladie et détresse psychologique

Dans l'ensemble, les données qui émanent de la plupart des études de population indiquent que la QVLS des personnes atteintes de MII est significativement plus faible que celle de la population générale. Cette assertion se vérifie plus particulièrement lorsque la maladie est plus active<sup>11,17</sup>. La gravité reste le premier facteur prédictif de la QVLS physique et mentale<sup>18</sup>. Par rapport à la population générale, les aspects de la QDV les plus touchés par les MII sont la santé générale, la santé mentale et le fonctionnement social. Ces résultats sont également valables pour les enfants atteints de MII. La QVLS des jeunes malades est inférieure à celle des jeunes qui ne le sont pas<sup>19,22</sup>. Et dans un cadre scolaire, la situation est nettement plus grave que pour un jeune en bonne santé et souffrant de maladie chronique<sup>22</sup>.

Une étude comprenant des conversations avec des personnes atteintes de la maladie de Crohn démontre l'importance des répercussions sur la satisfaction des besoins (estime de soi, relations, nutrition, hygiène, sécurité)<sup>23</sup>. De plus, il a été prouvé à plusieurs reprises que l'activité de la maladie et la détresse psychologique réduisent considérablement la QV des enfants comme des adultes atteints de MII<sup>24,26</sup>. Cet effet s'observe également chez les personnes opérées<sup>15</sup>. La détresse psychologique est très présente chez les malades, qui ressentent une vive inquiétude concernant la chirurgie, leur énergie et leur image corporelle (surtout s'ils doivent porter un sac de stomie)<sup>28</sup>. La douleur, qui, à terme, réduit la QDV, compte parmi les symptômes souvent mentionnés par les adultes atteints de MII.

Outre la gravité de la maladie et la détresse psychologique, certains facteurs de nature familiale jouent également un rôle dans la QVLS<sup>29,30</sup>. Une étude de Gray et coll. démontre que le degré de stress parental (à la fois perçu et associé à des

facteurs médicaux) influence la relation entre la gravité de la maladie et la QVLS des adolescents atteints de MII<sup>29</sup>. Plus ce stress est élevé, plus la QVLS de ces patients est basse<sup>29</sup>. Knez *et coll.* indiquent que la santé psychologique et la santé physique des parents d'enfants atteints de MII sont bien plus mauvaises que celles des parents d'autres enfants<sup>31</sup>.

Même pendant les périodes de rémission, les parents ressentent une détresse psychologique qui compromet leur QDV<sup>32,33</sup>. Il a été démontré que la perception de sa propre maladie peut fortement influencer la capacité d'une personne à s'adapter à un diagnostic de MII. Les mécanismes d'adaptation jouent un rôle crucial pour gérer efficacement les perceptions de la maladie et pour réduire la détresse psychosociale<sup>34</sup>. Lorsqu'elle atteint des sommets, cette dernière a le pouvoir démontré d'exacerber la maladie<sup>10,35,36</sup>. Les capacités à travailler et à prendre part à des activités sociales sont également amoindries, ce qui entraîne des changements de mode de vie tout en perturbant les relations sociales et la vie familiale<sup>37</sup>.

Plusieurs aspects exclusifs aux MII alimentent la détresse psychosociale associée, comme l'incontinence fécale, la fatigue, la dégradation de l'image corporelle, la peur de l'insuffisance sexuelle, l'isolement social, la peur de la dépendance, la crainte de ne pas pouvoir se réaliser pleinement, la peur d'être stigmatisé et le sentiment d'être sale<sup>35,36</sup>.

### *6.1.2 Facteurs d'atténuation : rémission clinique et valeur du soutien psychologique*

Bien que l'influence des interventions psychologiques sur le cours des MII ne soit pas prouvée, il a été démontré qu'elles améliorent la QVLS<sup>38-40</sup>. Par conséquent, les personnes atteintes de MII doivent avoir accès à un mode de soins transdisciplinaire et à des soignants capables de détecter et de gérer la détresse psychologique. Le Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) est un ensemble de moyens validés et fiables pour évaluer la QDV telle que le patient la perçoit. Certains outils PROMIS peuvent en outre servir à mesurer la gravité des symptômes fonctionnels, gastro-intestinaux et psychiatriques chez les adultes en traitement ambulatoire. Les mesures PROMIS peuvent être utiles à plus grande échelle pour surveiller la QVLS dans un milieu ambulatoire<sup>41</sup>.

Il existe plusieurs moyens d'atténuer l'impact négatif des MII sur la QVLS.

#### *6.1.2.1 Thérapies efficaces contre la maladie*

Il est essentiel de mettre en œuvre des thérapies efficaces pour réduire la gravité de la maladie afin d'induire et de maintenir une rémission clinique de longue durée<sup>42</sup>. Les stéroïdes, l'acide 5-aminosalicylique et les thérapies immunomodulatoires employés avant l'avènement des traitements biologiques ne permettaient pas d'améliorer la QVLS sur la durée. Les traitements biologiques, en revanche, ont la capacité de l'augmenter<sup>28,43-45</sup>. Une étude globale menée par Vogelaar et coll. révèle qu'il est possible d'obtenir des améliorations soutenues de longue durée chez des patients qui suivent un traitement par infliximab, certolizumab, adalimumab et natalizumab<sup>43</sup>. Les essais cliniques GEMINI I et II démontrent les effets positifs du vedolizumab sur la QVLS<sup>46</sup>.

## Tableau 6-1 :

Facteurs qui exercent une influence sur la QDV des personnes atteintes de MII

	Effets sur la QV		Mécanismes d'influence sur la QDV	
	Enfants	Adultes		
Activité des MII	Négatifs	Négatifs	Estime de soi Relations Hygiène Sécurité	Symptômes de dépression Isolement social Détresse psychologique
Détresse psychologique	Négatifs	Négatifs	Réduction de l'énergie Isolement social	Dégradation de l'image corporelle Mécanismes d'adaptation mésadaptés
Interventions psychologiques	Positifs	Positifs	Réduction des facteurs aggravants associés à l'augmentation de la détresse psychologique liée à la maladie	
Chirurgie	Négatifs	Négatifs	Peur des complications Nécessité d'une stomie	Image corporelle Forme plus grave de la maladie
Douleur	Négatifs	Inconnue	Invalidité Symptômes de dépression	Détresse psychologique liée à la maladie
Stress parental	Négatifs	Inconnue	Difficulté perçue des stresseurs médicaux	
Traitement médical efficace	Positifs	Positifs	Induction d'une rémission de longue durée	
Collecte d'informations de santé sur Internet	Négatifs	Négatifs	Réduction de la certitude	
Mauvaise qualité du sommeil	Négatifs	Négatifs	Fatigue	Dysfonctionnement diurne

### 6.1.2.2 Gérer la détresse psychologique

Le dépistage de la détresse psychologique et l'application de méthodes de gestion axées sur le patient à des fins d'atténuation constituent un principe de base essentiel, mais souvent négligé, des soins transdisciplinaires qui doivent être dispensés dans le cadre de programmes de soins coopératifs.

### 6.1.2.3 Communication de données probantes

L'incertitude joue également un rôle dans la réduction de la QVLS<sup>47</sup>. On associe cette incertitude à la collecte en ligne d'information sur la santé par des patients atteints de la maladie de Crohn<sup>47</sup>. L'utilisation de méthodes d'information bien conçues, fondées sur des données probantes et axées sur le patient pourrait également réduire le degré d'incertitude et améliorer la QVLS. Les patients bien informés et activement impliqués dans leurs soins auront davantage un sentiment de contrôle, ce qui entraînera une amélioration de leur QVLS.

## 6.2 La qualité de vie et les MII chez les enfants

### 6.2.1 Particularités à prendre en compte pour mesurer et évaluer la QDV chez les enfants atteints de MII

Pour évaluer la QDV chez les enfants atteints de MII, les professionnels de la santé doivent se poser deux questions méthodologiques essentielles : peut-on poser directement la question à l'enfant<sup>48,49</sup>, et comment tenir compte des différents âges et niveaux de développement<sup>50,51</sup>.

Que ce soit à cause de l'âge ou des limites de compréhension découlant du développement ou de l'invalidité, il n'est pas toujours possible d'obtenir l'auto-évaluation de la QDV de l'enfant. Dans ce cas, il faut recourir à un intermédiaire. Il s'agira le plus souvent d'un parent ou d'un aidant, ou encore d'une autre personne, comme un enseignant ou un médecin<sup>49</sup>. Cette méthode entraîne toutefois d'autres problèmes. Les intermédiaires ont tendance à se montrer plus ou moins d'accord avec l'évaluation que fait l'enfant de sa propre QDV<sup>52</sup>. Le degré d'approbation semble avoir un lien avec l'objectivité de l'aspect de la QDV qui est évalué. Pantell et Lewis ont montré que les parents et les enseignants se disent assez d'accord lorsque cet aspect concerne le fonctionnement, mais nettement moins lorsqu'il s'agit de l'état fonctionnel récent et de certains types de sentiments subjectifs portant sur la maladie, les besoins d'information, l'état émotionnel et le fonctionnement familial<sup>53</sup>.

Les autres obstacles à l'obtention d'une auto-évaluation fiable de la QDV découlent de la grande diversité des étapes de développement qui caractérise le groupe d'âge en question. La qualité de cette évaluation repose lourdement sur les capacités de langage expressif et réceptif de l'enfant<sup>50</sup>. En outre, les différences dans la perception du temps et de la mémoire propre au stade de développement ont une incidence sur la capacité d'un enfant à répondre à des questions basées sur des expériences au cours d'une période précise<sup>49</sup>.

### 6.2.2 Comparaison des QDV chez des enfants atteints de MII

Une étude de Ryan *et coll.* porte sur l'intégration de l'examen de la QVLS dans la pratique clinique et son utilité clinique pour prédire l'évolution de la maladie et l'utilisation des soins de santé<sup>54</sup>. Cette étude démontre qu'en moyenne, les enfants qui déclarent une QVLS plus faible au départ ont davantage recours au système de santé (utilisation mesurée en nombre d'admissions hospitalières pour MII, visites au service des urgences, consultations psychologiques, appels téléphoniques à des cliniciens, visites à une clinique de GI et orientations vers la gestion de la douleur).

Un travail préalable a également été mené pour comparer la QVLS d'enfants atteints de MII à celle d'enfants en bonne santé<sup>55</sup>. Sans surprise, Haapamaki *et coll.* démontrent que les enfants de 7 à 19 ans atteints de MII affichent des QVLS nettement inférieures à celle d'enfants en bonne santé (résultats normalisés selon l'âge)<sup>55</sup>. Kunz *et coll.* ont mené la plus grande étude jamais réalisée pour comparer l'évaluation de la QVLS de jeunes atteints de MII à des données publiées sur les groupes de comparaison suivants : avec maladies chroniques, avec maladies graves et en bonne santé<sup>22</sup>. Il a été établi que les jeunes atteints de MII de l'étude avaient un fonctionnement psychosocial inférieur à celui du groupe de comparaison en bonne santé, un fonctionnement physique et social supérieur à celui du groupe des maladies chroniques, et un fonctionnement scolaire inférieur à celui de tous les groupes de comparaison publiés. Il reste encore à caractériser davantage le degré et la nature des différences de QVLS entre les enfants atteints de MII, ceux souffrant d'autres maladies chroniques et les enfants en bonne santé. Tandis que nous apprendrons à mieux connaître les liens entre les divers facteurs qui exercent une influence sur la QVLS, nous serons mieux outillés pour élaborer les bons modes d'intervention susceptibles de contrer les facteurs variables et évaluer si ces approches peuvent améliorer de manière soutenue la QVLS des enfants atteints de MII.

## 6.3 L'invalidité et les MII

Le terme « invalidité » désigne des limitations chroniques qui nuisent à la capacité de s'adonner aux activités de la vie quotidienne. Il s'agit d'un moyen objectif de comprendre l'incidence des MII sur le fonctionnement de la vie de tous les jours<sup>56,57</sup>. L'invalidité est un sujet d'étude relativement nouveau dans le contexte des MII. L'Organisation mondiale de la Santé a conçu des normes internationales d'évaluation de l'invalidité à partir de la *Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé*. Ces outils ont été utilisés par des chercheurs pour créer des instruments génériques et propres à certaines maladies en vue d'évaluer le degré d'invalidité dans le cadre des MII. La principale mesure porte sur l'aptitude au travail. Seule, elle n'est toutefois pas suffisante, car elle ne tient pas compte des aspects importants des contraintes découlant de la maladie. En outre, étant donné la forme cyclique des MII, l'invalidité peut être temporaire et donc, difficile à saisir<sup>57</sup>.

Bien que des études sur l'invalidité dans les MII l'aient associée à une augmentation des taux de chômage, des congés de maladie et des pensions d'invalidité chez les patients atteints de MII, la plupart de ces derniers restent aptes au travail pendant des années après le diagnostic de MII. La productivité (présentéisme) des patients atteints de MII est inférieure et la perte des heures de travail (absentéisme) supérieure à celles du groupe de contrôle en bonne santé, ce qui entraîne des pertes économiques tant pour le malade que pour la société en son ensemble (voir la Partie 5 - Coûts indirects).

Les principales entraves à la QDV découlant de l'invalidité portent sur les relations interpersonnelles, les activités courantes, la participation sociale et le bien-être mental<sup>57,58</sup> et ce, même si des écarts ont été relevés dans le degré d'invalidité entre les populations. Ces écarts peuvent découler en partie de différences entre les cultures et entre les outils et

les méthodes d'évaluation de l'invalidité. Toutefois, les résultats font inmanquablement état d'une invalidité supérieure chez les patients atteints de la maladie de Crohn à celle des patients atteints de colite ulcéreuse, surtout en matière de relations interpersonnelles. La plupart des patients souffrant de ce problème se heurtent à des obstacles pour se faire des amis, entretenir des relations amicales et avoir une vie sexuelle<sup>57</sup>. Les autres aspects qui sont touchés dans une moindre mesure sont la formation, la carrière, la fondation d'une famille et le poids financier des MII<sup>59</sup>.

Le stigmate associé aux MII entrave la communication avec les employeurs et les établissements scolaires. Les patients expriment clairement leur préoccupation quant à la manière d'aborder le sujet avec ces derniers, préoccupation rarement évoquée dans les informations sur la maladie qui leur sont transmises. Dans une étude européenne<sup>60</sup>, 60 % des patients atteints de MII déclarent être stressés à l'idée de prendre des congés de maladie à cause de leur MII, et presque un quart d'entre eux ont fait l'objet de commentaires injustes de la part de collègues ou de supérieurs concernant leur rendement au travail. L'un des moyens d'atténuer le problème est de promouvoir la sensibilisation et la franchise dans le dialogue, afin que le grand public et les employeurs comprennent mieux les répercussions des MII sur leurs collègues et leurs employés<sup>58</sup>.

## 6.4 Les outils de Crohn et Colite Canada concernant la QDV des patients atteints de MII

Les organismes caritatifs du domaine de la santé peuvent jouer un rôle important pour combler les lacunes du système de la santé en aidant les patients à augmenter leur qualité de vie grâce à des programmes et à des interventions technologiques.

Crohn et Colite Canada finance des recherches et propose des programmes dans ce sens. Elle offre des formations régulières en classe, par webinaire et sur les médias sociaux. De plus, ses 46 sections locales du Canada organisent régulièrement des rencontres et des événements d'information. Le programme d'entraide Gutsy propose de l'aide en ligne pour jumeler des patients afin de mieux gérer la maladie et d'améliorer leur qualité de vie. Suite aux commentaires de patients, Crohn et Colite Canada a lancé le programme *Allez ici*, une application pour téléphone intelligent qui géolocalise les entreprises laissant les personnes atteintes de MII utiliser leurs toilettes.

De nouvelles technologies proposent d'autres formes de soutien, comme dans l'exemple suivant. Grâce au programme de recherche *Promouvoir l'accès et les soins grâce aux centres d'excellence* (PACE) de Crohn et Colite Canada, des cliniciens-chercheurs testent la version pilote d'une application numérique permettant aux patients de transmettre régulièrement leur état de santé à leurs soignants afin de réduire les temps d'attente et de favoriser un accès aux soins rapide.

## 6.5 Conclusions

Les MII se déclarent souvent chez les jeunes à un moment de leur vie où ils sont les plus susceptibles de faire une carrière, de fonder une famille ou de passer par des étapes personnelles cruciales. Elles réduisent considérablement la QVLS et entraînent une invalidité qui peut entraver les activités quotidiennes et, par conséquent, compromettre les relations interpersonnelles, les activités courantes, la participation sociale et le bien-être mental. Les répercussions des MII sur la QVLS revêtent plusieurs formes, qui vont du handicap physique à la détresse psychologique en passant par des symptômes comme la diarrhée et les douleurs abdominales. Plus la maladie est grave, plus la QVLS physique et mentale diminue. Mais même en cas de rémission clinique, la détresse psychologique demeure. Cette dernière découle de facteurs comme les symptômes, une déformation de l'image corporelle, la peur de l'insuffisance sexuelle, l'isolement social, la peur de la dépendance, la crainte de ne pas pouvoir se réaliser pleinement et la peur d'être stigmatisé.

L'impact des MII sur la QVLS chez les enfants et les adolescents est distinct. De plus, toute la famille peut en souffrir, étant donné la fréquence du stress parental. Par conséquent, l'effet des MII sur la QVLS constitue un problème de taille pour les malades et pour la société dans son ensemble. Il existe heureusement des stratégies pour les atténuer. Une gestion médicale et chirurgicale adaptée peut traiter les déterminants physiques de la QVLS. Quant à la détresse psychologique, elle est abordée sous l'angle de soins transdisciplinaires, dans le cadre desquels un psychologue collabore avec les patients pour concevoir des mécanismes d'adaptation qui les aidera à gérer les perceptions de la maladie et à réduire la détresse psychosociale.



## Résumé de la partie 6 : La qualité de vie des patients atteints de MII

1. Les MII réduisent la QVLS en faisant obstacle à la satisfaction des besoins (estime de soi, re-lations, nutrition, hygiène, sécurité) et en suscitant une détresse psychologique.
2. Les MII font obstacle aux relations interpersonnelles, aux activités courantes, à la participation sociale et au bien-être mental.
3. Les symptômes comme la diarrhée et les douleurs abdominales réduisent également la QVLS.
4. Bien que la gravité de la maladie joue un rôle crucial dans la QVLS physique et mentale, même les patients en rémission clinique ressentent une détresse psychologique.
5. La détresse psychologique compromet la productivité au travail et perturbe les relations et les activités sociales.
6. La détresse psychosociale des patients atteints de MII découle de facteurs comme l'incontinence fécale, la dégradation de l'image corporelle, la peur de l'insuffisance sexuelle, l'isolement social, la peur de la dépendance, la crainte de ne pas pouvoir se réaliser pleinement et la peur d'être stigmatisé.
7. La QV collective des familles d'enfants atteints de MII est également réduite, par exemple, par le stress parental découlant de facteurs médicaux et du stress perçu de l'enfant.
8. La perception qu'ont les patients de leur maladie affecte leur capacité à composer avec un diagnostic de MII. Les mécanismes d'adaptation permettent de gérer les perceptions de la maladie et de réduire la détresse psychosociale.
9. Les agents biologiques sont associés à une amélioration à long terme de la QVLS chez les personnes atteintes de MII.
10. Les patients atteints de MII devraient avoir accès à des soins multidisciplinaires, y compris à des professionnels de la santé mentale capables de détecter et de gérer la détresse psychologique.

## Références

1. Centers for Disease Control. Health Related Quality of Life (HRQOL). 2017; <https://www.cdc.gov/hrqol/concept.htm>.
2. The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL). Development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*. 1998;46(12):1569-1585.
3. Gandek B, Sinclair SJ, Kosinski M, et al. Psychometric evaluation of the SF-36 health survey in Medicare managed care. *Health Care Financ Rev*. 2004;25(4):5-25.
4. Selim AJ, Rogers W, Fleishman JA, et al. Updated U.S. population standard for the Veterans RAND 12- item health survey (VR-12). *Qual Life Res*. 2009;18(1):43-52.
5. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, et al. Relationship of health-related quality of life to health care utilization and mortality among older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2002;14(6):499-508.
6. DeSalvo KB, Bloser N, Reynolds K, et al. Mortality prediction with a single general self-rated health question. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2006;21(3):267-275.
7. Camara RJ, Ziegler R, Begre S, et al. The role of psychological stress in inflammatory bowel disease: quality assessment of methods of 18 prospective studies and suggestions for future research. *Digestion*. 2009;80(2):129-139.
8. Maunder RG, Levenstein S. The role of stress in the development and clinical course of inflammatory bowel disease: Epidemiological evidence. *Curr Mol Med*. 2008;8(4):247-252.
9. Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: New insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut*. 2005;54(10):1481-1491.
10. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: A longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(10):2203-2208.
11. Bernklev T, Jahnsen J, Lygren I, et al. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease measured with the short form-36: Psychometric assessments and a comparison with general population norms. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(10):909-918.
12. Hoivik ML, Bernklev T, Solberg IC, et al. Patients with Crohn's disease experience reduced general health and vitality in the chronic stage: Ten-year results from the IBSEN study. *J Crohns Colitis*. 2012;6(4):441-453.
13. Hoivik ML, Moum B, Solberg IC, et al. Health-related quality of life in patients with ulcerative colitis after a 10-year disease course: Results from the IBSEN study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(8):1540-1549.
14. Otley AR, Griffiths AM, Hale S, et al. Health-related quality of life in the first year after a diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(8):684-691.
15. Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, et al. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: A Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(5):488-496.

16. Pallis AG, Vlachonikolis IG, Mouzas IA. Assessing health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease, in Crete, Greece. *BMC Gastroenterol.* 2002;2:1.
17. Vidal A, Gomez-Gil E, Sans M, et al. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease patients: The role of psychopathology and personality. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(7):977-983.
18. Pizzi LT, Weston CM, Goldfarb NI, et al. Impact of chronic conditions on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(1):47-52.
19. Gumidyala AP, Greenley RN. Correlates of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease: A cumulative risk model approach. *J Pediatr Psychol.* 2014;39(1):55-64.
20. Cunningham CL, Drotar D, Palmero TM, et al. Health-related quality of life in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Child Health Care.* 2007;36(1):29-43.
21. Greenley RN, Hommel KA, Nebel J, et al. A meta-analytic review of the psychosocial adjustment of youth with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol.* 2010;35(8):857-869.
22. Kunz JH, Hommel KA, Greenley RN. Health-related quality of life of youth with inflammatory bowel disease: A comparison with published data using the PedsQL 4.0 generic core scales. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(6):939-946.
23. Wilburn J, Twiss J, Kemp K, et al. A qualitative study of the impact of Crohn's disease from a patient's perspective. *Frontline Gastroenterol.* 2017;8(1):68-73.
24. Chouliaras G, Margoni D, Dimakou K, et al. Disease impact on the quality of life of children with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(6):1067-1075.
25. Engelmann G, Erhard D, Petersen M, et al. Health-related quality of life in adolescents with inflammatory bowel disease depends on disease activity and psychiatric comorbidity. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2015;46(2):300-307.
26. Turnbull GK, Vallis TM. Quality of life in inflammatory bowel disease: The interaction of disease activity with psychosocial function. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(9):1450-1454.
27. Drossman DA, Ringel Y. "Psychological factors in ulcerative colitis and Crohn's disease," in Kirsner's Inflammatory Bowel Disease, Sartor and Sandborn, Eds., pp. 340-356, WB Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 6th edition, 2004.
28. Wright EK, Kamm MA. Impact of drug therapy and surgery on quality of life in Crohn's disease: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(5):1187-1194.
29. Gray WN, Boyle SL, Graef DM, et al. Health-related quality of life in youth with Crohn disease: role of disease activity and parenting stress. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(6):749-753.
30. Jelenova D, Prasko J, Ociskova M, et al. Quality of life and parental styles assessed by adolescents suffering from inflammatory bowel diseases and their parents. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:665-672.
31. Knez R, Franciskovic T, Samarin RM, et al. Parental quality of life in the framework of paediatric chronic gastrointestinal disease. *Coll Antropol.* 2011;35 Suppl 2:275-280.

32. Graff LA, Walker JR, Lix L, et al. The relationship of inflammatory bowel disease type and activity to psychological functioning and quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1491-1501.
33. Lix LM, Graff LA, Walker JR, et al. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(11):1575-1584.
34. van Erp SJ, Brakenhoff LK, Vollmann M, et al. Illness perceptions and outcomes in patients with inflammatory bowel disease: Is coping a mediator? *Int J Behav Med*. 2017;24(2):205-214.
35. Drossman DA, Ringel Y. "Psychological factors in ulcerative colitis and Crohn's disease," in Kirsner's Inflammatory Bowel Disease, R. Sartor and W. Sandborn, Eds., pp. 340-356, WB Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 6th edition, 2004.
36. Kiebles JL, Doerfler B, Keefer L. Preliminary evidence supporting a framework of psychological adjustment to inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(10):1685-1695.
37. Devlen J, Beusterien K, Yen L, et al. Barriers to mesalamine adherence in patients with inflammatory bowel disease: A qualitative analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(3):309-314.
38. Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, et al. Controversies surrounding the comorbidity of depression and anxiety in inflammatory bowel disease patients: A literature review. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(2):225-234.
39. Mussell M, Bocker U, Nagel N, et al. Reducing psychological distress in patients with inflammatory bowel disease by cognitive-behavioural treatment: exploratory study of effectiveness. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(7):755-762.
40. von Wietersheim J, Kessler H. Psychotherapy with chronic inflammatory bowel disease patients: A review. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(12):1175-1184.
41. IsHak WW, Pan D, Steiner AJ, et al. Patient-reported outcomes of quality of life, functioning, and GI/psychiatric symptom severity in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(5):798-803.
42. Holdam AS, Bager P, Dahlerup JF. Biological therapy increases the health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease in a clinical setting. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(6):706-711.
43. Vogelaar L, Spijker Avt, van der Woude CJ. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2009;2:101-109.
44. Xu J, Lin H, Feng X, et al. Different therapeutic approaches on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:199.

45. LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, et al. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(9):CD008655.
46. Feagan BG, Patel H, Colombel JF, et al. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: Results from the randomised GEMINI 1 trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):264-275.
47. Niv G, Bar Josef S, Ben Bassat O, et al. Quality of life and uncertainty in Crohn's disease. *Qual Life Res*. 2017;26(6):1609-1616.
48. Theunissen NCM, Vogels TGC, Koopman HM, et al. The proxy problem: Child report versus parent report in health-related quality of life research. *Qual Life Res*. 1998;7(5):387-397.
49. Connolly MA, Johnson JA. Measuring quality of life in paediatric patients. *Pharmacoeconomics*. 1999;16(6):605-625.
50. Eiser C, Morse R. Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood. *Health Technol Assess*. 2001;5(4):1-168.
51. Wallander JL, Schmitt M, Koot HM. Quality of life measurements in children and adolescents: Issues, instruments, and applications. *J Clin Psychol*. 2001;57(4):571-585.
52. Achenbach TM, McConaughy SH, Howell CT. Child/adolescent behavioral and emotional problems: Implications of cross-informant correlations for situational specificity. *Psychol Bull*. 1987;101(2):213-232.
53. Pantell RH, Lewis CC. Measuring the impact of medical care on children. *J Chronic Dis*. 1987;40(S1):99-108.
54. Ryan JL, Mellon MW, Junger KW, et al. The clinical utility of health-related quality of life screening in a pediatric inflammatory bowel disease clinic. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(12):2666-2672.
55. Haapamaki J, Roine RP, Sintonen H, et al. Health-related quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease related to disease activity. *J Paediatr Child Health*. 2011;47(11):832-837.
56. Israeli E, Graff LA, Clara I, et al. Low prevalence of disability among patients with inflammatory bowel diseases a decade after diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(8):1330-1337.
57. Argyriou K, Kapsoritakis A, Oikonomou K, et al. Disability in patients with inflammatory bowel disease: Correlations with quality of life and patient's characteristics. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017:1-11.
58. Becker HM, Grigat D, Ghosh S, et al. Living with inflammatory bowel disease: A Crohn's and Colitis Canada survey. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(2):77-84.
59. Janke KH, Raible A, Bauer M, et al. Questions on life satisfaction (FLZM) in inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 2004;19(4):343-353.
60. Lonnfors S, Vermeire S, Greco M, et al. IBD and health-related quality of life -- discovering the true impact. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1281-1286.

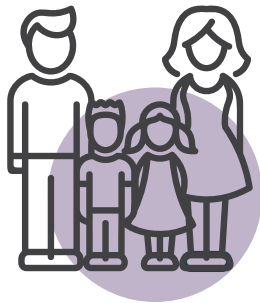


POPULATIONS  
PARTICULIÈRES :  
ENFANTS ATTEINTS  
DE MII

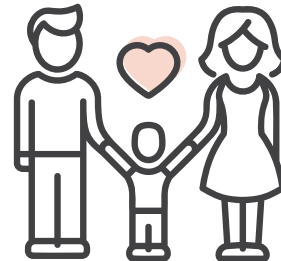
## Populations particulières : Enfants atteints de MII

### Points saillants

1. En 2018, plus de 7 000 enfants et jeunes de moins de 18 ans vivaient avec des MII au Canada, et 600 à 650 jeunes enfants (moins de 16 ans) sont diagnostiqués chaque année.



5. Nous devons tenir compte du bien-être psychosocial des enfants et de leurs familles puisque prendre soin d'un enfant atteint de MII peut entraver le fonctionnement général de la famille.



2. Le nombre d'enfants au Canada vivant avec des MII est en croissance rapide. Ce nombre a augmenté de 50 % au cours de la première décennie du 21<sup>e</sup> siècle.



6. Les traitements pour les enfants atteints de MII sont parfois différents que ceux proposés aux adultes, même si à ce jour, tous les traitements efficaces chez les adultes le sont aussi chez les enfants. Il existe un besoin criant d'essais cliniques sur de nouveaux traitements destinés aux enfants, pour qu'ils aient un accès égal aux traitements émergents et qu'un dosage pédiatrique optimal puisse être établi.



3. Les MII restent rares chez les enfants de moins de cinq ans, mais elles sont beaucoup plus présentes chez ces jeunes enfants que dans le passé.
4. Les enfants souffrant de MII sont différents des adultes. Par exemple, le retard de croissance, l'étendue de la maladie et les difficultés pendant l'adolescence sont tous uniques pendant l'enfance.

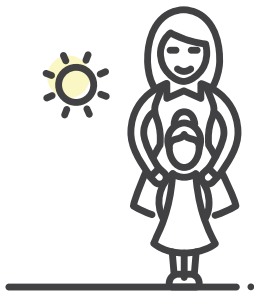


## Lacunes dans les connaissances et orientations futures

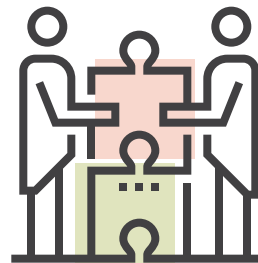
1. Nous détenons des connaissances limitées à savoir ce qui cause les MII chez les enfants et pourquoi l'incidence augmente si rapidement chez les jeunes enfants. Nous devons mieux comprendre l'interaction entre les gènes, l'environnement, le système immunitaire et le microbiome afin de mieux prévenir et traiter la maladie.
2. Le traitement destiné aux nourrissons atteints de maladies s'apparentant à des MII et de mutation génétique simple est limité. La recherche future devrait travailler à l'identification de ces enfants et à apprendre la meilleure manière de les traiter.



3. Il existe peu d'essais cliniques sur les agents biologiques destinés aux enfants et la plupart excluent les très jeunes enfants. Le soutien accordé à ces essais est important pour comprendre si les traitements fonctionnent, comment ils doivent être administrés pour fonctionner de manière optimale et s'ils sont sécuritaires pour les jeunes enfants atteints de MII.



4. Considérant l'efficacité des thérapies alimentaires pour les enfants atteints de la maladie de Crohn (nutrition entérale exclusive), nous devrions travailler à comprendre comment l'alimentation affecte l'inflammation intestinale et le microbiome, dans le but de mieux utiliser les thérapies alimentaires pour traiter les MII.
5. Les chercheurs en services de santé, les fournisseurs de soins de santé et les décideurs politiques doivent travailler en collaboration afin de comprendre pourquoi il existe un accès au traitement et des soins médicaux différents chez les enfants atteints de MII. Nous devons travailler de concert pour améliorer la qualité des soins offerts à ces enfants et veiller à ce qu'ils obtiennent des soins de la meilleure qualité possible.



6. Les répercussions psychosociales des MII chez les enfants et leurs familles sur le bien-être global et à long terme sont importantes. Les enfants qui vivent avec des maladies incurables chroniques sont à risque de maladie mentale en lien avec leur maladie. Nous devrions élaborer des interventions visant à améliorer l'état psychosocial, la santé mentale et la qualité de vie des enfants atteints de MII et de leurs familles.
7. Si les immunisations non vivantes sont sécuritaires pour les enfants atteints de MII, nous devons comprendre comment améliorer leur efficacité pour les enfants immunodéprimés.

## 7.0 Introduction

Quoique la plus grande fréquence d'apparition des MII se situe dans le deuxième ou la troisième décennie de la vie, la fréquence des nouveaux diagnostics est en hausse rapide chez les plus jeunes enfants. Au Canada, le groupe de personnes avec nouveau diagnostic de MII dont la croissance est la plus rapide est celui des enfants de moins de cinq ans (MII à Développement Très Précoce (DTP)). Ces jeunes enfants n'ont pas été inclus dans les essais cliniques sur de nouveaux médicaments. Il manque donc de preuves scientifiques sur l'innocuité et l'efficacité des traitements au sein de ce groupe, et l'expérience clinique a démontré que ce groupe ne répondait pas aux médicaments habituellement utilisés chez la majorité des enfants atteints de MII. Offrir aux enfants atteints de MII des soins et un soutien social de grande qualité pose également d'autres défis pour les fournisseurs de soins, les familles et le système de santé. Cette section se concentrera sur les défis uniques auxquels les enfants canadiens atteints de MII sont confrontés.

## 7.1 Épidémiologie

Environ 10 à 20 % des nouveaux diagnostics de MII sont faits chez les enfants de moins de 18 ans<sup>1</sup>. Comme c'est le cas pour l'apparition des MII chez les adultes, le Canada compte parmi les taux les plus élevés de MII pédiatriques au monde<sup>2</sup>. De récentes études auprès de la population, réalisées à l'aide de données administratives provinciales relatives à la santé, ont mis en évidence des tendances alarmantes chez les enfants canadiens.

Des données de la cohorte de la maladie de Crohn et de la colite de l'Ontario ont indiqué une forte augmentation des taux de MII chez les enfants de moins de 18 ans. Entre 1994 et 2009, le nombre de nouveaux diagnostics (incidence) de MII chez les enfants de moins de 18 ans a augmenté, passant de 9,4 par 100 000 enfants à 13,2 par 100 000 enfants<sup>3</sup>. Ce taux a particulièrement augmenté chez les enfants de moins de 10 ans, chez qui les nouveaux diagnostics ont augmenté de 7,4 % par année. En revanche, le taux chez les enfants de 10 à 18 ans a augmenté de 2,2 % par année. Une étude plus récente réalisée par le Canadian Gastro-Intestinal Epidemiology Consortium (CanGIEC) a examiné les taux de MII chez les enfants de moins de 16 ans de cinq provinces canadiennes (Alberta, Manitoba, Nouvelle-Écosse, Ontario et Québec) entre 1999 et 2010<sup>4</sup>. Cette étude a établi que :

- Près de 3 000 enfants de moins de 16 ans vivent avec des MII au Canada et que de 600 à 650 enfants sont diagnostiqués chaque année.
- Le nombre de jeunes enfants vivant au Canada avec des MII est en croissance rapide, ayant augmenté de 50 % au cours de la première décennie du 21<sup>e</sup> siècle (chez les enfants de moins de 16 ans, passant de 33,2 par 100 000 habitants en 2000 à 46,2 par 100 000 habitants en 2008) (voir la Figure 7-1).

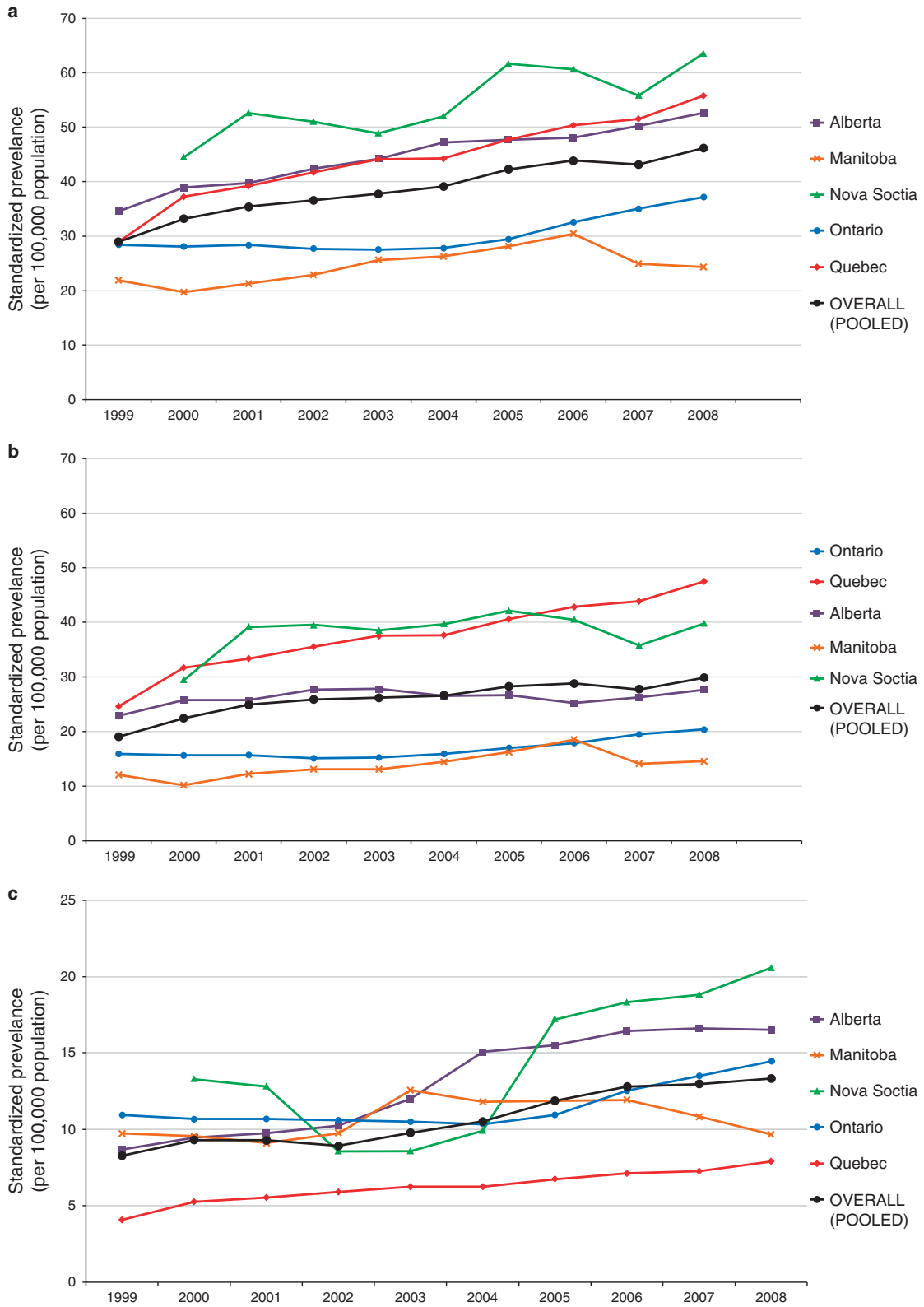


Figure 7-1 : La prévalence normalisée annuelle (par 100 000 habitants) des (A) MII, (B) de la maladie de Crohn et de la (C) colite ulcéreuse au Canada. Tiré à part de *Am J Gastroenterol* 2017; 112:1120-1134; doi: 10.1038/ajg.2017.97 (Figure 5)<sup>4</sup>.

- Les taux de nouveaux diagnostics chez les enfants de moins de 16 ans accusaient une croissance plus rapide en Ontario (augmentation de 5,8 % par an) et au Québec (augmentation de 2,8 % par an).
  - Davantage d'enfants de moins de cinq ans reçoivent maintenant un diagnostic de MII (augmentation de 7,2 % par année à l'échelle nationale).
  - La Nouvelle-Écosse détient le taux le plus élevé de MII pédiatriques, avec des taux plus faibles au Québec et en Ontario. En revanche, même l'Ontario et le Québec ont des taux supérieurs de MII pédiatriques à ceux de la plupart des pays dans le monde.
- Une autre étude de CanGIEC a estimé le nombre d'enfants et de jeunes de moins de 18 ans vivant avec des MII au Canada, ainsi que la prévalence future projetée en s'appuyant sur les tendances du passé. Cette étude a établi que :
- En 2008, la prévalence des MII chez les enfants et les jeunes de moins de 18 ans était de 68 pour 100 000 habitants (dans 6 provinces canadiennes). Cela équivaut à 4 730 enfants et jeunes vivant avec des MII au Canada.
  - Un modèle de projection a estimé qu'en 2018, la prévalence a augmenté de 101 par 100 000 habitants, ce qui équivaut à près de 7 254 enfants et jeunes vivant avec des MII au Canada. Cela représente une augmentation de 53 % chez les enfants vivant avec des MII au cours des 10 dernières années.
  - En 2030, nous projetons qu'il y aura 13 685 enfants et jeunes qui vivront avec des MII au Canada (172 par 100 000 enfants). Cela signifie que près de deux fois plus d'enfants vivront avec des MII en 2030, comparativement à 2018, et près de trois fois plus d'enfants qu'en 2008.

La variation des taux de MII au pays chez les enfants est présentée à la Figure 7-2.

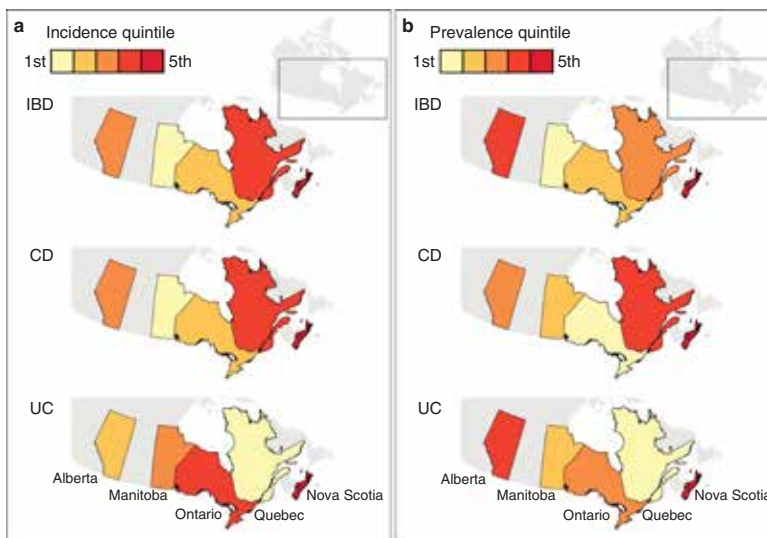


Figure 7-2: (A) L'incidence (1999-2010) et (B) la prévalence des MII au Canada. Tiré à part de *Am J Gastroenterol* 2017; 112:1120-1134; doi: 10.1038/ajg.2017.97 (Figure 1)<sup>4</sup>.

## 7.2 La pathogénèse des MII débutant dans l'enfance : génétique et microbiome

Des études sur les jumeaux et la maladie de Crohn, qui ont démontré une plus grande concordance chez les jumeaux monogéniques (partageant tous les gènes) par rapport aux jumeaux dizygotes, offrent la meilleure indication initiale que des gènes étaient impliqués dans l'apparition des MII. En revanche, puisque les MII regroupent des troubles divers dont la pathogénèse est complexe, la base génétique est également complexe. Chez la plupart des patients, les MII ne sont pas monogéniques (c.-à-d., mendéliennes) mais plutôt stimulées par plusieurs gènes. L'évaluation de l'ensemble complet des variantes génétiques (c.-à-d., provenant d'études d'association pangénomique (ÉAP)) a identifié plus de 230 emplacements de gènes (loci) liés aux MII<sup>5</sup>. Fait intéressant, de 80 à 90 % des centres de la maladie identifiés grâce à des ÉAP exercent leurs effets en altérant la manière dont un gène s'exprime, plutôt que sous forme de produit altéré du gène<sup>6</sup>. En revanche, des études utilisant l'ÉAP n'ont pu identifier de différences marquées dans les profils génétiques des MII apparaissant chez les adolescents et ceux de la maladie apparaissant chez l'adulte<sup>7</sup>.

À l'aide de différentes technologies génétiques, plus de 50 troubles monogéniques (à un seul gène) rares pouvant être présents dans les cas d'inflammation intestinale et, donc, simuler la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse, ont été identifiés<sup>5</sup>. Ces troubles monogéniques sont si rares qu'ils ne seraient pas identifiés dans le cadre d'ÉAP. L'apparition en bas âge et les stades extrêmement graves de la maladie sont des caractéristiques qui méritent que l'on recherche une anomalie impliquant un seul gène. Néanmoins, on identifie des troubles monogéniques chez une minorité d'enfants atteints de MII, même chez ceux qui développent des MII avant l'âge de six ans. Si certains troubles monogéniques apparaissent

toujours en bas âge, des troubles particuliers (par ex., déficience du gène XIAP) peuvent avoir une apparition variable entre la période néonatale et l'âge adulte, et seulement 30 à 40 % des personnes avec cette mutation génétique développent des maladies de type MII<sup>5</sup>. Plusieurs de ces troubles monogéniques avec maladie de type MII ont des anomalies immunitaires prédominantes qui ne réagissent pas aux traitements habituels des MII, mais qui ont été guéries à l'aide d'une greffe de moelle osseuse allogénique. En revanche, dans le cas de certains troubles monogéniques entraînant des défauts épithéliaux, les greffes de cellules souches ne seront d'aucune utilité<sup>5</sup>.

Même si le dépistage génétique des variantes courantes comme outil de dépistage ou de diagnostic a peu de valeur clinique au sein de la population générale<sup>6</sup>, les variantes en matière de risque génétique connu pour la maladie de Crohn sont associés à une localisation spécifique de la maladie, mais elles n'influencent pas l'évolution de la maladie ni ne prédisent la réponse au traitement<sup>6,7</sup>. Dans le cadre d'une vaste étude sur des enfants atteints de la maladie de Crohn, l'administration précoce d'un traitement biologique anti-TNF a été associée à des taux réduits de maladie pénétrante interne, mais pas à une réduction de rétrécissements intestinaux. Une nouvelle signature génétique de la matrice extracellulaire iléale qui, si elle est présente au moment du diagnostic, est associée à des complications dues au rétrécissement, peu importe l'exposition à un traitement anti-TNF précoce<sup>8</sup>. Il a été démontré que les facteurs génétiques, ainsi que les facteurs environnementaux, affectent le profil bactérien et la fonction intestinale, et que les variantes génétiques individuelles peuvent avoir des effets spécifiques<sup>6,9,10</sup>.

Lorsque vient le temps de cerner la cause des MII, une question fondamentale est de savoir si les changements observés au niveau des bactéries (c.-à-d., la dysbiose microbienne du microbiome) présentes dans le tractus gastro-intestinal des personnes atteintes de MII sont une cause ou une conséquence de l'inflammation. La plupart des travaux ont été réalisés sur les changements bactériens dans le tractus intestinal des patients atteints de MII, mais de nouvelles données indiquent que les champignons, les virus et les archées (microorganismes unicellulaires) pourraient aussi jouer un rôle<sup>10</sup>. La convergence des sources de données provenant d'études sur les souris<sup>10</sup> et des recherches sur les humains, par exemple, celles d'études dans le cadre desquelles des antibiotiques ont été associés à la maladie de Crohn<sup>11</sup>, ont contribué à déterminer les causes. L'effet des antibiotiques dans le déclenchement de la maladie de Crohn est supérieur chez les enfants que chez les adultes<sup>12</sup>. Un rapport sur des enfants atteints de la maladie de Crohn d'apparition récente a présenté des profils microbiens et de la maladie pour un nombre moindre de bactéries anti-inflammatoires lors de la prise d'antibiotiques au moment du diagnostic, comparativement à ceux d'enfants ne prenant pas d'antibiotiques<sup>12</sup>. De telles conclusions révèlent la complexité des communautés microbiennes impliquées dans la cause et la chronicité des MII. Les produits obtenus ou supprimés par l'environnement dysbiotique<sup>13</sup> et leur fonction sur les réponses immunitaires sont impliqués dans la santé par rapport à la maladie de la paroi du tractus intestinal<sup>10</sup>. De nouvelles technologies et des approches à l'échelle du système visant à étudier le rôle du microbiome intestinal sont maintenant appliquées dans le but de déterminer les interactions entre le microbiote intestinal et l'hôte précisément au site de la maladie, au niveau de l'interface luminale de la muqueuse<sup>13</sup>.

Ces technologies nous permettront d'aller au-delà de la description des différentes bactéries présentes dans les MII. Nous devons aussi comprendre comment elles fonctionnent et comment elles sont impliquées dans le développement et la chronicité de l'inflammation de la muqueuse intestinale, mais aussi comment elles affectent la fonction cellulaire intestinale<sup>8,13</sup>. Il devient clair que les changements bactériens ne sont pas aléatoires mais qu'ils sont plutôt en lien avec des interactions au niveau communautaire parmi les microbes et leurs effets sur le fonctionnement de l'hôte, entraînant des environnements dysbiotiques permissifs<sup>13</sup>. Cibler l'environnement dysbiotique et son effet sur la maladie ouvrira de nouveaux paradigmes de traitement au-delà des stratégies courantes qui, dans une vaste mesure, ciblent les voies inflammatoires chez l'humain. Par conséquent, non seulement le microbiome joue un rôle dans le risque et le développement des MII, mais il peut représenter une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement des patients dont la maladie est active.

## 7.3 Facteurs de risque environnementaux et apparition des MII pendant l'enfance

À l'exception des enfants dont la maladie est apparue en bas âge (avant l'âge de deux ans) et d'un petit nombre d'enfants et d'adultes présentant une mutation génétique simple, la contribution génétique au risque de MII n'est pas suffisante pour prédire quels enfants développeront des MII ou à quel moment ils les développeront. Grâce à la nouvelle compréhension du microbiome de l'intestin comme source potentielle de maladie, la recherche des risques environnementaux qui altèrent le microbiome et augmentent le risque de MII revêt une plus grande urgence. Un certain nombre de facteurs de risques environnementaux a été associé à l'apparition de MII pendant l'enfance<sup>14</sup>. En fait, il semble que certains facteurs de risque environnementaux identifiés par différentes études ont un effet supérieur dans l'augmentation du risque de MII chez les enfants, si on les compare aux risques chez les personnes plus âgées<sup>14</sup>. De plus, puisque les enfants sont exposés à moins de toxines environnementales au cours de leur courte vie, les scientifiques croient que nous pourrions avoir plus de succès dans l'identification des facteurs de risque et donc à prévenir la maladie chez les enfants. En revanche, nous commençons à peine à développer notre capacité à prévenir les MII.

Si le tabagisme est fortement associé à la maladie de Crohn chez les adultes<sup>15</sup>, les taux de tabagisme demeurent très faibles chez les enfants. En revanche, l'exposition à la fumée de tabac (secondaire) a été associée à l'apparition de MII pendant l'enfance<sup>16</sup>. Une étude limitée a établi que l'exposition à la fumée secondaire autour de la période de la naissance augmentait grandement le risque de développement éventuel de MII<sup>17</sup>, renforçant ainsi la recommandation visant à éviter de fumer à proximité des enfants. Lorsque l'interaction entre le tabagisme et NOD2, le premier gène de susceptibilité à la maladie de Crohn découvert qui a été étudié, une interaction négative a été établie entre le tabagisme et la variante

1007fs du gène NOD2<sup>17</sup>. Cela implique que cette variante protège les fumeurs du développement de MII. En revanche, la variante 1007fs était moins fréquente dans les cas de maladie de Crohn apparaissant à l'âge adulte, alors que la prévalence du tabagisme augmentait avec l'âge<sup>17</sup>. Cela fait ressortir l'importance potentielle des interactions entre l'âge et la génétique lors de l'évaluation du rôle des facteurs de risque environnementaux en lien avec le risque de MII.

Un exemple de facteur de risque environnemental lié à l'âge est la pollution de l'air. Une étude auprès de résidents du R.-U. a établi que des niveaux accrus de certains polluants atmosphériques (dioxyde nitreux et matières particulaires) augmentait le risque de MII, mais uniquement chez les plus jeunes personnes<sup>18</sup>. Une étude canadienne a établi que le fait de nourrir des souris avec des matières particulaires entraînait des changements nocifs au microbiome de l'intestin<sup>19</sup> et un risque accru de développer des MII plus tôt au cours de la vie de la souris<sup>20</sup>. Si c'est aussi vrai chez les humains, l'exposition aux polluants atmosphériques dans la petite enfance pourrait avoir des effets permanents sur le microbiome intestinal, d'une manière qui prédispose aux MII pendant l'enfance.

Certains croient que le fait de vivre dans un environnement plus hygiénique augmente le risque de MII chez les enfants. Les marqueurs d'environnements plus propres, notamment la taille plus petite des familles, la disponibilité de toilettes à chasse et l'absence d'animaux de compagnie ont été associés à un risque accru de maladie de Crohn. Au Canada, les patients atteints de MII ont tendance à vivre avec un moins grand nombre de personnes alors qu'ils avaient moins de cinq ans, et d'être à un rang supérieur dans l'ordre des naissances (c.-à-d., avoir eu moins de frères et sœurs en bas âge), entraînant un risque accru



de maladie de Crohn<sup>21</sup>. De plus, dans le cadre de plusieurs études internationales, le fait de vivre dans un logement urbain a été associé à un risque accru de MII<sup>22</sup>. Une étude réalisée par CanGIEC, publiée en 2017, a démontré que cet effet était plus prononcé dans les cas de MII apparus pendant l'enfance; et que le fait de vivre dans un logement rural au cours des cinq premières années de vie faisait office de forte protection contre le développement éventuel des MII<sup>4</sup>. Dans une étude allemande, on a découvert que l'exposition en bas âge aux animaux de ferme réduisait le risque de maladie de Crohn et de colite ulcéreuse<sup>23</sup>. Une hypothèse est que l'exposition en bas âge à certaines bactéries, virus et autres organismes contribue au développement du microbiome de l'intestin qui le quel a un effet protecteur contre les MII. Donc, l'environnement plus propre présent dans le monde occidental et en milieu urbain peut augmenter le risque de MII, tout en réduisant le risque d'infections ou d'autres maladies.

L'alimentation occidentale a aussi été associée au risque de MII. L'alimentation occidentalisée contient plus de graisses animales et certains hydrates de carbone, mais elle contient moins de fruits, de légumes et donc d'amidons résistants qu'ils contiennent, et aussi moins d'acides gras oméga-3 contenus dans le poisson<sup>24,25</sup>. En revanche, l'allaitement maternel pourrait réduire le risque de développement subséquent de MII<sup>26</sup>, tout particulièrement pendant l'enfance<sup>27</sup>.

Les taux les plus élevés de MII ont été signalés au Canada et dans les pays d'Europe du Nord. De plus, un gradient nord-sud a été observé en France et au Royaume-Uni en matière de prévalence des MII, les latitudes nordiques étant associées à des taux supérieurs de MII. Cela a suscité de l'intérêt dans le rôle potentiel de la carence en vitamine D si courante chez les

Canadiens et le risque de MII<sup>28</sup>. Il pourrait y avoir un lien entre vitamine D et fonctionnement du gène NOD2/CARD15<sup>29</sup>. La vitamine D peut aussi stimuler l'inflammation par l'entremise de la voie TNF-alpha<sup>30</sup>. De plus, une carence en vitamine D pendant la grossesse a été associée à un risque accru de MII et de lupus chez la progéniture<sup>31</sup>. Ces associations ne sont pas encore prouvées, mais des essais cliniques sont en cours chez les enfants dans le but d'examiner si la prise de suppléments de vitamine D réduirait les poussées ou les complications de MII.

On soupçonne depuis longtemps que les infections pourraient déclencher de nouvelles MII chez les enfants et les adultes. Ce pourrait être en raison des changements dans le microbiome ou en raison d'une réponse immunitaire altérée lorsque le corps tente de combattre l'infection. L'altération de la fonction barrière de la muqueuse intestinale comme conséquence d'une activation immunitaire dérégulée peut favoriser le développement des MII chez les personnes sensibles. En revanche, plusieurs études canadiennes ont démontré que l'utilisation d'antibiotiques en bas âge augmente le risque de développer éventuellement des MII, tout particulièrement lorsqu'ils sont administrés au cours des premières années de vie<sup>32-34</sup>. Ces conclusions suggèrent que la dysbiose intestinale peut nuire au développement de la tolérance immunitaire de l'intestin ou du fonctionnement du microbiome intestinal, mais qu'elle peut aussi favoriser une inflammation chronique de la muqueuse intestinale. Le mouvement vers une utilisation judicieuse des antibiotiques et vers la restriction de leur utilisation uniquement chez les enfants qui souffrent d'infections bactériennes (et non pas de virus) pourrait contribuer à réduire le risque de MII.



## 7.4 En quoi les MII qui se déclarent pendant l'enfance sont-elles différentes?

Même si le processus sous-jacent de la maladie et l'apparence des intestins sont semblables dans les cas de MII qui se déclarent pendant l'enfance et pendant l'âge adulte, il existe des différences significatives entre les deux groupes d'âge, ce qui entraîne des défis uniques chez les enfants atteints de MII. Premièrement, les garçons sont plus susceptibles de développer la maladie de Crohn que les filles. Ce fait demeure inexpliqué, ainsi que les changements autour de la période de la puberté, alors que les taux chez les hommes et chez les femmes sont relativement égaux. En ce qui concerne la colite ulcéreuse, les plus jeunes filles sont légèrement plus susceptibles de recevoir un diagnostic de colite ulcéreuse que les garçons, mais autour de la puberté, le rapport hommes/femmes redevient presque égal. Lorsque les enfants sont touchés par les MII, il existe aussi des différences dans la manière dont les MII se présentent et dans les complications qu'elles engendrent.

### 7.4.1 Étendue et gravité de la maladie

Comparativement aux adultes, les enfants atteints de MII sont susceptibles de développer la maladie de manière plus étendue (Figure 7-3)<sup>35,36</sup>. En ce qui concerne la maladie de Crohn, cela signifie que les enfants sont plus susceptibles de voir leur gros intestin et leur intestin grêle affectés, alors que les adultes sont plus susceptibles de vivre une maladie qui se limite à l'iléon (la dernière partie de l'intestin grêle). De plus, les enfants peuvent être plus enclins à développer une maladie du tractus gastro-intestinal supérieur (c.-à-d., une maladie qui touche l'œsophage, l'estomac et le duodénum) et de plus longs segments de l'intestin grêle. Cela peut aussi conduire à des traitements plus agressifs et plus précoces chez les enfants atteints de MII. Les enfants peuvent aussi présenter des signes et symptômes plus subtils, au début de la maladie, qui ont été associés à des retards de diagnostics. Des fièvres inexpliquées, de l'anémie

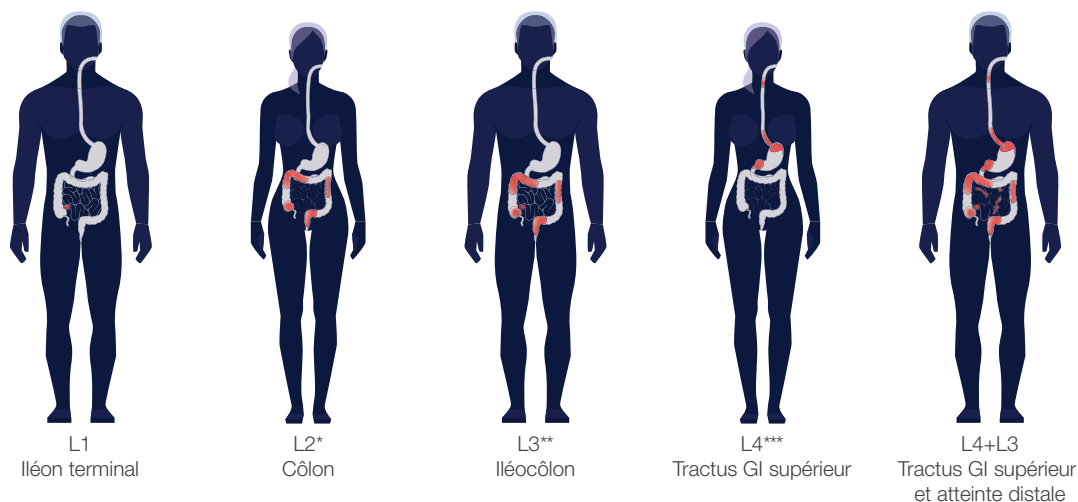
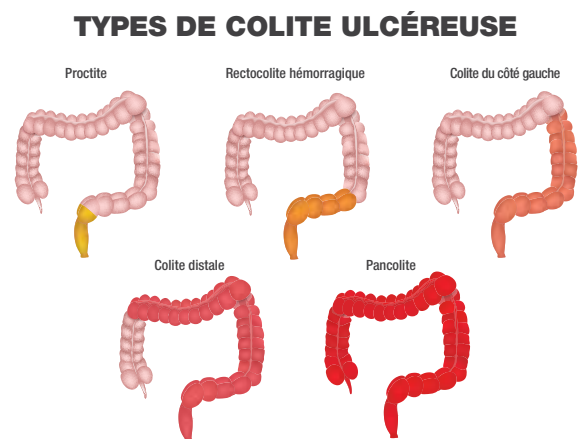


Figure 7-3 : Variation des caractéristiques de la maladie et emplacement des régions où apparaît la maladie de Crohn chez un enfant, comparativement à son apparition chez un adulte. \*Les enfants de moins de 10 ans chez qui apparaît la maladie ont plus de chance de contracter une maladie isolée du côlon (L2). \*\*Les enfants et les adolescents chez qui la maladie apparaît plus tardivement (entre 10 et 18 ans) ont plus de risque que le petit et le gros intestins soient atteints (L3), tout comme il est plus probable \*\*\* qu'ils soient atteints d'une affection de la voie gastro-intestinale supérieure (L4). Adapté de *Gastroenterology* 2008; vol. 135, pages 1114-1122<sup>36</sup>.

ferriprive, une faible croissance ou des douleurs abdominales non spécifiques pourraient être les seules plaintes exigeant que les pédiatres et les gastroentérologues pédiatriques fassent preuve de vigilance.

Si une plus grande portion de l'intestin peut être affectée chez les enfants, ils ont souvent un meilleur taux de réponse global aux médicaments utilisés pour traiter la maladie de Crohn puisque les médicaments destinés au traitement des MII sont conçus pour stopper l'inflammation. Avec le temps, l'inflammation non traitée entraîne la cicatrisation (fibrose) dans l'intestin peut mener à des ('rétrécissements'). Il n'existe pas de traitements conçus pour renverser la fibrose de la muqueuse intestinale, ce qui peut entraîner plusieurs symptômes qui ressemblent à de l'inflammation de la muqueuse. Par conséquent, les portions abîmées de l'intestin sont traitées grâce à une résection chirurgicale. De plus, l'inflammation s'installe profondément dans la paroi intestinale, créant des fistules et des abcès dans l'abdomen (c.-à-d., maladie pénétrante), ce qui peut potentiellement menacer la vie. La fibrosténose et la maladie pénétrante prenant du temps à se développer dans le cadre d'une inflammation chronique mal contrôlée, on fait moins appel à la chirurgie chez les enfants que chez les adultes. Le risque entourant la résection d'une partie de l'intestin, chez les enfants de l'Ontario et du Manitoba atteints de la maladie de Crohn, est de 8 à 9 % au cours de la première année suivant le diagnostic, de 21 à 23 % après cinq ans, et de 27 à 29 % après 10 ans<sup>37,38</sup>, soit un risque beaucoup plus faible que chez les adultes<sup>35</sup>. De plus, les enfants atteints de la maladie de Crohn sont moins susceptibles de développer des complications comme des fistules et des abcès<sup>35</sup>. Cela suggère que les médicaments sont plus efficaces pour prévenir les complications graves et menaçant la

Figure 7-4 : La différence dans l'étendue de la maladie lorsque l'on compare la colite ulcéreuse apparue pendant l'enfance et celle qui se déclare à l'âge adulte. Adapté de *Gastroenterology* 2008; vol. 135, pages 1114-1122<sup>36</sup>.



vie chez les enfants. C'est probablement parce que la maladie est plus 'inflammatoire' et moins 'rétrécissante'<sup>36</sup>. Cela signifie que les enfants, et plus particulièrement les enfants de moins de six ans, risquent moins d'avoir besoin d'une ablation d'une portion de l'intestin. Cela explique aussi pourquoi les enfants qui participent à des essais cliniques sur les médicaments biologiques anti-TNF et les traitements immunodépresseurs ont des taux supérieurs de rémission réussie que ceux qui sont signalés dans le cadre des études sur des adultes. C'est une bonne nouvelle; la maladie de Crohn, lorsqu'elle est détectée suffisamment tôt (c.-à-d., pendant la période où la muqueuse intestinale est enflammée plutôt que lorsqu'une sténose est produite) réagit au traitement et les complications graves peuvent être évitées.

Dans les cas de colite ulcéreuse, plus de 80 % des enfants développent une colite étendue (touchant plus des trois quarts du gros

#### 7.4.2 Retard de croissance

intestin)<sup>36</sup>. En revanche, une étude écossaise a démontré que moins de 50 % des adultes étaient touchés par une colite étendue (Figure 7-4)<sup>36</sup>. De plus, la colite ulcéreuse qui se limite au rectum (la dernière partie du côlon, appelée proctite isolée) est extrêmement rare chez les enfants, touchant 1,4 % des enfants comparativement à 17 % des adultes<sup>36</sup>. Malheureusement, la pancolite (c.-à-d., une maladie qui touche la majorité/l'ensemble du côlon) est plus grave et difficile à traiter avec succès à l'aide de médicaments. Cela signifie que les enfants risquent davantage d'être hospitalisés pour la colite ulcéreuse, surtout autour de la période du diagnostic, et qu'ils risquent davantage de subir une colectomie (c.-à-d., la résection complète du côlon). Environ 6 % des enfants doivent subir une colectomie dans l'année suivant le diagnostic, de 12 à 16 % après 5 ans et de 15 à 21 % après 10 ans<sup>37,38</sup>. En comparaison, chez les adultes atteints de colite ulcéreuse, les taux de colectomie sont de 7,5 %, 10,4 % et 14,8 % après 5, 10 et 20 ans respectivement<sup>39</sup>. Les études auprès de la population réalisées chez des enfants atteints de colite ulcéreuse au Canada<sup>38</sup> et aux États-Unis<sup>40</sup> ont montré des taux de colectomie stables au cours des dernières années, avant que ne débute l'utilisation répandue des traitements biologiques chez les enfants. En revanche, de vastes études réalisées au Canada sur le traitement des enfants atteints de colite ulcéreuse<sup>41</sup> et la disponibilité de médicaments plus récents, ont contribué à la progression de notre compréhension des meilleurs traitements pour les enfants atteints de colite ulcéreuse. Reste à voir si l'amélioration de nos connaissances entraînera une réduction du nombre de colectomies.

Les troubles de croissance et une petite taille étaient historiquement une manifestation de la maladie de Crohn chez les enfants. Les troubles de croissance dans la maladie de Crohn résultent principalement des effets directs des cytokines pro-inflammatoires libérées par l'intestin sur les plaques de croissance des os. Puisque la croissance n'est possible que jusqu'à la fin de la puberté, les gastroentérologues pédiatriques savent qu'il faut traiter agressivement la maladie de Crohn afin d'éviter les retards de croissance. On sait que les corticostéroïdes (ancien traitement pilier de la maladie de Crohn) ralentissent la croissance; ils ne sont donc plus utilisés à répétition ou pendant de longues périodes. Leur utilisation judicieuse permet à la plupart des adolescents touchés par des MII d'atteindre leur potentiel de croissance. Les médicaments biologiques anti-TNF sont le seul traitement éprouvé pour éviter les retards de croissance chez les adolescents. Pour cette raison, les médicaments biologiques anti-TNF devraient être considérés comme traitement de première intention chez les enfants accusant un retard de croissance, et tout particulièrement chez les adolescents qui disposent de moins de temps pour atteindre leur potentiel de croissance. Il s'ensuit des contraintes dans les systèmes de santé puisque les traitements conventionnels (c.-à-d., stéroïdes et immunodépresseurs) doivent échouer chez les enfants avant que le financement d'agents biologiques coûteux ne soit approuvé. Dans les cas de MII pédiatriques, le temps et l'expertise sont essentiels pour éviter que l'enfant ou l'adolescent ne garde une petite taille toute sa vie.

## 7.5 Coûts et utilisation des services de santé

### 7.4.3 Carences au niveau des os et des muscles

La maladie de Crohn n'affecte pas que la croissance, elle affecte aussi les cellules osseuses chez les enfants, entraînant une densité minérale osseuse réduite<sup>42</sup>. Cette carence osseuse est en partie causée par une perte de force musculaire, ce qui entraîne une pression moins saine sur l'os et réduit sa solidité<sup>42</sup>. Elle est aussi causée par les effets directs des cytokines pro-inflammatoires sur le fonctionnement des cellules osseuses. La période de croissance est importante pour la formation d'os solides et en santé; le traitement de l'inflammation sous-jacente est donc sensible au facteur temps. Tout comme les troubles de croissance, les stéroïdes sont une cause reconnue de diminution de la masse cellulaire osseuse chez les enfants et les adultes. Pour cette raison, les médecins pourraient devoir éviter les corticostéroïdes et choisir plutôt d'utiliser des médicaments biologiques anti-TNF ou une nutrition entérale exclusive au moment du diagnostic pour traiter les enfants dont la santé osseuse n'est pas très bonne.

Les MII qui se déclarent pendant l'enfance présentent des défis distincts en matière de diagnostic et de traitement et exigent les soins d'une équipe professionnels de la santé experts dans le domaine. Par conséquent, les enfants atteints de MII sont de plus en plus soignés par des gastroentérologues pédiatriques et des professionnels de la santé pédiatriques alliés, et de moins en moins par des gastroentérologues pour adultes et des chirurgiens<sup>43</sup>. En Ontario, cela a été associé à moins d'interventions chirurgicales chez les enfants souffrant de la maladie de Crohn et à l'utilisation accrue de médicaments biologiques<sup>43</sup>. De plus, les enfants du Manitoba atteints de MII ont eu beaucoup plus de visites chez le médecin au cours des cinq années précédant leur diagnostic de MII, fort probablement en raison des difficultés à établir le diagnostic. Cette utilisation accrue des services de santé a bondi au cours de l'année autour de la date de diagnostic, puis elle a diminué. En revanche, même cinq ans après le diagnostic,

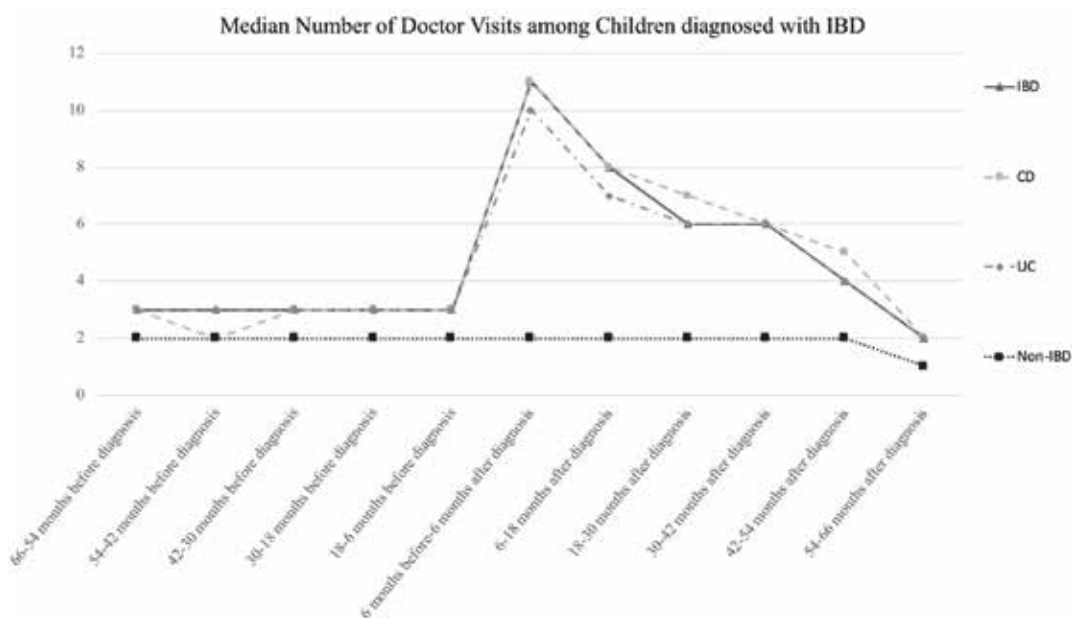


Figure 7-5 : Consultations externes chez le médecin des enfants atteints de MII au Manitoba, comparativement à celles des enfants non atteints de MII. Adapté de *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; vol. 13, pages 1302-1309<sup>38</sup>.

les enfants souffrant de MII visitaient des médecins deux fois plus souvent que les enfants ne souffrant pas de MII (Figure 7-5)<sup>38</sup>.

Malheureusement, cela a un prix. Une étude américaine a démontré que les coûts directs des soins de santé aux enfants atteints de MII étaient de 20 à 0 % supérieurs que ceux concernant les adultes avec la maladie de Crohn (9 000 à 10 000 \$ US pour les enfants c. 8 000 \$ US pour les adultes par patient par année), et plus du double de celui des adultes atteints de colite ulcéreuse (près de 10 000 \$ US pour les enfants c. 4 000 \$ à 5 000 \$ US pour les adultes par patient par année)<sup>44</sup>. Cette différence n'était pas aussi importante dans une étude réalisée en 2018 auprès de patients du Manitoba traités avec des médicaments biologiques anti-TNF. Dans l'année précédant l'initiation du traitement anti-TNF, les coûts directs pour les enfants de <18 ans étaient de 10 054 \$ CA (comparativement à 9 177 \$ CA pour les adultes

de 18 à 40 ans, et de 8 643 \$ CA pour les adultes de 40 ans et plus). Dans l'année suivant l'initiation du traitement à l'infliximab, les coûts étaient inférieurs pour les enfants (34 593 \$ CA) comparativement à ceux pour les adultes de 18 à 40 ans (39 318 \$ CA) et pour les adultes de plus de 40 ans (44 050 \$ CA). Les coûts de soins de santé directs pour les enfants chez qui le traitement anti-TNF initial n'a pas fonctionné étaient supérieurs à ceux chez qui le traitement a fonctionné (44 391 \$ c. 33 793 \$ CA).

Une importante étude réalisée en Ontario a découvert que les enfants atteints de MII étaient moins susceptibles d'avoir besoin d'une intervention chirurgicale ou de mourir pendant une hospitalisation pour MII<sup>45</sup>. Cette différence était plus prononcée chez les patients atteints de la maladie de Crohn que chez ceux souffrant de colite ulcéreuse, alors que les patients adultes atteints de la maladie de Crohn étaient deux fois plus susceptibles de subir une résection intestinale comparativement aux enfants.

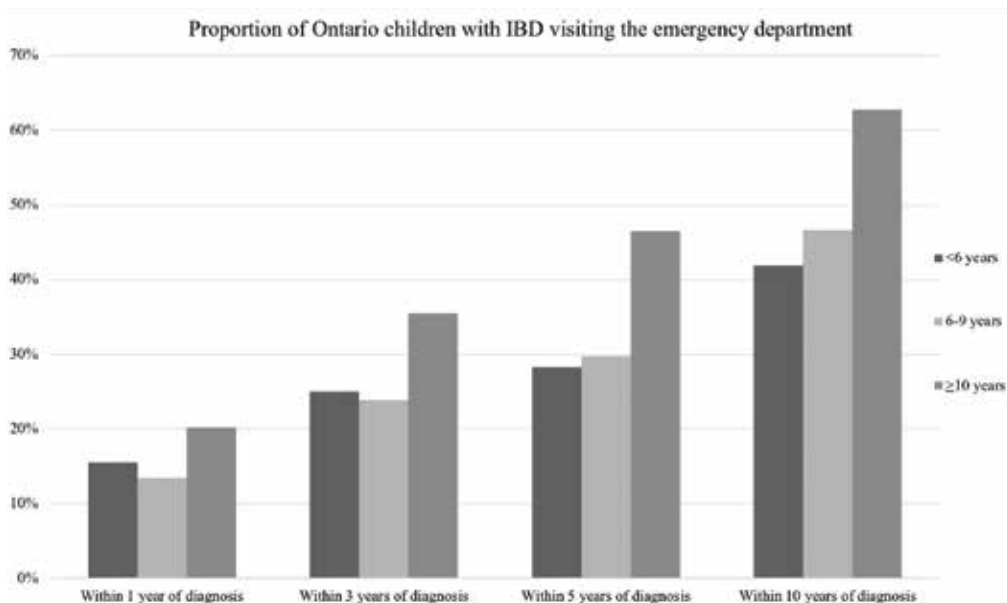


Figure 7-6 : Risque de fréquentation des urgences chez les enfants atteints de MII en Ontario. Adapté de *Gastroenterology*, 2014, vol. 147, pages 803-813<sup>3</sup>.

En revanche, les enfants atteints de MII étaient plus susceptibles d'être réadmis à l'hôpital que les adultes, à la suite d'une hospitalisation<sup>3,45</sup>. Une autre étude réalisée en Ontario a examiné l'utilisation des services de santé et le risque chirurgical chez les enfants avec MII au développement très précoce (DTP) (diagnostiqué avant l'âge de six ans) comparés à ceux dont le diagnostic survient entre 6 et 10 ans et entre 10 et 18 ans<sup>3</sup>. Les enfants atteints de MII à DTP ont eu moins de visites chez le médecin en externe, moins d'hospitalisation, moins de visites aux urgences et ont subi moins de chirurgies pour la maladie de Crohn que les enfants dont la maladie est apparue à un âge plus avancé (Figure 7-6)<sup>3</sup>. Cela peut être parce que la maladie est différente, mais aussi parce que leur maladie a été diagnostiquée plus tôt dans leur vie, avant que l'inflammation puisse endommager et tapisser l'intestin de tissus cicatriciels, et donc, que la maladie a mieux réagi aux médicaments. Quoique les taux plus élevés de MII chez les très jeunes enfants ne soient pas une bonne nouvelle, notre capacité à les diagnostiquer à un âge précoce et donc de traiter l'inflammation avant que des complications se développent, est une nouvelle positive.

En Ontario, les enfants issus de familles à plus faibles revenus utilisaient davantage les services de santé pour leur MII et étaient plus susceptibles de subir une chirurgie pour la maladie de Crohn (Figure 7-7)<sup>37</sup>. Cela était particulièrement vrai après l'an 2000, à l'époque où les médicaments biologiques ont commencé à être utilisés. Les auteurs de l'étude ont formulé l'hypothèse que les familles à plus faible revenu, recevant de l'aide sociale, avaient un moins bon accès aux coûteux médicaments biologiques que les familles à revenu plus élevé bénéficiant d'assurance privée, ce qui a également été démontré chez les adultes canadiens<sup>46</sup>. Pour cette raison, l'accès aux traitements plus récents reste un obstacle important pour bien des enfants.

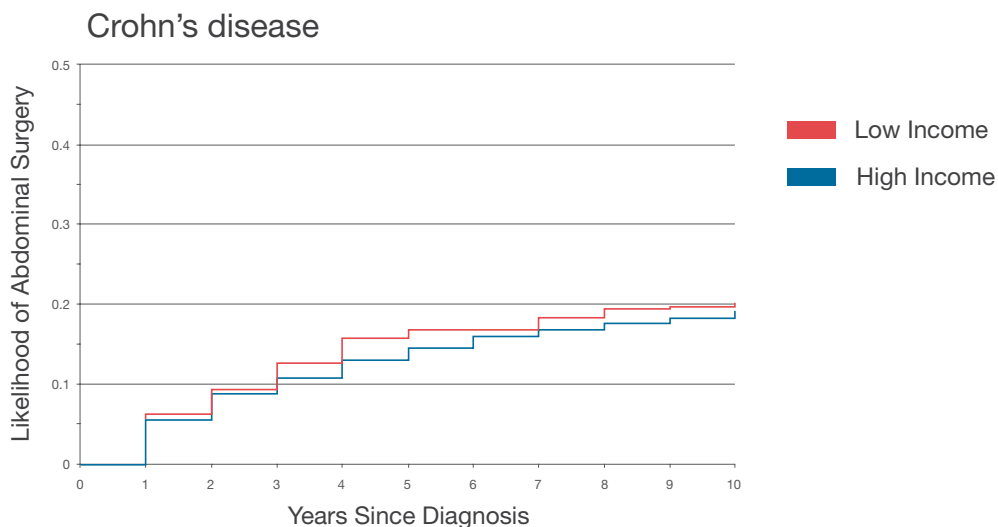


Figure 7-7 : Risque de chirurgie intra-abdominale (résection) dans les cas de maladie de Crohn chez les enfants à revenu élevé et à faible revenu en Ontario. Réimprimé avec l'autorisation du Journal of Pediatrics, 2011, vol. 158, pages 960-967<sup>47</sup>.

Une autre influence importante sur les soins aux enfants est la disponibilité d'équipes multidisciplinaires de professionnels de la santé autorisés. Si davantage de soins sont offerts par des gastroentérologues pédiatriques dans des centres spécialisés, un sommet destiné aux patients et aux professionnels de la santé tenu en 2015, dont Crohn et Colite Canada était l'hôte, a recommandé que les enfants atteints de MII soient traités par des équipes multidisciplinaires composées de médecins spécialistes, d'infirmières, de diététiciennes, de travailleurs sociaux et de professionnels de la santé mentale<sup>47</sup>. Une telle équipe multidisciplinaire a aussi été appuyée par l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) comme étant une norme de soins pour

les enfants atteints de MII<sup>48</sup>. Malheureusement, le niveau de disponibilité des spécialistes et des professionnels de la santé autorisés pour les enfants atteints de MII varie grandement au Canada<sup>49</sup>. Plus particulièrement, la disponibilité des travailleurs sociaux et des professionnels en santé mentale pour aider les enfants atteints de MII varie grandement, alors que certains grands centres canadiens n'ont aucun travailleur social ou psychologue qui se consacre aux soins des MII. Le tableau 7-1 présente la grande variabilité de disponibilité des professionnels de la santé par patient au sein des grands centres impliqués dans le Canadian Children IBD Network, un partenariat conjoint des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et de la CH.I.L.D. Foundation.

## Tableau 7-1 :

Nombre de patients atteints de MII par professionnel de la santé dans 12 centres de soins tertiaires en gastroentérologie pédiatrique au sein du Canadian Children IBD Network : Un partenariat conjoint de l'IRSC et de la CH.I.L.D. Foundation. Réimprimé avec l'autorisation du *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2017; doi 10.1155/2017/3676474 (Tableau 3)<sup>48</sup>.

Center number	Number of patients per a physician	Number of patients per a nurse	Number of patients per a dietitian	Number of patients per a social worker	Number of patients per a psychologist
1	107	320	3200	16000	3200
2	50	500	625	1667	1667
3	31	667	1000	2000	2000
*4	120	150	1200	No social worker	No psychologist
5	111	250	250	250	No psychologist
*6	113	900	4500	No social worker	No response
7	37	184	275	2750	916
*8	182	334	286	2000	1000
9	128	287	319	718	No psychologist
*10	300	231	600	750	No psychologist
*11	530	321	1800	3000	1800
12	537	235	470	3760	626
<i>p</i> value	0.004	0.000	0.010	0.04	0.003

\*Centres with dedicated IBD physicians.



## 7.6 Médicaments et traitements

### 7.6.1 Objectifs thérapeutiques

Le but de la prise en charge des MII pédiatriques est multidimensionnelle (tableau 7-2). L'évolution naturelle des MII, au fil du temps, est caractérisée par des cycles d'inflammation. Le traitement est donc orienté vers le contrôle de l'activité inflammatoire, ainsi que la prévention de la maladie et des complications au traitement. Certaines différences existent en matière d'options de traitement entre la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse en raison des différences d'emplacement de la maladie et de la nature du comportement inflammatoire. Règle générale, les objectifs de traitement sont les mêmes :

- contrôler l'inflammation intestinale afin d'éviter les lésions et les complications à long terme
- optimiser la croissance physique, pubertaire et psychologique, la nutrition et la qualité de vie
- minimiser la toxicité liée au traitement

Pour atteindre ces objectifs, des stratégies visant à maximiser le respect du traitement doivent aussi être soigneusement examinées.

Le traitement est habituellement divisé en deux phases : induction de la rémission (interrompre l'inflammation active) et maintien de la rémission (garder l'inflammation désactivée). Certains traitements ont des propriétés anti-inflammatoires généralisées, alors que d'autres sont ciblés et se concentrent sur des éléments spécifiques de la réponse immunitaire du corps et sur les voies de l'inflammation. Le choix de traitement doit être individualisé pour chaque patient et pour chaque scénario clinique. Il pourrait aussi exister plus d'une stratégie de traitement acceptable<sup>51</sup>.

Tableau 7-2 : Objectifs de traitement des MII pédiatriques. Adapté de *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*, Elsevier Health Sciences, 2015, p. 520<sup>50</sup>.

Contrôler l'inflammation intestinale (guérison de la muqueuse, prévention des dommages intestinaux)
Favoriser la croissance physique et promouvoir la nutrition
Promouvoir la croissance psychologique
Améliorer la qualité de vie
Minimiser la toxicité
Prévenir les complications de la maladie
Maximiser le respect du traitement

Plusieurs considérations importantes distinguent le traitement des MII pédiatriques de la prise en charge des MII chez les adultes.

- Premièrement, moins de recherches ont été menées auprès des populations de patients pédiatriques. C'est pourquoi les données concernant le dosage, l'efficacité et l'innocuité doivent être interprétées avec soin dans un cadre pédiatrique. Cela a des répercussions sur la disponibilité des médicaments destinés aux populations pédiatriques. Dans bien des cas, les traitements médicamenteux plus récents n'ont pas obtenu d'autorisation réglementaire pour utilisation chez les patients pédiatriques ou certaines restrictions liées à l'âge peuvent s'appliquer. Résultat, les patients pédiatriques nécessitant de tels traitements peuvent avoir besoin d'une autorisation spéciale qui peut retarder le début du traitement et avoir des incidences sur des ressources particulières en matière de soins de santé.



- Les enfants ne sont pas de petits adultes. Le patient pédiatrique peut métaboliser les médicaments de manière différente, il peut avoir besoin d'un dosage et d'un calendrier d'intervalles différents, et il peut être atteint d'une maladie qui se comporte très différemment de celle des patients adultes. Cela peut créer des problèmes du côté des organismes de financement pour l'homologation et le remboursement des médicaments qui peuvent avoir des critères stricts en matière d'accès et de financement des médicaments.
- Les troubles de croissance et les retards de puberté sont interreliés, mais ce sont des problèmes particuliers aux MII pédiatriques qui ne concernent pas les adultes. Des connaissances spéciales sont nécessaires pour s'assurer de la normalisation du potentiel de croissance et d'un développement pubertaire approprié<sup>53</sup>. Certains traitements ont été associés à l'échec de retour des patients à des paramètres de croissance normale malgré leur utilisation réussie auprès de populations adultes pour contrôler l'inflammation.
- Les enfants et les jeunes adultes, en raison de leur âge au moment du diagnostic, sont habituellement exposés à l'inflammation et aux traitements pendant une plus longue période. Pour cette raison, les problèmes tels un dosage cumulatif, la surveillance, le coût et les risques à long terme peuvent être uniques aux MII pédiatriques. Plus particulièrement, les toxicités additionnelles potentielles des traitements combinés peuvent être préoccupantes. Puisque plusieurs de ces événements sont extrêmement rares, la surveillance de la sécurité exige un nombre important de patient avec un suivi à long terme, ce qui nécessite une collaboration entre plusieurs centres, aussi bien à l'échelle nationale qu'internationale.

Ultimement, cela souligne l'important besoin de recherche axée sur la clientèle pédiatrique et de surveillance de l'innocuité suite à la commercialisation. En revanche, cela soulève simultanément des défis éthiques particuliers en lien avec la recherche, ainsi qu'en ce qui concerne le risque lié à la 'durée du traitement' par rapport à l'incertitude des bienfaits.

### 7.6.2 Innocuité des médicaments pour les enfants

Tous les médicaments ont des effets secondaires potentiels... mais c'est également le cas de MII non traitées ou mal traitées! Les complications de la maladie peuvent être beaucoup plus fréquentes et graves que plusieurs effets secondaires ou réactions indésirables liés au traitement. Donc, un de nos principaux objectifs, dans la recherche du traitement, est de maximiser le contrôle de la maladie tout en minimisant le potentiel de toxicité de la médication ou de fardeau du traitement.

Les différentes catégories de traitements médicamenteux sont traitées en détails plus loin dans ce document (voir la Section 2.2.2). Plusieurs traitements sont utilisés à la fois chez les enfants et les adultes, avec une innocuité potentielle et efficacité similaire ou égale. En revanche, il existe des considérations importantes en lien avec plusieurs de ces traitements qui exigent une mention spécifique. La capacité d'utiliser la nutrition entérale exclusive (NEE) comme alternative à la prise de corticostéroïdes est spécifique aux enfants avec MII et vise à induire la rémission<sup>54</sup>. La NEE peut s'avérer une approche non pharmacologique efficace pour induire la rémission. Elle permet aussi aux médecins de corriger les besoins nutritionnels de l'enfant qui pourraient avoir été compromis par la maladie inflammatoire. Si le mécanisme précis grâce auquel la NEE fonctionne demeure nébuleux, on croit qu'elle altère le microbiome et qu'elle crée un environnement anti-inflammatoire dans l'intestin tout en favorisant la guérison de la muqueuse. Cette intervention nutritionnelle ne produit aucun effet secondaire ou immunosuppression, comme c'est le cas de plusieurs autres traitements, et s'avère donc une option dans les soins aux enfants et aux jeunes adultes. La principale préoccupation concerne les répercussions

potentielles sur la qualité de vie des patients. La NEE est habituellement administrée pendant 6 à 12 semaines et est alors la seule source de nutrition sous forme de formule polymérique ou alimentaire. Par voie orale, dans la majorité des cas, sa prise développe chez certains enfants une fatigue du goût et il faut alors poser un tube naso-gastrique pour faciliter une consommation suffisante. Les coûts, l'utilisation du système de soins de santé et la complexité des soins peuvent être supérieurs à ceux vécus avec la prise de médicaments. Une famille et une équipe de soins médicaux encourageantes peuvent minimiser ces défis et donc maximiser la probabilité d'utilisation réussie de cette option de traitement.

Les thiopurines (azathioprine et 6-mercaptopurine) sont utilisés dans le traitement des MII depuis plusieurs décennies en tant qu'immunomodulateurs conçus pour manipuler la réponse immunitaire anormale qui renforce l'activité inflammatoire chronique des MII.

- Les principales préoccupations, à court terme, concernent la myélosuppression (faibles taux sanguins), l'hépatotoxicité (concentration élevée d'enzymes hépatiques) et les cancers. La surveillance régulière des analyses de laboratoire est justifiée pendant l'initiation du traitement, ainsi que lorsque le traitement médicamenteux est établi.
- La pancréatite est aussi une préoccupation chez environ 5 % des patients et entraîne une réaction médicamenteuse idiosyncrasique (événement indépendant de la dose), ce qui la rend plus difficile à prévenir ou à prédire<sup>55</sup>.

- La principale inquiétude dans l'utilisation de la thiopurine est le risque de développer une malignité, plus particulièrement un lymphome ou un cancer de la peau de type non-mélanome. Ces préoccupations ont entraîné une mise en garde encadrée pour ces médicaments et naturellement peut entraîner une forte anxiété chez les patients et les parents.
- Le lymphome est considéré environ quatre fois plus fréquent chez les patients atteints de MII traités avec des thiopurines, comparativement à ceux qui ne sont pas traités avec des thiopurines. Une durée supérieure de traitement est associée à un risque accru<sup>56</sup>. Si la plupart des cas de lymphomes associés à l'utilisation de la thiopurine sont classés comme lymphome non-hodgkinien, il existe aussi une forme rare et souvent mortelle signalée chez de plus jeunes patients.
- Le lymphome T hépatopslénique a principalement été observé chez les jeunes adultes mâles traités avec thiopurines seules ou en combinaison avec un traitement anti-TNF comme l'infliximab. Cela a entraîné une mise en garde encadrée et une tendance, chez les patients pédiatriques, à la prescription d'une monothérapie anti-TNF ou à la substitution du méthotrexate en faveur des thiopurines<sup>57,58</sup>.

Le méthotrexate, un autre agent immunomodulateur, travaille d'une manière différente de celle des thiopurines et il est utilisé davantage dans les cas de maladie de Crohn que dans ceux de colite ulcéreuse. Il peut aussi être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres traitements. La toxicité reste possible, alors que la myélosuppression et l'hépatotoxicité exigent tout de même une surveillance régulière des analyses sanguines. En revanche, chez les patients atteints de MII, il n'y avait pas de preuve fiable que

le risque de malignité augmente avec l'utilisation de méthotrexate<sup>59</sup>. Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement en raison du risque d'anomalies congénitales graves, d'avortement spontané et de toxicité chez les nourrissons. Cela peut influencer la décision d'utiliser un tel médicament chez les adolescentes et les jeunes femmes qui peuvent devenir enceintes.

Même s'il existe une mise en garde encadrée concernant le lymphome T hépatopslénique et les traitements anti-TNF- $\alpha$  comme l'infliximab, les données ne soutiennent pas le concept selon lequel il existe un risque de malignité accru associé à la monothérapie anti-TNF- $\alpha$  chez les enfants<sup>60</sup>. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité de tels traitements semble plus favorable que celui des thiopurines<sup>61</sup>. Il existe un risque accru d'infections incluant la tuberculose, les infections bactériennes graves et les infections fongiques invasives, tous les patients, notamment les enfants, doivent donc subir un dépistage d'exposition antérieure à la tuberculose et à l'hépatite B avant de commencer un traitement anti-TNF- $\alpha$ . Il est possible que des patients développent des anticorps aux traitements anti-TNF- $\alpha$ , ce qui peut augmenter le risque de réactions aux perfusions, mais ce qui peut aussi neutraliser l'effet du médicament et entraîner une perte d'efficacité de traitement au fil du temps. Le traitement combiné (traitement anti-TNF- $\alpha$  en combinaison avec des thiopurines ou le méthotrexate) est associé à une réduction de ce risque et à une amélioration des taux de rémission avec le temps. L'innocuité de telles combinaisons doit clairement être considérée avec soin. Les traitements émergents qui ciblent les voies en dehors de celles du traitement TNF- $\alpha$  sont de plus en plus utilisés chez les populations pédiatriques, mais les données sur les enfants restent relativement limitées et des essais cliniques contrôlés auprès des populations pédiatriques spécifiques sont nécessaires pour évaluer quels agents équilibrent le mieux innocuité et efficacité.

## 7.7 Vaccinations

### 7.7.1 Les vaccinations ne causent pas de MII

Nous avons beaucoup appris sur les origines complexes des MII et les rôles importants de la génétique, de l'environnement, du microbiome et des expositions précoces. Cela a amené des chercheurs à se concentrer sur les infections et les immunisations pendant l'enfance comme déclencheurs potentiels du développement des MII. Malgré les premières inquiétudes entourant le risque de rougeole comme cause des MII, des études spécifiques examinant cette relation n'ont pas produit de preuves soutenant cette hypothèse. De plus, il n'existe pas d'association connue entre l'infection périnatale ou la vaccination contre la rougeole et le développement des MII<sup>62-66</sup>.

Malgré cela, les inquiétudes non fondées concernant la sécurité du vaccin rougeole-rubéole-oreillons (RRO) causant des problèmes neurologiques chez les enfants, notamment l'autisme, ont, à certains moments, été importantes. Cela a entraîné une diminution directe de l'utilisation du vaccin à l'échelle internationale et dans certaines régions du Canada. Les poussées de rougeole qui en résultent chez les enfants d'Amérique du Nord et d'Europe ont entraîné des décès associés ou une invalidité permanente chez les personnes développant la rougeole<sup>62,67-69</sup>. Des études récentes ont renforcé davantage l'absence de toute donnée appuyant l'existence d'un lien entre MII, rougeole ou toute autre maladie, le vaccin RRO ou en fait toute administration de vaccins de routine pendant l'enfance. De la même façon, il n'existe aucune preuve à l'effet que le virus H1N1 (grippe porcine), l'influenza et le virus du papillome humain (VPH) causent des MII<sup>65,67,70,71</sup>.

### 7.7.2 Les vaccinations chez les enfants atteints de MII sont sécuritaires et importantes

Règle générale, les MII ne confèrent aucun risque accru causé par la vaccination, comparativement aux clientèles d'enfants en santé, à l'exception de vaccins vivants chez les enfants immunodéprimés. La malnutrition, les maladies inflammatoires actives et l'utilisation d'immunosuppresseurs peuvent placer les enfants atteints de MII à risque supérieur d'infections acquises naturellement, mais aussi de complications liées aux infections. En revanche, la recherche indique que les enfants atteints de MII qui ont été vaccinés contre l'influenza n'ont pas subi d'augmentation des effets secondaires liés ou non liés aux MII, si on les compare à ceux subis par la population générale<sup>70</sup>. Il n'existe pas de données qui suggèrent un risque accru d'effets secondaires ou de gravité supérieure de la maladie la suite de la vaccination<sup>70,72-74</sup>.

Les patients atteints de MII courent un risque plus élevé d'infections bactériennes, fongiques ou virales, mais aussi de complications graves liées à l'infection<sup>75-77</sup>. Dans la majorité des cas, elles sont liées à l'utilisation fréquente d'immunosuppresseurs comme les corticostéroïdes, l'azathioprine, le méthotrexate et les traitements anti-TNF (infliximab; adalimumab). En revanche, il a été démontré que certaines infections déclenchaient les poussées de MII ou qu'elles étaient associées à des complications plus rares en lien avec la maladie, notamment l'infection du VPH, la dysplasie cervicale/le cancer du col de l'utérus et le cancer anal chez les patients souffrant de maladie périnéale<sup>77-79</sup>. Donc, la protection des patients contre les infections évitables par la vaccination est un aspect important des soins de grande qualité et de longue durée.

Les enfants canadiens atteints de MII devraient respecter le calendrier de vaccination habituel dans la mesure du possible<sup>80</sup>. Les vaccins non vivants (atténués ou tués) peuvent être administrés en tout temps, quoique leur efficacité peut être réduite chez les patients immunodéprimés<sup>75,76,80-82</sup>. En revanche, une fois qu'un enfant a pris des immunodépresseurs, les vaccins vivants ne devraient pas être administrés en raison du risque de développer une infection contre laquelle l'enfant est immunisé. Si le traitement peut être retardé en toute sécurité, les vaccins vivants devraient être administrés avant le début du traitement par immunodépresseurs. La nutrition entérale exclusive comme traitement d'induction (traitement initial pour désamorcer l'inflammation) procure une période qui permet de rattraper les vaccins non obtenus par les enfants avant le début du traitement médicamenteux. Une fois le traitement par immunodépresseurs initié, les vaccins vivants sont contre-indiqués jusqu'à ce que le système immunitaire de l'enfant soit revenue à la normale.

La plupart des directives recommandent aux patients atteints de MII qui sont immunodéprimés de recevoir à la fois le vaccin conjugué antipneumococcique 13-valent (PCV13) et le vaccin antipneumococcique polysaccharidique (PPSV23) tous les cinq ans, en plus du vaccin intramusculaire inactif trivalent annuel contre l'influenza<sup>83</sup>. Une vaste étude réalisée en Ontario a démontré que les enfants atteints de MII risquaient moins de visiter le médecin pour obtenir des soins liés aux MII au cours des années où ils ont reçu leur vaccin contre la grippe<sup>70</sup>, potentiellement parce que la prévention de la grippe peut entraîner un risque moindre de poussée de MII. La préparation intra-nasale contre la grippe est un vaccin vivant et elle devrait donc être évitée si l'enfant est immunodéprimé.

La vaccination contre le VPH est recommandée chez les filles et les garçons atteints de MII<sup>75,76,80,81</sup>, parce que les adultes atteints de MII prenant des immunodépresseurs sont à risque accru de effets du VPH en lien avec le cancer<sup>78,84</sup>.

Les voyages peuvent créer des circonstances particulières en ce qui concerne la vaccination. Les vaccins vivants, notamment celui contre la fièvre jaune, sont contre-indiqués chez les patients prenant des immunodépresseurs. Des informations appropriées concernant la vaccination devraient être obtenues, en lien avec la destination voyage envisagée, auprès d'un médecin spécialisé en médecine des voyages et de l'équipe de traitement des MII.

## 7.8 Fréquentation et réussite scolaire

Les enfants atteints de MII doivent se présenter plus souvent et régulièrement en clinique médicale spécialisée, souvent dans des centres de santé pédiatrique qui sont loin de leur domicile. Ces visites peuvent inclure des visites chez le médecin en tant que patient externe, des consultations avec des diététiciennes, des hospitalisations, des interventions, des chirurgies, des tests radiologiques ou l'administration de médicaments dans un centre de perfusion. De plus, les enfants atteints de MII peuvent ressentir de la fatigue et avoir de la difficulté à se concentrer en raison de l'inflammation active, de l'anémie ou des effets secondaires des médicaments. Il a été démontré qu'en Israël, les enfants souffrant de MII manquaient plus de jours d'école que les autres enfants. Cela était plus notable chez les enfants atteints de la maladie de Crohn (24 journées d'école manquées) que chez les enfants atteints de colite ulcéreuse (21 jours) ou que chez les enfants en santé (5,1 journées)<sup>85</sup>. Ils étaient aussi moins susceptibles de participer à des cours de mise en forme, à des activités parascolaires sportives ou à tout autre type d'activité parascolaire<sup>85</sup>. De plus, lorsque la maladie est active, les enfants atteints de MII doivent souvent aller à la toilette alors qu'ils sont à l'école. Pour ces raisons, la Fondation canadienne de la santé digestive (cdhf.ca/fr) a élaboré un module éducatif intitulé Tableaux noirs et toilettes ([http://cdhf.ca/bank/document\\_fr/95tableaux-noirs-et-toilettes.pdf#zoom=100](http://cdhf.ca/bank/document_fr/95tableaux-noirs-et-toilettes.pdf#zoom=100)) dans le but d'informer les enseignants et les administrateurs d'établissements scolaires des défis uniques auxquels les enfants et les adolescents souffrant de MII sont confrontés. Les décideurs et les commissions scolaires devraient prendre ces défis en compte lorsqu'ils élaborent une politique éducative. Plus précisément, les absences de l'école pour des raisons médicales devraient être excusées, les personnes atteintes ne devraient pas se voir limiter l'accès aux toilettes, des exemptions

d'examen pourraient être nécessaires, et aucun enfant atteint d'une maladie chronique ne devrait jamais être soumis à de la discrimination dans le réseau scolaire.

Ceci dit, les enfants atteints de MII peuvent tout de même réussir dans le système scolaire. Une étude réalisée auprès de la population, au Manitoba, a démontré que les enfants atteints de MII obtenaient des notes égales ou supérieures, en douzième année, à celles des autres enfants<sup>86</sup>. En revanche, les indicateurs de plus mauvais résultats incluaient un statut socioéconomique inférieur et un diagnostic de problèmes de maladie mentale dans l'année entourant le diagnostic de MII<sup>86</sup>. Pour cette raison, les personnes à risque devraient recevoir un soutien éducatif et social adéquat afin d'obtenir le succès attendu à l'école.

## 7.9 Transition de l'enfance à l'âge adulte

Faire face aux transitions de la vie est difficile pour tous les adolescents et les jeunes adultes. Cette difficulté est amplifiée chez les personnes atteintes de maladies chroniques. En vieillissant, les adolescents atteints de MII voudront avoir davantage d'autonomie et plus de contrôle sur les décisions entourant leurs traitements et soins de santé, tout en ayant un potentiel accru de comportements risqués pouvant avoir des effets négatifs sur leur santé. À cet effet, ils ont besoin de soutien afin d'être éduqués, informés et guidés et prendre le contrôle de leur maladie. De nombreuses études ont démontré que les connaissances des patients adolescents en la matière sont insuffisantes. Ils ont souvent de la difficulté à naviguer dans le système de santé, par exemple avoir accès aux programmes d'assurance, savoir où se trouve leur pharmacie et obtenir des informations auprès du pharmacien, mais aussi prendre leurs propres rendez-vous<sup>87</sup>. Ce manque de connaissances a été identifié par les gastroentérologues pour adultes comme un facteur important entravant une transition douce vers les soins pour adultes<sup>86</sup>. Une étude réalisée en 2016 en Ontario a démontré que les adolescents atteints de MII visitent les urgences et les cliniques pour patients externes plus souvent une fois leur transfert aux soins pour adultes, mais qu'ils ne sont pas hospitalisés plus souvent<sup>88</sup>. Ce peut être causé par un ajustement du modèle de soins pédiatriques selon lequel les infirmières sont toujours disponibles pour soutenir les patients par téléphone, ou un manque de compréhension à savoir comment utiliser le système de soins de santé en tant que patient externe.

Un sommet tenu en 2015 pour les patients souffrant de MII et les professionnels de la santé, organisé par Crohn et Colite Canada, a recommandé que des programmes de transition structurés soient mis à la disposition des adolescents effectuant la transition vers les soins pour adultes afin de contribuer à l'éducation de l'adolescent qui devient plus mature, soutenir le respect du traitement médical et s'assurer d'une transition douce vers les soins pour adultes<sup>47</sup>. Cette transition pourrait être facilitée par les cliniques de MII multidisciplinaires spécialisées des centres de santé pédiatriques. Du personnel dédié devrait être présent pour offrir un ancrage pendant cette période de transition, mais aussi des infirmières spécialisées en MII au sein de la clinique. Grâce à un soutien dédié et un programme structuré, les adolescents atteints de MII passeront plus facilement des soins pédiatriques aux soins pour adultes.

## 7.10 Qualité de vie

### 7.10.1 Enjeux uniques à prendre en compte dans la qualité de vie (QDV) des enfants atteints de MII

Évaluer la qualité de vie des patients pédiatriques atteints de MII exige de prendre en compte plusieurs importants enjeux méthodologiques : si l'enfant est questionné directement<sup>89,90</sup>; et comment considérer les différents âges et niveaux de développement<sup>91,92</sup>. Pantell et coll. ont établi que les parents et les enseignants étaient en relatif accord lorsqu'il s'agissait de faire rapport sur le fonctionnement de l'enfant, mais ils s'entendaient beaucoup moins bien lorsqu'il est question d'état fonctionnel récent et de certains types de sentiments subjectifs concernant la maladie, les besoins d'information, les états émotionnels et le fonctionnement familial<sup>93</sup>.

### 7.10.2 Qualité de vie des enfants atteints de MII

Au sein de la population pédiatrique, la douleur était associée de façon indépendante avec une qualité de vie (QDV) inférieure, peu importe l'activité de la maladie. Parmi les enfants souffrant de la maladie de Crohn et vivant une poussée de la maladie, ceux qui ne ressentaient pas de douleur vivaient une invalidité beaucoup moins grande et moins de symptômes dépressifs, mais aussi une qualité de vie accrue comparativement aux enfants vivant une poussée avec douleur. Même si les niveaux de dépression n'étaient pas différents selon l'état de la maladie, les symptômes dépressifs étaient plus graves chez les enfants vivant une poussée de la maladie<sup>94</sup>. Ryan et coll. ont traité de l'évaluation de la qualité de vie liée à la santé (QDVS) dans la pratique clinique et de son utilité clinique dans la prédiction des résultats de la maladie et de l'utilisation des soins de santé<sup>95</sup>. Cent douze jeunes atteints de MII, âgés de 7 à 18 ans, ont rempli le questionnaire sur la qualité de vie pédiatrique, version 4.0 (PedsQL 4.0), et un examen rétrospectif des dossiers a été réalisé pour évaluer les résultats de la maladie et l'utilisation des soins de santé pendant 12 mois suivant l'évaluation de la QDV de référence<sup>95</sup>. Les résultats de cette étude démontrent que les jeunes qui ont signalé, au départ, une QDVS plus faible, utilisent en moyenne davantage le système de soins de santé, tel que mesuré par les admissions à l'hôpital en lien avec les MII, les visites à l'urgence, l'utilisation de services psychologiques, les appels téléphoniques aux cliniciens, les visites en cliniques de gastroentérologie et les références en gestion de la douleur.

Un autre important domaine à prendre en compte est comment les enfants atteints de MII s'en tirent lorsqu'on les compare aux enfants avec d'autres maladies chroniques et à leurs pairs en santé. Pour rendre ces comparaisons génériques, les outils relatifs à la QDVS peuvent être utilisés, même s'ils n'offrent pas la sensibilité voulue pour



prendre en compte les contraintes propres à une maladie. Des travaux préliminaires visant à observer les enjeux de QDV entre les patients avec MII et ceux souffrant d'autres maladies chroniques ont été réalisés par Ingerski et ses collègues<sup>96</sup>. Ils ont comparé la QVLS par rapport à huit maladies chroniques pédiatriques : obésité, troubles gastro-intestinaux éosinophiliques, MII, épilepsie, diabète de type 1, anémie falciforme, greffe rénale et fibrose kystique<sup>96</sup>. À l'aide de l'outil générique QVLS pour évaluer la QV pédiatrique, ces auteurs ont démontré que ce sont les jeunes souffrant d'obésité et de troubles gastro-intestinaux éosinophiliques qui avaient la plus faible QVLS comparativement aux jeunes souffrant d'autres maladies chroniques, dont les MII. Toutefois, ces travaux s'accompagnaient de plusieurs limites. Ainsi, il y avait un faible nombre de patients dans certains groupes de maladies chroniques (par exemple, 34 des 589 patients étaient atteints de MII), ainsi que la grande variation présente parmi les groupes de maladies en ce qui concerne les caractéristiques de l'échantillonnage spécifique à la maladie et les caractéristiques démographiques<sup>96</sup>. Haapamaki et coll. ont comparé la QVLS de 55 enfants âgés de 7 à 19 ans et atteints de MII, et celle de pairs en santé<sup>97</sup>. Les enfants atteints de MII et qui étaient plus âgés affichaient des résultats plus mauvais sur le plan de la QVLS, comparativement aux pairs en santé du même groupe d'âge. Kunz et coll. ont comparé l'évaluation de la QVLS de jeunes atteints de MII et les données publiées sur un groupe de patients malades chroniques, qui souffraient de maladie aiguë et de personnes en santé<sup>98</sup>. Il a été établi que les jeunes atteints de MII avaient un fonctionnement physique et social supérieur, comparativement au groupe de patients malades chroniques, mais avait un fonctionnement psychosocial moins élevé comparativement au groupe de personnes en santé, ainsi qu'un

rendement scolaire moindre par rapport à tous les autres groupes dont les données comparatives ont été étudiées. D'autres études s'imposent pour établir si ces résultats se vérifient parmi tous les jeunes patients atteints de MII, chez les malades chroniques et les personnes en santé. Tandis que nous apprendrons à mieux comprendre le lien entre les divers facteurs qui exercent une influence sur la QVLS, nous serons mieux outillés pour élaborer des plans d'intervention qui prendront en compte ces facteurs variables et évaluer si ces approches sont susceptibles de produire des améliorations soutenues de la QVLS chez ces jeunes atteints de MII.

## 7.11 Proches aidants

Être parent d'un enfant atteint de maladie chronique représente un grand défi et peut avoir des répercussions négatives sur plusieurs aspects de la vie du parent<sup>98</sup>. Les parents équilibrent souvent un certain nombre de demandes constantes concernant le plan médical de leur enfant en prenant en charge, par exemple, les responsabilités des traitements quotidiens (administration des médicaments, alimentation spéciale), en étant présents aux visites en clinique et en minimisant les limites fonctionnelles que vit leur enfant atteint de MII<sup>99</sup>. Dans une étude auprès de groupes de discussion, Akobeng et ses collègues ont démontré que 65 % des parents s'inquiètent des effets des MII de leurs enfants sur leur avenir, et que plus de 50 % d'entre eux ont exprimé des inquiétudes sur les connaissances de leur enfant en lien avec l'état de ses intestins<sup>100</sup>. Une minorité de parents se sont inquiétés des conséquences de la maladie de leur enfant sur la carrière du parent (15 %) ou sur le mode de vie de la famille (5 %)<sup>100</sup>. Dans le cadre d'une étude à petite échelle, Rabbet *et coll.* ont démontré que les parents indiquaient que l'état de santé de leur enfant était un facteur dans les difficultés en lien avec le travail du parent (44 %), que les plans de la famille étaient touchés (38 %), que cela créait un fardeau financier accru (13 %) et que cela était source de tension dans leur relation conjugale (6 %)<sup>101</sup>. Ces responsabilités et stress imposés par la maladie chronique peuvent contribuer négativement au fonctionnement de la famille et du parent.

Lorsque la vie familiale est dysfonctionnelle, cela peut se traduire par une diminution du fonctionnement émotionnel et comportemental<sup>102</sup>, alors que les relations familiales adaptatives ont été associées à un fonctionnement psychologique positif<sup>103</sup>. S'appuyant sur des données concernant les jeunes atteints de néphropathie en phase terminale et de diabète qui démontrent qu'il existe

une relation significative entre le fonctionnement de la famille et la QDVS, des chercheurs ont exploré ces enjeux auprès d'une cohorte d'adolescents atteints de MII, dans le but d'identifier quels éléments du fonctionnement de la famille pouvaient être particulièrement problématiques<sup>104</sup>. Après avoir contrôlé statistiquement les répercussions connues de la gravité de la maladie et du diagnostic, leurs données ont démontré que les adolescents provenant de familles avec difficultés cliniques élevées en résolution de problèmes, communication et fonctionnement familial général ont déclaré une QDVS plus faible. Cet aspect doit être davantage étudié pour s'assurer qu'il existe un lien causal entre le fonctionnement de la famille et la QDVS et, de surcroît, dans le contexte d'une étude prospective, comment cela peut varier au fil du temps.

La recherche a aussi mis en lumière l'importance d'examiner séparément le fonctionnement maternel et le fonctionnement paternel, puisqu'il peut y avoir, dans un cas comme dans l'autre, des effets différents sur la QDVS<sup>105</sup>. Un examen attentif de l'interaction potentielle entre l'état psychologique du parent et celui de l'enfant et la QDVS de l'enfant est important<sup>106</sup>. Hommel et ses collègues ont étudié ces enjeux et leurs données suggèrent que les symptômes dépressifs chez l'adolescent aggravent la détresse parentale, ce qui entraîne une QDVS encore pire chez l'adolescent<sup>106</sup>. Dans le cadre d'une étude auprès de 99 adolescents atteints de la maladie de Crohn et leurs parents, Gray et ses collègues ont exploré plus en profondeur les indicateurs à l'échelle familiale de la QDVS en étudiant le stress parental comme mécanisme potentiel par l'entremise duquel l'activité de la maladie affecte la QDVS<sup>103</sup>. Cette étude a démontré que le stress lié au parentage, en raison de la présence de facteurs de stress d'origine médicale, atténuait partiellement

## 7.12 Conclusions

la relation entre la gravité de la maladie et la QDVS, et présentait une réduction de la relation entre ces variables. Ces résultats indiqueraient qu'au fur et à mesure que la gravité de la maladie augmente, le stress lié au parentage augmente également et la QDVS du patient diminue. Knez *et coll.* ont indiqué que les parents d'enfants atteints de MII signalent avoir une santé psychologique nettement plus faible que les parents d'autres enfants, et une santé physique nettement plus faible que celle des parents d'enfants en santé<sup>107</sup>. Une meilleure compréhension de la relation entre le fonctionnement de la famille et la QDVS peut permettre aux praticiens de mieux identifier les adolescents à risque plus élevé de QDVS réduite, et se concentrer sur les familles ayant besoin de services de soutien ou d'intervention psychologique<sup>104</sup>.

Les MII qui se déclarent pendant l'enfance sont de plus en plus courantes au Canada et sont de plus en plus diagnostiquées dans des groupes d'âge très jeunes. Cela est particulièrement significatif en raison de la nature chronique et non guérissable de la maladie. Cette évolution du profil d'âge pourrait être causée par des facteurs de risque environnementaux changeants ou par une reconnaissance et un diagnostic plus rapides. Les enfants atteints de MII doivent surmonter des défis uniques en raison des différences dans les caractéristiques de leur maladie, la charge psychosociale sur l'enfant et la famille, ainsi que le processus de transition de l'enfance à l'âge adulte. On reconnaît de plus en plus que les enfants atteints de MII devraient être traités dans des centres de soins de santé multidisciplinaires et spécialisés, par des médecins, des infirmières, des diététiciennes, des travailleurs sociaux et des professionnels de la santé mentale détenant une formation et une expertise en MII pédiatriques. En revanche, il existe toujours une variation dans l'accès à de tels spécialistes à l'échelle du pays et les soins sont prodigués de manière différente selon l'endroit où l'enfant vit et la disponibilité régionale des services de santé<sup>49</sup>. Des efforts supplémentaires doivent être faits pour aider les enfants et leurs familles à avoir accès à des soins et traitements de meilleure qualité pour cette maladie chronique.

## Résumé de la partie 7 : Populations particulières : Enfants atteints de MII

1. Les taux de nouveaux diagnostics chez les enfants de moins de 16 ans accusaient une croissance plus rapide en Ontario (augmentation de 5,8 % par an) et au Québec (augmentation de 2,8 % par an).
2. La Nouvelle-Écosse détient le taux le plus élevé de MII pédiatriques, avec des taux plus faibles au Québec et en Ontario. En revanche, même l'Ontario et le Québec ont des taux supérieurs de MII pédiatriques à ceux de la plupart des pays dans le monde.
3. Les MII sont causées par l'interaction entre les gènes, les facteurs de risque environnementaux, le microbiome et le système immunitaire. Puisque les enfants vivent des périodes d'exposition plus courtes et subissent potentiellement moins de facteurs de risque environnementaux, l'interaction entre ces facteurs de risque et les gènes peut être plus forte dans les cas de MII se déclarant pendant l'enfance.
4. Le microbiome se développe principalement pendant la petite enfance et est affecté par un certain nombre de facteurs comme l'environnement, l'alimentation, les facteurs entourant la grossesse/l'accouchement et l'utilisation d'antibiotiques. Modifier le microbiome vers un état plus sain peut contribuer à éviter la maladie et peut aussi être une nouvelle cible thérapeutique pour traiter l'inflammation active chez les enfants atteints de MII.
5. Les enfants souffrant de MII sont différents des adultes. Ils sont plus susceptibles d'avoir une atteinte plus étendue de leurs intestins, tout particulièrement dans les cas de colite ulcéreuse, et ils sont à risque de retards de croissance, d'ostéoporose et de difficultés psychosociales touchant leurs familles.
6. Les enfants atteints de MII peuvent subir davantage de coûts directs des soins de santé pour le traitement de leur MII, en comparaison avec les adultes. En revanche, ce n'est pas universellement vrai pour tous les enfants puisque les plus jeunes au moment du diagnostic (2 à 6 ans) peuvent développer une forme plus légère de la maladie ou mieux réagir aux médicaments. Cela peut entraîner une utilisation réduite du système de santé, moins d'hospitalisations et moins de risques de chirurgie que chez les enfants plus âgés et les adolescents.
7. Le choix des traitements pour les enfants atteints de MII peuvent être différents de ceux proposés aux adultes. Il est important de considérer les considérations de la maladie qui sont spécifiques à la clientèle pédiatrique. Les retards de croissance, un développement carencé des os, le bien-être psychosocial de l'enfant et de la famille, l'étendue de la maladie, la gravité de la maladie et le risque d'effets négatifs pendant la transition vers les soins de santé pour adultes sont autant de considérations importantes lors du choix du meilleur traitement pour les enfants et les adolescents.

8. Même si les mêmes types de médicaments sont utilisés chez les enfants et les adultes atteints de MII, la recherche visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments chez les enfants (et plus particulièrement chez les très jeunes enfants) est rare.
9. Pour cette raison, traiter plus rapidement l'inflammation au cours de l'évolution de la maladie peut éviter des complications à long terme telles les rétrécissements, l'obstruction, le besoin de chirurgie et d'hospitalisation.
10. Certains médicaments utilisés dans les MII comportent des risques uniques ou plus prononcés chez les enfants que chez les adultes. Par exemple, l'utilisation chronique de prednisone est associée au retard de croissance chez les enfants. Les agents biologiques anti-TNF sont les seuls médicaments reconnus pour améliorer la croissance chez les enfants atteints de la maladie de Crohn, et ils devraient être considérés tôt dans l'évolution de la maladie chez les patients atteints de MII sévères ou chez ceux dont le retard de croissance est marqué au moment du diagnostic.
11. Certains médicaments sont utilisés de manière différente, selon le sexe du patient. Par exemple, l'azathioprine (avec ou sans agents biologiques) est associée au lymphome T hépatopslénique (et à d'autres formes de lymphome) chez les hommes adolescents et adultes davantage que chez les femmes. Le méthotrexate est associé à des anomalies congénitales chez le fœtus en croissance, et il devrait donc être évité chez les femmes adolescentes et adultes pouvant procréer qui n'utilisent pas deux méthodes de contraception ou plus.
12. Un petit groupe d'enfants, habituellement au cours des deux premières années de vie, présentent des mutations d'un seul gène qui cause une maladie des intestin s'apparentant à une MII, ainsi qu'une dysfonction du système immunitaire. Ces patients peuvent ne pas répondre aux médicaments traditionnels prescrits dans les cas de MII et ils peuvent exiger des traitements comme une transplantation de moelle osseuse. Le Canada est en tête de peloton des efforts de recherche visant à examiner, diagnostiquer et traiter ce petit groupe d'enfants très vulnérables.
13. Les MII (tout particulièrement lorsqu'elles sont actives) peuvent nuire à la fréquentation scolaire, aux interactions sociales, à la concentration et à l'apprentissage. Les écoles devraient connaître les répercussions des MII et faire preuve d'indulgence face à ces facteurs pour les enfants avec inflammation et symptômes actifs, afin d'optimiser leurs chances de réussite académique et sociale.

## Références

1. Benchimol EI, Manuel DG, Guttman A, et al. Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: a population-based cohort study of epidemiology trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(10):1761-1769.
2. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-439.
3. Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(4):803-813.
4. Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, et al. Rural and urban residence during early life is associated with risk of inflammatory bowel disease: A population-based inception and birth cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1412-1422.
5. Uhlig H, Muise A. Clinical genomics in inflammatory bowel disease. *Trends Genet*. 2017;33(9):629-641.
6. McGovern D, Kugathasan S, Cho J. Genetics of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1163-1176.
7. Uhlig H, Schwerd T, Koletzko S, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990-1007.
8. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet*. 2017;389(10080):1710-1718.
9. Imhann F, Vich Vila A, Bonder M, et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2018;67(1):108-119.
10. Sartor R, Wu G. Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology*. 2017;152(2):327-339.
11. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1728-1738.
12. Gevers D, Kugathasan S, Denson L, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host and Microbe J*. 2014;15(3):382-392.
13. Mottawea W, Chiang C-K, Mühlbauer M, et al. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat Commun*. 2016;7:13419.
14. Aujnarain A, Mack DR, Benchimol EI. The role of the environment in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15(6):326.
15. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol*. 2007;13(46):6134-6139.

16. Mahid S, Minor K, Stromberg A, et al. Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(4):431-438.
17. Kuenzig ME, Yim J, Coward S, et al. The NOD2-smoking interaction in Crohn's disease is likely specific to the 1007fs mutation and may be explained by age at diagnosis: A meta-analysis and case-only study. *EBioMedicine.* 2017;21:188-196.
18. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, et al. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: A novel association. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(11):2412-2419.
19. Salim SY, Kaplan GG, Madsen KL. Air pollution effects on the gut microbiota: a link between exposure and inflammatory disease. *Gut Microbes.* 2014;5(2):215-219.
20. Salim S, Jovel J, Wine E, et al. Exposure to ingested airborne pollutant particulate matter increases mucosal exposure to bacteria and induces early onset of inflammation in neonatal IL-10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(7):1129-1138.
21. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, et al. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(5):993-1002.
22. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, et al. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2012;12(1):51.
23. Radon K, Windstetter D, Poluda AL, et al. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: A case-control study. *Pediatrics.* 2007;120(2):354-361.
24. Andersen V, Olsen A, Carbonnel F, et al. Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* no pagination.
25. Hou J, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):563-573.
26. Klement E, Cohen RV, Boxman J, et al. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(5):1342-1352.
27. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, et al. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr.* 2009;155(3):421-426.
28. Reich K, Fedorak R, Madsen, K, et al. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: Basic science and clinical review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(17):4934-4947.
29. Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, et al. Direct and indirect induction of 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem.* 2010;285(4):2227-2231.
30. Wu S, Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection. *Discov Med.* 2011;11(59):325-335.

31. Disanto G, Chaplin G, Morahan JM, et al. Month of birth, vitamin D and risk of immune mediated disease: a case control study. *BMC Medicine*. 2012;10(1):69.
32. Shaw S, Blanchard J, Bernstein C. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2687-2692.
33. Shaw S, Blanchard J, Bernstein C. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2133-2142.
34. Shaw S, Blanchard J, Bernstein C. Association between early childhood otitis media and pediatric inflammatory bowel disease: An exploratory population-based analysis. *J Pediatr*. 2013;162(3):510-514.
35. Israeli E, Ryan JD, Shafer LA, et al. Younger age at diagnosis is associated with panenteric, but not more aggressive, Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(1):72-79.
36. van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1114-1122.
37. Benchimol EI, To T, Griffiths AM, et al. Outcomes of pediatric inflammatory bowel disease: socioeconomic status disparity in a universal-access healthcare system. *J Pediatr*. 2011;158(6):960-967.
38. Singh H, Nugent Z, Targownik LE, et al. Health care use by a population-based cohort of children with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(7):1302-1309.
39. Targownik LE, Singh H, Nugent Z, et al. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(8):1228-1235.
40. deBruyn JCC, Soon IS, Hubbard J, et al. Nationwide temporal trends in incidence of hospitalization and surgical intestinal resection in pediatric inflammatory bowel diseases in the United States from 1997 to 2009. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(11):2423-2432.
41. Turner D, Mack D, Leleiko N, et al. Severe pediatric ulcerative colitis: A prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2282-2291.
42. Ward LM, Ma J, Rauch F, et al. Musculoskeletal health in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Osteoporosis Int*. 2017;28(11):3169-3177.
43. Benchimol EI, Guttman A, To T, et al. Changes to surgical and hospitalization rates of pediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada (1994-2007). *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(10):2153-2161.
44. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Porter CQ, et al. Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in US children and adults. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1907-1913.



45. Nguyen GC, Bollegala N, Chong CA. Factors associated with readmissions and outcomes of patients hospitalized for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(11):1897-1904.
46. Rumman A, Candia R, Sam JJ, et al. Public versus private drug insurance and outcomes of patients requiring biologic therapies for inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017:7365937.
47. Bray J, Fernandes A, Nguyen G, et al. The challenges of living with inflammatory bowel disease: Summary of a summit on patient and healthcare provider perspectives. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016; no pagination.
48. Turner D, Carle A, Steiner SJ, et al. Quality items required for running a paediatric inflammatory bowel disease centre: An ECCO paper. *J Crohns Colitis*. 2017;11(8):981-987.
49. El-Matary W, Benchimol E, Mack D, et al. Allied health professional support in pediatric inflammatory bowel disease: A survey from the Canadian children inflammatory bowel disease network - a joint partnership of CIHR and the CH.I.L.D. foundation. *Can J Gastroenterol Hepatol Journal*. 2017; no pagination.
50. Wilson DC, Russell RK. "Crohn's disease" in Wyllie R, Hyams JS, Kay MH, eds, pediatric gastrointestinal and liver disease, Fifth Edition. Philadelphia: Elsevier, Inc.; 2015:520-527.
51. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *Bmj*. 2017;357.
52. Turner D, Koletzko S, Griffiths A, et al. Use of placebo in pediatric inflammatory bowel diseases: A position paper from ESPGHAN, ECCO, PIBDnet, and the Canadian children IBD network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(1):183-187.
53. Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, et al. Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with Crohn disease despite current treatment paradigms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(2):168-174.
54. Ruemmele F, Veres G, Kolho K, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1179-1207.
55. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1998;115(4):813-821.
56. Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, et al. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2013;145(5):1007-1015 e1003.
57. Kotlyar D, Osterman M, Diamond R, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic t-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol H*. 2011;9(1):36-41.
58. Rosh J, Gross T, Mamula P, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: A cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(8):1024-1030.

59. Beaugerie L. Inflammatory bowel disease therapies and cancer risk: where are we and where are we going? *Gut*. 2012;61(4):476-483.
60. Hyams J, Dubinsky M, Baldassano R, et al. Infliximab is not associated with increased risk of malignancy or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1901-1914.
61. Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, et al. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol H*. 2014;12(9):1443-1451.
62. Bernstein C, Rawsthorne P, Blanchard J. Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(6):759-762.
63. Davis R, Bohlke K. Measles vaccination and inflammatory bowel disease: Controversy laid to rest? *Drug Saf*. 2001;24(13):939-946.
64. Davis R, Kramarz P, Bohlke K, et al. Measlesmumps- rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: A case-control study from the vaccine safety datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(3):354-359.
65. Shaw S, Blanchard JF, Bernstein C. Early childhood measles vaccinations are not associated with paediatric IBD: A population-based analysis. *J Crohns Colitis*. 2015;9(4):334-338.
66. Strauss B, Bigham M. Does measles-mumps-rubella (MMR) vaccination cause inflammatory bowel disease and autism? *Can Commun Dis Rep*. 2001;27(8):65-72.
67. de Chambrun GP, Dauchet L, Gower-Rousseau C, et al. Vaccination and risk for developing inflammatory bowel disease: A meta-analysis of case-control and cohort studies. *Clin Gastroenterol H*. 2015;13(8):1405.
68. De Serres G, Markowski F, Landry ETM, et al. Largest measles epidemic in North America in a decade-Quebec, Canada, 2011: Contribution of susceptibility, serendipity, and superspreading events. *J Infect Dis*. 2013;207(6):990-998.
69. Phadke VK, Bednarczyk RA, Salmon DA, et al. Association between vaccine refusal and vaccine-preventable diseases in the United States: A review of measles and pertussis. *Jama-J Am Med Assoc*. 2016;315(11):1149-1158.
70. Benchimol EI, Hawken S, Kwong JC, et al. Safety and utilization of influenza immunization in children with inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2013;131(6).
71. Stokley S, Jeyarajah J, Yankey D, et al. Human Papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007-2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2014-United States. *Mmwr-Morbidity Mortal W*. 2014;63(29):620-624.
72. deBruyn JCC, Hilsden R, Fonseca K, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(1):25-33.

73. Huth K, Benchimol EI, Aglipay M, et al. Strategies to improve influenza vaccination in pediatric inflammatory bowel disease through education and access. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1761-1768.
74. Lu Y, Jacobson DL, Ashworth LA, et al. Immune response to influenza vaccine in children with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):444-453.
75. Farraye F, Melmed G, Lichtenstein G, et al. ACG clinical guideline: Preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):241-258.
76. Mazzola G, Macaluso FS, Adamoli L, et al. Diagnostic and vaccine strategies to prevent infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Infection*. 2017;74(5):433-441.
77. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1834-1840.
78. Ruel J, Ko HM, Roda G, et al. Anal neoplasia in inflammatory bowel disease is associated with hpv and perianal disease. *Clin Transl Gastroen*. 2016;7.
79. Wisniewski A, Flejou JF, Siproudhis L, et al. anal neoplasia in inflammatory bowel disease: Classification proposal, epidemiology, carcinogenesis, and risk management perspectives. *J Crohns Colitis*. 2017;11(8):1011-1018.
80. Government of Canada. Canadian Immunization Guide. Part 3: Vaccination of Specific Populations. 2016. Accessed November 19, 2017.
81. Dipasquale V, Romano C. Vaccination strategies in pediatric inflammatory bowel disease. *Vaccine*. 2017;35(45):6070-6075.
82. Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6):830-837.
83. Government of Canada. Canadian Immunization Guide. Part 3: Vaccination of Specific Populations. Page 8 Immunization of Immunocompromised Persons. 2016; <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html>. Accessed September 15, 2018.
84. Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A Metaanalysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(5):1089-1097.
85. Assa A, Ish-Tov A, Rinawi F, et al. School attendance in children with functional abdominal pain and inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(5):553-557.
86. Singh H, Nugent Z, Brownell M, et al. Academic performance among children with inflammatory bowel disease: A population-based study. *J Pediatr*. 2015;166(5):1128-1133.

87. Benchimol EI, Walters TD, Kaufman M, et al. Assessment of knowledge in adolescents with inflammatory bowel disease using a novel transition tool. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(5):1131-1137.
88. Zhao X, Bjerre LM, Nguyen GC, et al. Health services use during transition from pediatric to adult care for inflammatory bowel disease: a population-based study using health administrative data. *J Pediatr*. 2018, in press.
89. Connolly MA, Johnson JA. Measuring quality of life in paediatric patients. *PharmacoEconomics*. 1999;16(6):605-625.
90. Theunissen NCM, Vogels TGC, et al. The proxy problem: Child report versus parent report in health-related quality of life research. *Qual Life Res*. 1998;7:387-397.
91. Eiser C, Morse R. Quality-of-Life measures in chronic diseases of childhood. *Health Technol Assess*. 2001;5(4):1-168.
92. Wallander JL, Schmitt M, Koot HM. Quality of life measurements in children and adolescents: Issues, instruments, and applications. *J Clin Psychol*. 2001;57(4):571-585.
93. Pantell RH, Lewis CC. Measuring the impact of medical care on children. *J Chronic Dis*. 1987;40(S1):99-108.
94. Claar RL, van Tilburg MAL, Abdullah B, et al. Psychological distress and quality of life in pediatric Crohn disease: Impact of pain and disease state. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(4):420-424.
95. Ryan JL, Mellon MW, Junger KW, et al. The clinical utility of health-related quality of life screening in a pediatric inflammatory bowel disease clinic. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(12):2666-2672.
96. Ingerski LM, Modi AC, Hood KK, et al. Health-related quality of life across pediatric chronic conditions. *J Pediatr*. 2010;156(4):639-644.
97. Haapamaki J, Roine RP, Sintonen H, et al. Health-related quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease related to disease activity. *J Paediatr Child Health*. 2011;47(11):832-837.
98. Eccleston C, Fisher E, Law E, et al. Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic illness. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(4):CD009660.
99. Greenley RN, Cunningham C. Parent quality of life in the context of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol*. 2009;34(2):129-136.
100. Akobeng AK, Miller V, Firth D, et al. Quality of life of parents and siblings of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(4):S40-42.
101. Rabbett H, Elbadri A, Thwaites R, et al. Quality of life in children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23(5):528-533.
102. Whittemore R, Kanner S, Singleton S, et al. Correlates of depressive symptoms in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2002;3(3):135-143.

103. Gray WN, Boyle SL, Graef DM, et al. Health related quality of life in youth with Crohn disease: role of disease activity and parenting stress. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(6):749-753.
104. Herzer M, Denson LA, Baldassano RN, et al. Family functioning and health related quality of life in adolescents with pediatric inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;23(1):95-100.
105. Kunz JH, Greenley RN, Howard M. Maternal, paternal, and family health-related quality of life in the context of pediatric inflammatory bowel disease. *Qual Life Res.* 2011;20(8):1197-1204.
106. Herzer M, Denson LA, Baldassano RN, et al. Patient and parent psychosocial factors associated with health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(3):295-299.
107. Knez R, Franciskovic T, Samarin RM, et al. Parental quality of life in the framework of paediatric chronic gastrointestinal disease. *Coll Antropol.* 2011;35 Suppl 2:275-280.



POPULATIONS  
PARTICULIÈRES :  
LES MI CHEZ LES  
PERSONNES ÂGÉES

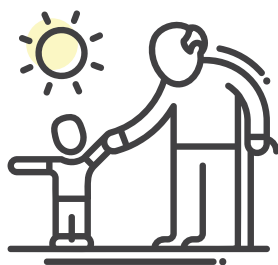
## Les MII chez les personnes âgées

### Points saillants

1. Au Canada, environ une personne sur 160 de plus de 65 ans vit avec une MII.



2. La prévalence croissante des MII chez les personnes âgées est le résultat de nouveaux diagnostics et de l'augmentation de l'espérance de vie des patients avec un diagnostic de MII déjà établi.
3. Les patients atteints de MII développeront des conditions de comorbidité plus grandes, en raison de l'augmentation de leur espérance de vie et de la plus longue durée de la maladie.



4. Au fur et à mesure du vieillissement de la population, la proportion de personnes âgées avec des MII augmentera dans les cliniques de gastroentérologie.

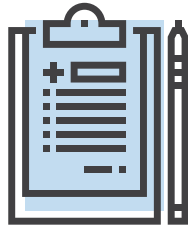


5. Les soins des personnes âgées atteintes de MII présentent des défis uniques en ce qui concerne la prise de décisions thérapeutiques.



## Lacunes dans les connaissances et orientations futures

1. Les bases de données administratives en matière de soins de santé sont plus susceptibles de mal catégoriser les patients âgés atteints de MII. La recherche future est nécessaire pour améliorer l'identification des patients âgés atteints de MII dans les bases de données.



2. Les gastroénerologues devront s'adapter à une population atteinte de MII plus âgée avec des conditions de comorbidité plus grandes. Des recherches se concentrant sur la définition du fardeau des comorbidités chez les patients âgés atteints de MII sont nécessaires pour planifier l'utilisation des ressources des soins de santé.



3. L'utilisation de traitements anti-TNF chez les patients âgés est moins grande que celle observée chez les plus jeunes personnes atteintes de MII. La recherche future devrait évaluer les tendances dans l'utilisation des agents biologiques au sein de la population âgée, avec l'arrivée d'agents biologiques plus récents comme les inhibiteurs de l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  sélectifs de l'intestin.



4. La polypharmacie est un défi chez les patients âgés atteints de MII. La recherche future devrait se concentrer sur des interventions visant à simplifier les schémas thérapeutiques et l'administration des médicaments chez les patients âgés.
5. Les personnes âgées atteintes de MII coûtent plus au système de santé que les témoins du même âge. En revanche, la recherche est nécessaire pour établir les coûts attribuables aux MII au sein du système de santé, ainsi que les coûts indirects pour la société.

## 8.0 Introduction

Quoique les MII soient habituellement diagnostiquées chez les jeunes adultes, elles peuvent être présentes à tout âge. Au fur et à mesure que la population atteinte de MII vieillit, nous observerons un nombre grandissant de patients âgés atteints de MII (les personnes âgées sont habituellement celles de 65 ans et plus). Les soins des personnes âgées atteintes de MII présentent des défis uniques en ce qui concerne les diagnostics et la prise de décisions thérapeutiques. La coexistence fréquente de conditions de comorbidité peut influencer le choix des stratégies thérapeutiques. La clinique de MII de l'avenir sera fréquentée par des patients plus âgés avec une durée de maladie supérieure et un risque plus élevé d'affections de comorbidité.

## 8.1 Épidémiologie

Au Canada, environ une personne âgée sur 160 est touchée par une MII. La prévalence des MII est en hausse chez les personnes âgées. La prévalence croissante des MII chez les personnes âgées est le résultat de nouveaux diagnostics au sein de cette population et de l'augmentation de l'espérance de vie des patients avec un diagnostic préalable de MII qui augmente, par le fait même, la durée de la maladie. Entre 1999 et 2008, les données épidémiologiques de l'Ontario suggèrent que la prévalence de MII a augmenté de 5,2 % par année chez les personnes âgées, une hausse supérieure à celle observée chez les personnes plus jeunes (augmentation de 3,9 % par année)<sup>1</sup>. La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse se caractérisent par une réaction anormale du système immunitaire. L'incidence des MII au Canada varie selon la province et l'âge limite pour définir les personnes âgées, mais elle a été signalée comme pouvant atteindre 18,9 cas de maladie de Crohn pour 100 000 de population et 16,5 cas de colite ulcéreuse pour 100 000 de population, alors que le taux le plus élevé de MII a été observé au Québec<sup>2</sup>. En Ontario, l'incidence de colite ulcéreuse (12,4 cas par 100 000 habitants) a été deux fois plus importante que celle de la maladie de Crohn (6,6 cas pour 100 000 de population) chez les aînés. Une prédominance similaire de colite ulcéreuse, parmi les cas de MII nouvellement diagnostiqués chez les aînés, a aussi été signalée au Manitoba où l'incidence était de 16,5 cas pour 100 000 de population, comparée à 10,7 cas pour 100 000 de population pour la maladie de Crohn<sup>3</sup>.

## 8.2 Présentation de la maladie

Les patients âgés avec MII de longue durée, qui ont reçu un diagnostic au début de l'âge adulte peuvent être différents, du point de vue clinique, des cas de MII se déclarant chez les aînés. Jusqu'à 15 % des patients atteints de MII obtiennent un diagnostic après l'âge de 65 ans. Le diagnostic de MII chez les personnes âgées peut être difficile à établir et des erreurs de diagnostic peuvent se produire jusque dans 60 % des cas puisque d'autres conditions peuvent reproduire les symptômes des MII<sup>4</sup>. Ces autres conditions comprennent certaines affections plus fréquentes chez les personnes âgées, notamment la colite microscopique, la maladie diverticulaire, la colite ischémique, la colite infectieuse et les affections malignes. De plus, les symptômes des MII peuvent être plus subtils chez les personnes âgées. Dans les cas de colite ulcéreuse, les saignements rectaux et les douleurs abdominales sont moins courants et la perte de poids est plus courante<sup>5</sup>. De la même façon, la diarrhée, les saignements rectaux, les douleurs abdominales et la perte de poids sont beaucoup moins souvent observés dans les cas de maladie de Crohn s'étant déclarée chez les aînés que dans les cas de maladie se présentant à un plus jeune âge<sup>5</sup>.

En ce qui concerne les caractéristiques de la maladie, notons que les personnes âgées atteintes de la maladie de Crohn sont plus susceptibles que leurs homologues plus jeunes de développer une maladie du côlon isolée. Elles sont aussi moins susceptibles de présenter une maladie périanale avec fistulisation et des manifestations extra-intestinales. À l'opposé, les enfants sont plus susceptibles de contracter la maladie de Crohn que la colite ulcéreuse. L'historique familial de MII est moins courant chez les patients âgés<sup>5</sup>.

Les MII évoluent souvent de manière plus bénigne lorsqu'elles se présentent chez les personnes âgées. Dans les cas de maladie de Crohn, on observe un développement moins fréquent d'un phénotype pénétrant ou avec fibrosténose de la maladie. Dans les cas de colite ulcéreuse, l'extension de la colite est moins fréquente (à proximité de la flexion splénique) comparée aux cas de colite chez des personnes plus jeunes<sup>5, 6</sup>. Une vaste étude transversale française auprès de patients atteints de MII suggère qu'un âge plus avancé (>60 ans) n'est pas associé à une qualité de vie moindre, à une fatigue ou à une invalidité pires<sup>7</sup>.

### 8.3 Utilisation des soins de santé

Si en règle générale les personnes âgées consultent plus souvent les médecins et autres professionnels de la santé, celles qui sont atteintes de MII ne semblent pas consulter davantage leur médecin pour des raisons liées aux MII. Nguyen *et coll.* ont établi que les visites de santé pour les MII chez les Ontariens ayant obtenu un diagnostic après l'âge de 65 ans sont nettement moins nombreuses que dans les cas de diagnostics avant l'âge de 65 ans<sup>8</sup>. Cette observation demeure vraie au cours de la première année suivant le diagnostic et jusqu'à la troisième année de la maladie. Le même modèle est observable lorsque l'on compare les visites aux urgences. Ce peut être en raison de la gravité moins élevée des MII qui se déclarent chez les aînés, lorsque comparées au MII qui se déclarent chez les plus jeunes. Il pourrait aussi y avoir un lien avec les visites en tant que patients externes des aînés qui se concentrent davantage sur les maladies dont la morbidité est plus élevée, comme les maladies cardiovasculaires.

Dans l'année suivant le diagnostic, le taux d'hospitalisation dans le cas d'un diagnostic primaire de MII pour ce qui est de MII se déclarant chez les aînés était de 357 cas pour 1 000 personnes-années pour la maladie de Crohn et de 247 cas pour 1 000 années-personnes pour la colite ulcéreuse. Au cours de la cinquième année suivant le diagnostic, ces taux ont diminué de façon importante pour se situer respectivement à 48 et 25 pour 1 000 années-personnes. Ananthakrishnan *et coll.* ont découvert que les taux d'hospitalisation, aux États-Unis, n'affichent aucune différence entre les patients atteints de MII, qu'ils soient ou non aînés. En revanche, le taux de létalité dans les cas de MII est quatre fois plus élevé que chez les plus jeunes patients hospitalisés, et la durée du séjour à l'hôpital compte en moyenne deux journées de plus<sup>9</sup>.

### 8.4 Chirurgie

Targownik *et coll.* ont établi que les personnes souffrant de colite ulcéreuse ayant obtenu un diagnostic après l'âge de 65 ans avaient un risque de 3,1 % d'avoir besoin d'une colectomie dans les 90 jours, comparativement à 1,6 % pour les personnes de moins de 65 ans ayant obtenu un diagnostic<sup>10</sup>. En revanche, parmi les personnes de plus de 65 ans, le risque d'avoir besoin d'une chirurgie était moins grand au fil du temps, alors que les taux de colectomie à cinq ans chez les personnes ayant obtenu un diagnostic après 65 ans était d'environ 7 % dix ans après le diagnostic, comparativement à 10 % chez les personnes de 25 à 64 ans au moment du diagnostic et de 17 % chez les personnes de moins de 25 ans au moment du diagnostic. À l'opposé, Nguyen *et coll.* ont découvert que les personnes avec un diagnostic de colite ulcéreuse après 65 ans avaient un taux plus élevé de chirurgie en lien avec les MII, soit 19 % chez les aînés et 13 % chez les plus jeunes adultes subissant une chirurgie en lien avec une MII dans les dix ans suivant le diagnostic<sup>11</sup>. Les personnes atteintes de colite ulcéreuse et de niveaux de comorbidité plus élevés sont deux fois plus susceptibles d'avoir besoin d'un traitement chirurgical. Parmi les personnes atteintes de la maladie de Crohn, Nguyen *et coll.* signalent un taux de traitement chirurgical de 31 % sur une période de dix ans, ce qui ne diffère pas du taux de chirurgie chez les personnes diagnostiquées après 65 ans<sup>11</sup>. Dans une vaste cohorte de population française avec diagnostic de maladie de Crohn à 60 ans ou plus, l'on a découvert que les taux de traitement chirurgical à un an et à dix ans étaient respectivement de 18% et de 32 %<sup>5</sup>.

## 8.5 Utilisation des médicaments

Le risque de morbidité postopératoire et de mortalité est en hausse chez les personnes âgées ayant besoin de chirurgie intra-abdominale<sup>12</sup>. De plus, le risque de mortalité post-opératoire au cours des 30 jours suivant l'intervention est environ dix fois plus élevé chez les patients âgés atteints de MII si on le compare à celui des personnes non âgées atteintes de la maladie de Crohn (4,2 % c. 0,3 %) et de colite ulcéreuse (6,1 % c. 0,7 %). Le risque ajusté de complications post-opératoires était aussi plus élevé. Les complications post-opératoires non mortelles étaient de 1,4 fois et 1,7 fois plus élevées chez les patients âgés atteints de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse<sup>12</sup>.

La prise de décision thérapeutique est complexe chez les personnes âgées atteintes de MII. Les personnes âgées atteintes de MII présentent souvent des conditions de comorbidité en lien avec leur MII (par ex. thrombo-embolie veineuse) ou comme une des conséquences du vieillissement (par ex. maladie cardiovasculaire et cancer). Par conséquent, l'impact des effets secondaires associés aux traitements des MII est amplifié chez les aînés.

Benchimol *et coll.* ont évalué les taux de prescription et d'utilisation de médicaments chez les aînés ontariens souffrant de maladie de Crohn et de colite ulcéreuse entre 2006 et 2009. Si l'utilisation des médicaments à base de 5-ASA a progressivement diminué, l'utilisation de immunomodulateurs et des corticostéroïdes est restée stable, alors que l'utilisation des traitements biologiques, elle, a augmenté<sup>13</sup>. Des données plus récentes provenant du Manitoba montrent qu'en 2014, environ 7 % de l'ensemble des personnes atteintes de MII prenaient un immunomodulateur, comparativement à 4 % en 2004. Une augmentation rapide de la prévalence de l'utilisation de médicaments anti-TNF a aussi été relevée dans cette population. En 2010, 3,0 % des patients souffrant de la maladie de Crohn et 0,7 % des patients atteints de colite ulcéreuse de plus de 65 ans utilisaient activement des médicaments anti-TNF. En 2014, la prévalence de l'utilisation des médicaments anti-TNF chez les aînés avait augmenté respectivement de 4,0 % et 2,3 % dans les cas de maladie de Crohn et de colite ulcéreuse. Ces taux d'utilisation des médicaments anti-TNF sont plus faibles que ceux observés chez les patients plus jeunes atteints de MII. Même si nous n'avons pas encore de données sur l'utilisation du vedolizumab chez les aînés, nous anticipons qu'il pourrait être plus souvent utilisé étant donné le manque perçu d'immunosuppression systémique.

## 8.6 Prise en charge des MII chez les aînés

Targownik *et coll.* (2012) indiquent que dans les cinq premières années suivant le diagnostic, au plus 11 % des personnes de plus de 65 ans se voyaient distribuer activement des corticostéroïdes. En revanche, plus tard dans l'évolution de la maladie, la prévalence ponctuelle d'utilisation des corticostéroïdes variait entre 3 % et 5 %. Au cours des cinq premières années suivant le diagnostic, les personnes de plus de 65 risquent beaucoup moins de se faire prescrire des corticostéroïdes si on compare aux personnes de 25 à 64 ans au moment du diagnostic (HR 0,82 95 % CI 0,71 à 0,95)<sup>14</sup>. Ces données soulignent l'importance des différences dans les habitudes de prescription chez les aînés souffrant de MII, comparés aux patients plus jeunes atteints de MII, bien qu'on ne sache pas très bien si cela est le fait des aînés qui ont des poussées moins aiguës de MII ou s'il s'agit d'une reconnaissance de la part des cliniciens du profil d'effets secondaires défavorable des corticostéroïdes.

La prise en charge médicale et chirurgicale des MII chez les aînés est influencée par des défis uniques. Les changements physiologiques qui se produisent avec l'âge, notamment l'immunosénescence, le déclin de la fonction rénale et la fréquence plus élevée des comorbidités, incluant les cancers et les maladies cardiovasculaires, peuvent altérer le rapport risque/bénéfice de plusieurs traitements médicaux. La polypharmacie est une considération importante. Une étude de cohorte auprès de 190 patients aînés atteints de MII a révélé qu'ils prenaient, en moyenne, neuf médicaments sous ordonnance. Quarante pour cent ont expérimenté une interaction médicamenteuse impliquant un des médicaments qu'ils prennent pour leur MII<sup>15</sup>. Cette découverte souligne l'importance de recevoir tous ses médicaments d'une même pharmacie afin de pouvoir vérifier les interactions. La polypharmacie peut aussi influencer le respect du traitement. Des stratégies comme la simplification du schéma thérapeutique (par ex., 5-ASA à raison d'une prise par jour) et l'utilisation d'emballages pratiques pour les médicaments pourraient atténuer les défis auxquels la population aînée est confrontée.

Le risque d'infections (par ex., pneumonie ou infection urinaire) augmente avec l'âge et soulève des préoccupations relatives au traitement des MII à base d'immunosuppresseurs. Des données provenant d'une étude rétrospective de cohorte multicentres réalisée en Europe suggèrent que les patients âgés qui reçoivent un traitement anti-TNF sont à risque beaucoup plus élevé d'infection grave (11 %) si on les compare aux patients non âgés atteints de MII (2,5 %) et aux patients de contrôle âgés (0,5 %)<sup>16</sup>. La mortalité est aussi plus élevée chez les patients âgés prenant des médicaments anti-TNF, comparée à celle observée chez les utilisateurs de médicaments anti-TNF non aînés et les patients de contrôle aînés

(10 % c. 1 % et 2 % respectivement). Parce que les patients âgés atteints de MII sont faiblement représentés dans les essais cliniques, il existe peu de données sur l'efficacité du traitement anti-TNF chez les gens âgés. Une étude d'observation rétrospective suggère que les aînés sont moins susceptibles de réagir partiellement ou complètement au traitement anti-TNF que les patients non aînés souffrant de MII (61 % c. 83 %) et quatre fois plus susceptibles d'arrêter le traitement anti-TNF<sup>17</sup>. Malgré le risque d'infection, le traitement anti-TNF reste une option thérapeutique importante pour les patients réfractaires à la prise de stéroïdes ou stéroïdodépendants. En revanche, le profil risque/bénéfice moins favorable est une importante considération pour déterminer les options de traitement appropriées. Les traitements biologiques sélectifs de l'intestin, comme le védolizumab, qui comportent un risque d'infection plus faible, pourraient être plus sécuritaires pour les aînés.

La malignité est plus fréquente avec l'âge, ce qui peut aussi avoir des répercussions sur les décisions thérapeutiques<sup>18</sup>. Le risque de syndrome lymphoprolifératif augmente avec l'âge, mais plus particulièrement lorsque la thiopurine est utilisée. Parmi les patients âgés (>65 ans) qui ont continué de prendre des thiopurines, le risque de lymphome était de 5,41 pour 1 000 personnes-années comparativement à 0,37 pour 1 000 personnes-années chez les patients atteints de MII de moins de 50 ans qui prenaient aussi le médicament<sup>19,20</sup>. Donc, le risque absolu plus grand de lymphome chez les aînés associé à la prise de thiopurine est une considération importante.

Il est important de garder en tête que la chirurgie reste une option thérapeutique et que lorsqu'elle est effectuée de façon élective, elle est associée avec une mortalité et une morbidité post-opératoires considérablement plus faibles que lorsqu'elle est effectuée de façon urgente<sup>12</sup>. Une étude de cohorte rétrospective suggère que la colectomie élective pourrait être associée avec un taux de survie supérieur à celui du traitement médical chez les patients de plus de 50 ans atteints de colite ulcéreuse<sup>21</sup>.

## 8.7 Coûts des soins pour les personnes âgées atteintes de MII

Plusieurs études ont identifié les coûts des soins auprès de toute la population atteinte de MII. En revanche, les coûts spécifiques aux MII chez les aînés atteints de MII ou dans les cas de MII se déclarant chez les aînés sont inconnus. Bernstein *et coll.* utilisent des données basées sur la population pour calculer le coût total des soins de tous les Manitobains atteints de MII en 2005. On a découvert pour les personnes âgées de 65 à 79 ans, le coût total moyen des soins de santé était de 5 298 \$ CAD comparativement à 3 537 \$ CA pour le groupe témoin du même âge. La différence moyenne de 1 761 \$ CA est légèrement inférieure à celle de 2 070 \$ CA pour les cas et les groupes témoins au sein de la population générale<sup>22</sup>. En revanche, on ne sait pas si la différence des coûts entre les cas et les groupes témoins est directement liée aux soins des MII. Van der Have *et coll.* étudient les coûts directs et indirects associés aux MII chez les personnes âgées, au sein d'une étude de cohorte multicentres hollandaise. Les coûts directs des soins des MII (convertis en dollars canadiens de 2018 corrigés en fonction de l'inflation) sont estimés à 535 \$ CA par trimestre pour les personnes de plus de 60 ans, comparés à 1 440 \$ par trimestre pour les personnes de moins de 60 ans ( $p < 0,001$ ). Les coûts attribuables aux MII étaient inférieurs chez les personnes de 70 ans et plus, lorsque comparés à ceux attribuables aux personnes de 60 à 69 ans (636 \$ c. 355 \$,  $p < 0,0001$ ). Il n'est pas surprenant de constater que les pertes de productivité étaient beaucoup plus faibles chez les aînés (175 \$ c. 21 \$,  $p < 0,001$ )<sup>23</sup>.

## 8.8 Conclusions

Le système de santé canadien doit se préparer à faire face à un nombre grandissant de patients âgés aux prises avec des MII. Si les profils risque/bénéfice des différentes interventions thérapeutiques peuvent varier au sein de la population âgée, il est important de garder en tête que les objectifs de traitement restent les mêmes et qu'ils devraient viser une rémission complète sans stéroïdes. Les professionnels de la santé spécialisés dans les MII doivent aussi se préparer à travailler en équipes multidisciplinaires, avec d'autres spécialistes, afin d'optimiser la prise en charge des MII dans le contexte d'autres comorbidités.



## Résumé de la partie 8 : Les MII chez les personnes âgées

1. Environ 0,6 % des aînés vivent avec une MII au Canada.
2. En Ontario, la prévalence des MII chez les aînés a augmenté de 5,2 % par année, ce qui dépasse les 3,9 % par année d'augmentation observés chez les personnes non aînées.
3. Environ 15 % des patients atteints de MII obtiennent un diagnostic après l'âge de 65 ans.
4. L'incidence des MII chez les aînés se situe entre 16,5 et 18,9 pour 100 000 personnes au Canada.
5. En Ontario, le diagnostic de colite ulcéreuse chez les aînés était deux fois plus élevé que celui de maladie de Crohn.
6. La présentation clinique des aînés atteints de la maladie de Crohn est unique, avec une probabilité plus grande de présenter une maladie du côlon isolée sans maladie avec fistulisation ou manifestations extra-intestinales, si on la compare à celle des personnes plus jeunes ayant reçu un diagnostic.
7. Les aînés souffrant de MII sont moins susceptibles de visiter leur médecin en externe pour leur MII, si on les compare aux patients plus jeunes souffrant de MII.
8. Parmi les personnes diagnostiquées après 65 ans, le risque sur 10 ans de chirurgie intestinale était de 7 % à 19 % dans les cas de colite ulcéreuse et de 31 % dans les cas de maladie de Crohn.
9. Les aînés qui subissent une résection intestinale dans le cadre de leur MII ont beaucoup plus de complications postopératoires et de mortalité que les patients plus jeunes atteints de MII subissant la chirurgie.
10. L'utilisation d'agents anti-TNF chez les aînés est moindre dans les cas de maladie de Crohn (4,0 %) et de colite ulcéreuse (2,3 %), comparativement à celle chez les personnes plus jeunes atteintes de MII. Toutefois, le taux d'utilisation d'agents biologiques augmente avec le temps.
11. La prise de décision thérapeutique chez les aînés souffrant de MII est complexe en raison de leurs conditions de comorbidité.
12. Les aînés qui utilisent des thiopurines ont un risque plus élevé de lymphome (5,4 pour 1 000 personnes-années), lorsque comparés aux patients atteints de MII âgés de moins de 50 ans (0,37 pour 1 000 personnes-années) exposés aux thiopurines.
13. Les plus récents inhibiteurs de l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  sélectifs de l'intestin peuvent s'avérer un choix plus sécuritaire pour les aînés en raison de leur risque potentiellement plus faible d'infection et de cancer.
14. En raison des multiples comorbidités, les aînés atteints de MII sont aux prises avec la polypharmacie pouvant entraîner des interactions médicamenteuses et un respect moindre du traitement médicamenteux.
15. Les personnes entre 65 et 79 ans atteintes de MII coûtent en moyenne au système de santé 5 298 \$ par année, ce qui est plus que les groupes témoins du même âge.

## Références

1. Benchimol EI, Manuel DG, Guttman A, et al. Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: A population-based cohort study of epidemiology trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(10):1761-1769.
2. Stepaniuk P, Bernstein CN, Targownik LE, et al. Characterization of inflammatory bowel disease in elderly patients: A review of epidemiology, current practices and outcomes of current management strategies. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(6):327-333.
3. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1559-1568.
4. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, et al. Crohn's disease in the elderly: A comparison with young adults. *J Clin Gastroenterol*. 1998;27(2):129-133.
5. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Gut*. 2014;63(3):423-432.
6. Lakatos PL, David G, Pandur T, et al. IBD in the elderly population: Results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008. *J Crohns Colitis*. 2011;5(1):5-13.
7. Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C, et al. Patient-reported outcomes in a French nationwide survey of inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):165-174.
8. Nguyen GC, Sheng L, Benchimol EI. Health care utilization in elderly onset inflammatory bowel disease: A population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(4):777-782.
9. 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):182-9.
10. Targownik LE, Singh H, Nugent Z, et al. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(8):1228-1235.
11. Nguyen GC, Bernstein CN, Benchimol EI. Risk of surgery and mortality in elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(2):218-223.
12. 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.
13. Benchimol EI, Guttman A, Mack DR, et al. Validation of international algorithms to identify adults with inflammatory bowel disease in health administrative data from Ontario, Canada. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(8):887-896.
14. Targownik LE, Nugent Z, Singh H, et al. Prevalence of and outcomes associated with corticosteroid prescription in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(4):622-630.

15. 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.
16. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):30-35.
17. Desai A, Zator ZA, de Silva P, et al. Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(2):309-315.
18. Beaugerie L, Carrat F, Colombel JF, et al. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut*. 2014;63(9):1416-1423.
19. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, 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.
20. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: A prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-1625.
21. Bewtra M, Newcomb CW, Wu Q, et al. Mortality associated with medical therapy versus elective colectomy in ulcerative colitis: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;163(4):262-270.
22. Bernstein CN, Longobardi T, Finlayson G, et al. Direct medical cost of managing IBD patients: A Canadian population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(8):1498-1508.
23. van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNFalpha therapy: Results from the COIN study. *Gut*. 2014;63(1):72-79.

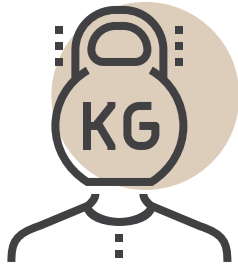


LES MANIFESTATIONS  
EXTRA-INTESTINALES  
DES MII

## Les manifestations extra-intestinales des MII

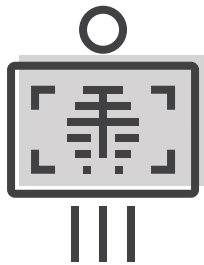
### Points saillants

1. Les manifestations extra-intestinales imposent un lourd fardeau au patient atteint d'une MII.



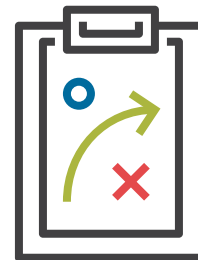
2. La MII s'accompagne souvent d'une maladie inflammatoire auto-immune (MIAI) dont l'activité dépend ou ne dépend pas de l'inflammation intestinale.

3. Le patient atteint d'une MII peut aussi présenter une maladie touchant tous les organes, y compris les os, le sang, le foie et d'autres encore.



4. Le patient atteint d'une MII est à plus haut risque de cancer, notamment le cancer du côlon, en raison de l'inflammation intestinale, de cholangiocarcinome en raison de la cholangite sclérosante primitive, et plus rarement de lymphome en raison du traitement immunosuppresseur.

5. Le meilleur moyen de prévenir de nombreuses manifestations extra-intestinales ou d'en réduire le fardeau consiste à traiter l'inflammation causée par la MII; certaines manifestations inflammatoires extra-intestinales évoluent indépendamment de l'activité de la maladie intestinale.



## Lacunes dans les connaissances et orientations futures

1. La MII s'accompagne souvent de manifestations extra-intestinales. Les travaux de recherche à venir devraient porter sur la fréquence cumulative et les coûts accrus de la vie d'une personne ayant des manifestations extra-intestinales.



2. Les MIAI sont souvent diagnostiquées en même temps qu'une MII. Les travaux de recherche à venir devraient porter sur la pathogenèse commune aux MIAI et aux MII.



3. Il faut des modèles de soins cliniques qui soutiennent les examens exploratoires et la réduction des manifestations extra-intestinales. À titre d'exemple, on ne sait toujours pas quand et comment les patients ambulatoires atteints d'une MII devraient suivre un traitement prophylactique contre la maladie thromboembolique veineuse.

4. Comme les personnes atteintes d'une MII vieillissent, les manifestations extra-intestinales devraient être étudiées comme des comorbidités de l'âge avancé.
5. La prise en charge des MII devrait entre autres s'accompagner d'un dépistage accru des maladies mentales et permettre l'accès à des soins de santé mentale.



## 9.0 Introduction

Certaines manifestations des MII sont extra-intestinales. Certaines sont des maladies immunitaires chroniques touchant certains organes, tandis d'autres touchent d'autres organes et surviennent à une fréquence plus élevée chez les personnes présentant une MII. Le fait que les MII sont associées à un certain nombre de manifestations extra-intestinales, ajoute au fardeau imposé au patient et au système de soins de santé.

## 9.1 Maladies inflammatoires auto-immunes (MAI) habituellement associées aux MII

Une étude de population réalisée à l'aide de la base de données épidémiologiques sur les MII de l'Université du Manitoba (UMMIIED) a révélé que chez 6,2 % des sujets présentant une MII, l'une des six principales MAI extra-intestinales à l'étude avait été observée, alors que plusieurs avaient été observés chez 0,3 % d'entre eux<sup>1</sup>. L'iritis ou l'uvéïte, maladie inflammatoire oculaire chronique ou récidivante, était la manifestation extra-intestinale la plus fréquente de toutes celles à l'étude (2,2 % chez les femmes et 1,1 % chez les hommes). Cette manifestation était la plus fréquente chez les femmes ayant une colite ulcéreuse (3,8 %)<sup>1</sup>.

Dans l'étude réalisée à l'aide de la base de données UMMIIED<sup>1</sup>, la cholangite sclérosante primitive (CSP), qui se caractérise par des sténoses et des dilatations multiples de l'arbre biliaire extrahépatique et intrahépatique, était plus fréquente (3 %) chez les hommes présentant une colite ulcéreuse<sup>1</sup>. Dans une étude rétrospective menée au Danemark auprès de 222 sujets atteints d'une MII et de la CSP (2,7 %), ceux présentant une MII et une CSP avaient principalement une colite ulcéreuse (72 %); la MII avait été diagnostiquée au début de l'âge adulte (âge médian : 23 ans)<sup>2</sup>. Parmi ceux atteints d'une CSP et d'une colite ulcéreuse, 78 % présentaient une pancolite au moment du diagnostic. Parmi ceux atteints d'une CSP et de la maladie de Crohn, 91 % présentaient une atteinte du côlon. Le risque cumulatif de transplantation hépatique sur une période de 25 ans était élevé (53 %). Dans une étude de population réalisée à l'aide de la General Practice Research Database (base de données de recherche fournis par des omnipraticiens sur les soins de premier recours au R.-U.) entre 1998 et 2014, 250 nouveaux cas de CSP ont été dénombrés<sup>3</sup>. Des antécédents de MII étaient observés seulement dans 54 % de ces cas. Le taux de mortalité par 1 000 années-personnes était trois fois plus élevé chez les sujets présentant une CSP par rapport



aux sujets témoins (49,5 contre 16,1; rapport des taux d'incidence : 3,1, IC à 95 % : 2,2-4,2)<sup>3</sup>.

Dans l'étude réalisée à l'aide de la base de données UMMIIED, la fréquence de la spondylarthrite ankylosante (maladie inflammatoire touchant la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques) était plus élevée chez les hommes chez lesquels la fréquence la plus élevée de maladie de Crohn (2,7 %) avait été enregistrée<sup>1</sup>. Chez les sujets atteints d'une MII, la spondylarthrite ankylosante évolue de la même façon que la spondylarthrite ankylosante sporadique, qui est une forme survenant en l'absence d'une MII concomitante. Au bout de 20 ans, 470 des 599 membres toujours vivants de la cohorte Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) (cohorte atteinte d'une maladie inflammatoire de l'intestin provenant du sud-est de la Norvège) (78,5 %) ont subi des tests de dépistage de maladies articulaires<sup>4</sup>. La spondylarthrite ankylosante a été diagnostiquée chez 21 sujets (4,5 %) et la spondylarthrite axiale chez 36 (7,7 %). Les fréquences plus élevées enregistrées dans la cohorte IBSEN pourrait s'expliquer par l'inclusion de certains sujets asymptomatiques, chez qui la maladie avait été diagnostiquée compte tenu des résultats des tests de dépistage.

Dans une méta-analyse de 71 études sur la prévalence de la sacro-iliite, la spondylarthrite ankylosante et l'arthrite, la prévalence combinée de la sacro-iliite était de 10 %, celle de la spondylarthrite ankylosante était de 3 % et celle de l'arthrite était de 13 %.<sup>5</sup> La région géographique, l'établissement et l'utilisation de divers critères ont contribué à la grande hétérogénéité des résultats. Par ailleurs, dans le compte rendu de l'étude réalisée à l'aide de la base de données UMMIIED, l'arthralgie était observée chez 25 % des sujets

ayant une MII alors que l'arthrite inflammatoire manifeste était observée dans une proportion de beaucoup inférieure à 25 %.

Dans l'étude UMMIIED<sup>1</sup>, *Pyoderma gangrenosum*, maladie causant des ulcères cutanés profonds, habituellement sur les jambes et aussi à d'autres régions corporelles et autour d'une stomie, était plus fréquent chez les sujets atteints de la maladie de Crohn (1,2 %), sans égard au sexe.

L'érythème noueux, une forme de panniculite touchant très souvent les régions pré-tibiales bilatéralement, se manifeste d'habitude par des nodules sous-cutanés rouges, sensibles à la palpation. Contrairement aux autres maladies présentées précédemment qui, en fait, peuvent survenir indépendamment d'une MII<sup>6</sup>, l'érythème noueux apparaît assez souvent en même temps que la maladie luminale. Le compte rendu de l'étude UMMIIED indique que l'érythème noueux s'observait aussi dans la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, à une fréquence accrue chez les femmes (1,9 %)<sup>1</sup>. Certaines manifestations cutanées présentent le même modèle d'inflammation que celui du granulome à la biopsie : lésions anopérianales ou maladie de Crohn métastatique (se manifestant par des abcès, des fistules ou des lésions apparentées à celles de l'hydradénite suppurative)<sup>7</sup>.

L'arthrite, l'iritis, la spondylarthrite ankylosante, *pyoderma gangrenosum* et l'érythème noueux sont toutes des maladies sensibles aux corticostéroïdes et possiblement aux anticorps de nécrose tumorale (anti-TNF)<sup>8</sup>. Par conséquent, la prise en charge de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse, en contexte de l'une de ces MIAI, peut faire intervenir un anti-TNF de façon à permettre le traitement de la MII et de la MIAI simultanément.

## 9.2 Autres maladies inflammatoires auto-immunes (MIAI) et MII

Dans une autre étude UMMIIED, d'autres manifestations extra-intestinales moins fréquentes ont été signalées chez des sujets atteints d'une MII<sup>9</sup>. La prévalence de l'asthme était de 7,9 % dans la colite ulcéreuse et de 7,1 % dans la maladie de Crohn, ce qui se traduit par un rapport de prévalence (RP) plus élevé que celui enregistré dans la population générale pour la colite ulcéreuse (RP = 1,66, IC à 95 % : 1,46-1,88) et la maladie de Crohn (RP = 1,43, IC à 95 % : 1,26-1,62). Le risque d'asthme a été corroboré dans des cohortes de sujets du Québec et de l'Alberta<sup>10,11</sup>. La deuxième maladie pulmonaire fréquente dans la MII est peut-être la maladie pulmonaire d'origine médicamenteuse<sup>12</sup>.

Les personnes présentant une MII sont plus exposées au psoriasis que la population générale<sup>9</sup>. La prévalence était de 1,7 % autant chez les sujets atteints de la colite ulcéreuse que ceux atteints de la maladie de Crohn, le RP étant de 1,65 (IC à 95 % : 1,27-2,15) dans la colite ulcéreuse et de 1,59 (IC à 95 % : 1,24-2,05) dans la maladie de Crohn. Le risque de psoriasis est plus élevé chez les personnes atteintes d'une MII et le traitement par un anti-TNF peut s'avérer très efficace dans le psoriasis. Il n'en reste pas moins que le traitement par un anti-TNF peut être une cause de psoriasis<sup>13</sup>. Un anticorps monoclonal dirigé contre les interleukines 12 et 23, comme l'ustekinab, s'est avéré efficace dans le traitement de la maladie de Crohn et du psoriasis. Cet agent pourrait donc être la meilleure option thérapeutique lorsque ces maladies sont concomitantes.

La prévalence de la sclérose en plaques, qui est une MIAI déclenchée par un dysfonctionnement des lymphocytes T et se caractérisant par une démyélinisation et une détérioration du système nerveux, était élevée dans la colite ulcéreuse (prévalence = 0,54 %, RR = 1,9, IC à 95 % : 1,19-3,03),

mais ne l'était pas dans la maladie de Crohn<sup>9</sup>. Bien que la sclérose en plaques puisse être plus fréquente chez les sujets atteints de la colite ulcéreuse, les syndromes démyélinisants, dont la sclérose en plaques, sont rarement causés par un traitement par un anti-TNF<sup>14</sup>.

Dans une étude réalisée à l'aide de la base de données UMMIIED, le risque de maladie rénale chronique était plus élevé chez les sujets atteints de la colite ulcéreuse, la prévalence étant de 0,39 % et le RP de 2,46 (IC à 95 % : 1,40-4,35), mais il n'était pas plus élevé chez les sujets atteints de la maladie de Crohn<sup>9</sup>. L'utilisation de données administrative permet difficilement de distinguer le type de maladie rénale chronique (c'est-à-dire de savoir si celle-ci est auto-immune ou d'origine médicamenteuse). L'acide 5-aminosalicyclique fait partie des agents souvent utilisés dans la colite ulcéreuse; les cas signalés de néphrite tubulo-interstitielle causée par cet agent étaient rares<sup>15</sup>.

En ce qui concerne la MII, par rapport à la population générale, autant chez les hommes que chez les femmes, on observe un rapport de prévalences plus élevé pour l'asthme, le psoriasis et la maladie rénale chronique, alors que chez les hommes, on observe un rapport de prévalences plus élevé pour la sclérose en plaques<sup>9</sup>.

## 9.3 Maladie artérielle et MII

Dans une étude réalisée à l'aide de la base de données UMMIIED, le risque de maladie coronarienne était élevé, le rapport des incidences (RI) étant de 1,26 (IC à 95 % : 1,11-1,44) autant chez les hommes que chez les femmes atteints de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse<sup>16</sup>. Des chercheurs de l'Université de Miami ont entrepris une étude longitudinale de cohorte échelonnée sur quatre ans auprès de 356 sujets atteints d'une MII et de sujets témoins<sup>17</sup>. Le risque relatif (RR) non ajusté de maladie coronarienne dans le groupe MII était de 2,85 (IC à 95 % : 1,82-4,46). Malgré le risque accru, les sujets atteints d'une MII présentent beaucoup moins les facteurs de risque classiques de maladie coronarienne (hypertension, diabète, dyslipidémie et obésité;  $p < 0,01$  pour tous). Après l'ajustement de ces facteurs, le RR de maladie coronarienne entre les groupes était de 4,08 (IC à 95 % : 2,49-6,70).

Dans une étude espagnole de grande envergure à laquelle ont participé 991 546 sujets, le risque de maladie cardiovasculaire était élevé chez un certain nombre de sujets atteints d'une MIAI : de façon particulière, chez les sujets atteints d'une MII, le risque relatif (RR) était de 1,18 (IC à 95 % : 1,06 à 1,32), ce qui est comparable à celui évalué dans l'étude réalisée à l'aide de base de données UMMIIED<sup>18</sup>.

Au Manitoba, seule la maladie de Crohn a été associée à un risque accru de maladie vasculaire cérébrale (RTI, 1,32; IC à 95 % : 1,05-1,66)<sup>16</sup>. Ce risque accru pourrait s'expliquer en partie par le fait que la personne atteinte de la maladie de Crohn est susceptible de fumer. La raison du risque élevé de maladie coronarienne chez le sujet atteint de la colite ulcéreuse est moins évidente.

Dans une méta-analyse de huit études, la MII était associée à une hausse modeste du risque de maladie vasculaire cérébrale (RR = 1,29; IC à 95 % : 1,16-1,43). La maladie de Crohn (RR = 1,32; IC à 95 % : 1,13-1,56) et la colite ulcéreuse (RR = 1,18; IC à 95 % : 1,06-1,31) étaient toutes deux associées à un risque élevé de maladie vasculaire cérébrale<sup>19</sup>. Ce risque était plus élevé chez les femmes (RR = 1,49; IC à 95 % : 1,24-1,79) que chez les hommes (RR = 1,22; IC à 95 % : 1,12-1,32).

Dans une autre méta-analyse de six études, la MII était associée à une hausse modeste du risque de maladie coronarienne (rapport de cotes (RC) : 1,19; IC à 95 % : 1,08-1,31), à la fois chez les patients atteints de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse<sup>20</sup>. Cette augmentation du risque était surtout observée chez les femmes (quatre études; RC : 1,26; IC à 95 % : 1,18-1,35), alors qu'elle n'était pas importante chez les hommes<sup>20</sup>. Les résultats d'une méta-analyse de cinq études montrent une légère hausse du risque de maladie vasculaire cérébrale (RC : 1,18; IC à 95 % : 1,09-1,27) plus particulièrement chez les femmes (RR : 1,28; IC à 95 % : 1,17-1,41) que chez les hommes (RC : 1,11; IC à 95 % : 0,98-1,25)<sup>20</sup>. Ce risque accru est observé chez les sujets atteints de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse. Une vaste majorité de données probantes indique un risque accru de maladie vasculaire pouvant menacer la vie chez le sujet atteint d'une MII, ce qui ajoute au fardeau imposé par la maladie. Par ailleurs, pour ne pas les minimiser, le clinicien doit faire preuve de prudence en évaluant les facteurs de risque classiques de maladie vasculaire chez une personne atteinte d'une MII.

## 9.4 Thrombo-embolie veineuse

Les premières données sur l'incidence de la thrombo-embolie veineuse (TEV) chez des patients atteints d'une MII sont tirées de la base de données UMMIIED<sup>21</sup>. Chez les sujets atteints de la maladie de Crohn, l'incidence de la TEVP était 31,4 années-personnes sur 10 000, et l'incidence d'embolie pulmonaire (EP) de 10,3 années-personnes sur 10 000. Chez les sujets atteints de la colite ulcéreuse, les taux d'incidence étaient de 30 années-personnes sur 10 000 pour la TEVP et de 19,8 années-personnes sur 10 000 pour l'EP. Le rapport de taux d'incidence (RTI) était de 4,7 (IC à 95 % : 3,5-6,3) pour la TEVP et de 2,9 (1,8-4,7) pour l'EP dans la maladie de Crohn, et de 2,8 (2,1-3,7) pour la TEVP et de 3,6 (2,5-5,2) pour l'EP dans la colite ulcéreuse. On n'a observé aucune différence entre les sexes pour ce qui est du RTI. Les taux de TEVP et d'EP les plus élevés ont été enregistrés chez les patients de plus de 60 ans. Cependant, les RTI les plus élevés pour ces événements ont été enregistrés chez les patients de moins de 40 ans; en d'autres termes, les jeunes adultes ayant une MII présentent un risque encore plus élevé de TEVP et d'EP que leurs homologues qui n'ont pas de MII. Ces données traduisent un taux de TEVP ou d'EP de une année-personne sur 200.

Dans une étude multicentrique menée en Autriche auprès de 116 sujets présentant une MII et ayant des antécédents de TEV, 86 incidents n'avaient pas été provoqués<sup>22</sup>. Le risque de récurrence cinq ans après l'interruption de l'anticoagulothérapie était plus élevé chez les sujets présentant une MII que chez ceux qui n'en présentaient pas (33,4 %; IC à 95 % : 21,8-45,0 contre 21,7 %; IC à 95 % : 18,8-24,6;  $p = 0,01$ ). Après rajustement en fonction des facteurs confondants possibles, on a observé que la MII était un facteur de risque de récurrence indépendant (RR = 2,5; IC à 95 % : 1,4-4,2). Dans une autre étude menée auprès du

groupe de l'étude autrichienne, le taux d'incidence de toutes les TEV était de 6,3 années-personnes sur 1 000, ce qui n'était pas différent du taux enregistré dans l'étude UMMIIED précédente<sup>23</sup>. Aucune différence n'a été observée entre les sujets présentant une TEV en ce qui a trait au sexe, à la MII sous-jacente ou à la durée de la maladie. La plupart des TEV (77,1 %) n'avaient pas été provoqués; la plupart (77,7 %) étaient survenues chez des sujets en clinique externe et dans la plupart des cas (60,9 %), chez des patients ayant une maladie active.

Dans une étude rétrospective canadienne menée dans quatre établissements, les sujets admis à l'hôpital ayant été orientés par un médecin étaient plus susceptibles de recevoir un traitement prophylactique contre la TEV (84 % c. 74 %,  $p = 0,016$ ) que ceux orientés par un gastro-entérologue<sup>24</sup>. Il convient de noter que la fréquence de la TVE était comparable entre les sujets ayant reçu un traitement prophylactique contre le TVE et ceux qui n'en avaient pas reçu (2,2 pour 1 000 jours d'hospitalisation)<sup>24</sup>. Au total, 14 TEV sont survenues; 79 % des sujets avaient reçu un traitement prophylactique tandis que 36 % seulement en avaient suivi un au cours de 24 heures suivant leur admission<sup>24</sup>.

On sait que le risque de TEV est accru chez les patients hospitalisés. Voilà pourquoi à l'heure actuelle, la plupart des établissements instaurent un traitement prophylactique contre la TEV chez les patients hospitalisés présentant une MII. Comme de nombreuses TEV surviennent chez des patients ambulants présentant une MII, il faudrait établir des lignes directrices relatives à l'instauration de la prophylaxie contre la TEV lorsque le patient atteint d'une MII présente la forme aiguë ou chronique de la maladie.

## 9.5 Ostéoporose et fractures dues à l'ostéoporose dans la MII

L'ostéoporose augmente le risque des fractures qui sont associées à une morbidité importante, notamment les fractures proximales du fémur (hanche), les fractures vertébrales et les fractures du poignet, et même le risque de mortalité (reliée aux fractures de la hanche)<sup>25-27</sup>. Une étude effectuée à l'aide de la base de données UMMIIED révèle que le risque de fracture était 40 % plus élevé chez les sujets présentant une MII que chez des sujets témoins du même âge et du même sexe ne présentant pas de MII; ce risque est estimé à 40,8 années-personnes sur 10 000 pour les sujets atteints d'une MII âgés de moins de 40 ans, et de 107 années-personnes sur 10 000 pour les sujets atteints d'une MII, entre 40 et 59 ans<sup>28</sup>. En d'autres termes, le risque de fracture est d'environ une année-personne sur 100. On s'attend à une hausse du nombre de personnes âgées présentant une MII au cours de la prochaine décennie, ce qui est compatible avec les tendances générales observées dans la population et avec l'effet cumulatif sur la prévalence (voir la partie 3), et accroît encore plus les taux de fractures reliées à l'ostéoporose chez les patients atteints d'une MII<sup>29,30</sup>.

Le défaut d'atteindre le pic de masse osseuse durant la jeunesse et une perte accélérée de la masse osseuse durant l'âge adulte sont associées à un risque accru de fractures plus tard dans la vie<sup>31</sup>. Les adolescents ayant une MII, beaucoup d'inflammation et (ou) nécessitant des doses élevées de corticostéroïdes pourraient donc présenter une diminution de la densité minérale osseuse qui risque d'augmenter le risque de fractures à mesure qu'ils vieillissent<sup>32</sup>. L'administration d'un traitement plus intense de l'inflammation au cours des premiers stades de la maladie et l'utilisation plus répandue d'agents qui peuvent mener à un sevrage de stéroïdes peuvent aider à réduire le risque de maladie osseuse

dans la MII<sup>33,34</sup>. Cependant, le traitement par un corticostéroïde ne constitue pas l'unique facteur de risque d'ostéoporose, notamment chez la personne présentant une MII. Par conséquent, toute personne ayant une MII chronique active devrait subir un test d'évaluation de la densité minérale osseuse<sup>35</sup>.

## 9.6 Infection par *Clostridium difficile*

En Alberta, le risque d'infection par la bactérie *C. difficile* au cours des cinq années suivant le diagnostic de la colite ulcéreuse s'élevait à 3,4 % (IC à 95 % : 2,5-4,6 %)³⁶. Le risque de colectomie était plus élevé chez les sujets atteints de la colite ulcéreuse et infectés par *C. difficile* (risque de sous-répartition (RsR) = 2,36; IC à 95 % : 1,47-3,80). *C. difficile* a haussé le risque de complications post-opératoires (RC = 4,84; IC à 95 % : 1,28-18,35), et a été associé à la mortalité (RsR = 2,56 fois; IC à 95 %, 1,28-5,10). Dans une étude visant à comparer les résultats de tests de dépistage de *C. difficile* aux valeurs enregistrées dans une base de données administratives pour le dépistage de *C. difficile*, on a signalé le manque de spécificité des diagnostics établis à l'aide des données administratives. Après avoir relié les données provinciales du Manitoba sur les infections par *C. difficile* aux données de la base UMMIIEED, les investigateurs ont signalé que chez les sujets présentant une MII, le risque d'infection par la bactérie *C. difficile* était presque cinq fois supérieur à celui enregistré chez les sujets n'ayant pas de MII³⁷. Aucune différence n'a été observée entre les personnes ayant une colite ulcéreuse et celles atteintes de la maladie de Crohn. Chez celles atteintes d'une MII, le traitement par un corticostéroïde, l'infliximab ou l'adalimumab, le métronidazole, les hospitalisations, un nombre accru de consultations dans les services de soins ambulatoires, la réduction de la durée de la MII et les comorbidités élevées ont été associés à un risque accru d'infections par *C. difficile* infections. Bien que les infections par *C. difficile* augmentent la mortalité, que le sujet présente une MII ou non, le tiers des décès à la suite d'une infection par la bactérie *C. difficile* a été enregistré chez des sujets présentant une MII. Cette étude n'a révélé aucune élévation du taux d'infections par *C. difficile* avec le temps.

Dans une étude menée par l'Université de Pittsburgh, durant l'année de l'infection par la bactérie *C. difficile*, l'infection a été fortement associée aux corticothérapies et aux antibiothérapies à fortes doses et à une majoration de l'activité de la maladie, à une détérioration de la qualité de vie et à l'utilisation accrue des services de soins de santé (pour tous  $p < 0,01$ )³⁸. L'année suivant l'infection par la bactérie *C. difficile*, les patients ont continué à prendre un antibiotique ciblant l'infection ( $p < 0,001$ ) en association avec un autre antibiotique ( $p = 0,02$ ). On a enregistré une hausse du nombre des visites médicales ( $p = 0,02$ ), une hausse du nombre des consultations par téléphone ( $p = 0,001$ ) et une hausse des dépenses de soins de santé ( $p = 0,001$ ).

Dans une étude de cohorte rétrospective, multicentrique, menée auprès de patients ayant été admis entre 2011 et 2013 dans des établissements de soins tertiaires de Toronto, de Montréal, d'Ottawa et de Vancouver, il y avait moins de chances que les patients atteints d'une MII, ayant été admis au service de la chirurgie, aient subi un test de dépistage de *C. difficile* (41 % contre 88 %,  $p < 0,0001$ )²⁴.

Une étude réalisée en 2011 visant à évaluer le Nationwide Inpatient Sample des États-Unis (groupe de bases de données) pour identifier des sujets de  $\geq 18$  ans qui, à leur sortie de l'hôpital, étaient réputés pour être atteints de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse, 4 % des sujets présentaient une infection par la bactérie *C. difficile*³⁹. Une TEV était survenue chez 6 % des membres du groupe ayant une infection à *C. difficile* et chez 3 % des membres du groupe qui n'en avaient pas ( $p < 0,001$ ). Lorsqu'on a effectué une analyse multivariable après appariement par scores de propension, l'infection par la bactérie

## 9.7 Santé mentale

*C. difficile* a été fortement associée à une TEV (RC ajusté : 1,7; IC à 95 % : 1,4-2,2;  $p < 0,001$ ). On a observé un risque accru de maladie de Crohn et de colite ulcéreuse avec une infection par la bactérie *C. difficile* concomitante<sup>39</sup>.

Il est important de reconnaître les signes des infections par *C. difficile* même si leurs taux ne sont pas à la hausse. Les cliniciens doivent faire preuve de prudence en évaluant ces infections chez des patients atteints d'une MII et ayant une poussée de diarrhée. On ne sait pas trop s'il faut interrompre le traitement immunomodulateur lorsque l'infection par la bactérie *C. difficile* est diagnostiquée; à l'heure actuelle, la plupart des cliniciens préconisent la poursuite du traitement immunomodulateur pendant une infection par la bactérie *C. difficile* (observation personnelle).

Les troubles dépressifs et anxieux sont au moins deux fois plus fréquents chez les sujets atteints d'une MII<sup>40-42</sup>. Ces troubles peuvent survenir plusieurs années avant l'apparition d'une MII<sup>42,43</sup>. Par conséquent, le lien entre les troubles dépressifs et anxieux et le MII ne semblerait pas s'apparenter uniquement à une réaction secondaire à la présence d'une maladie chronique. Cependant, des Ontariennes atteintes d'une MII qui sont devenues enceintes étaient plus susceptibles d'avoir des troubles de l'humeur dans le postpartum que les femmes n'étant pas atteintes d'une MII<sup>44</sup>. De façon plus précise, les femmes atteintes de la maladie de Crohn étaient trois fois plus susceptibles de consulter un médecin pour un trouble relié à la toxicomanie durant le postpartum que les femmes n'étant pas atteintes d'une MII.

La raison biologique de l'existence d'un lien entre les troubles psychiatriques et la MII n'est ni bien connu ni bien étudié. La fatigue est l'un des points communs les plus fréquents, mais ce point est mal élucidé; les symptômes de la MII peuvent aussi, en partie, traduire des troubles cérébraux<sup>45</sup>. La fatigue est aussi une manifestation de la dépression; elle a un impact sur l'emploi, le fonctionnement social et la qualité de vie.



## 9.8 Cancer

Dans une étude de cohorte longitudinale menée dans une population du Manitoba, au cours de laquelle environ 600 personnes ont répondu à des sondages tous les 3 mois pendant une année, une forte perception de stress a été associée à une poussée de MII accompagnée de symptômes<sup>46</sup>. Dans une autre étude menée avec le concours de ce groupe, 485 sujets présentant une MII, ayant répondu à des sondages tous les trois mois pendant un an et fourni des échantillons de selles pour la recherche de calprotectine fécale, une forte perception de stress a été associée à une poussée de symptômes. Cependant, on n'a observé qu'un faible lien entre les symptômes et la colite ulcéreuse et l'existence d'aucun lien entre les symptômes et la maladie de Crohn<sup>47</sup>.

La maîtrise du stress, de la dépression et de l'anxiété est importante pour favoriser l'obtention de résultats positifs, réduire la non-observance aux traitements pharmacologiques et accroître la qualité de vie.

Le cancer colorectal (CCR) est la deuxième cause de mortalité due au cancer dans la population générale<sup>48</sup>. Le côlon est le principal siège de la MII; le CCR a toujours suscité une attention particulière dans la MII. Les résultats regroupés d'études menées auprès de la population semble indiquer que le degré de risque de CCR chez les sujets ayant une MII diminue avec le temps<sup>49</sup>. De la même façon, une étude de Soderlund et coll. révèle une réduction de la mortalité due au CCR avec le temps dans des cohortes successives de sujets suédois atteints d'une MII entre 1960 et 2004<sup>50</sup>.

Des données sur une population du Manitoba révèlent une incidence de CCR (RR = 1,95; IC à 95 % : 1,65-2,30) et une mortalité due au CCR (RR = 2,15; IC à 95 % : 1,60-2,89) deux fois plus élevée chez les sujets présentant une MII par rapport aux autres n'ayant pas eu de MII entre 1987 et 2012<sup>51</sup>. Une analyse stratifiée n'indique aucune diminution du RR de mortalité due au CCR au cours des années ultérieures. De la même façon, une étude récente menée en Caroline du Nord fait état de taux d'incidence de CCR stables chez les sujets présentant une MII, l'incidence étant 1,6 fois supérieure que celle enregistrée dans la population générale<sup>52</sup>. Dans ce même groupe, le taux standardisé de mortalité pour le CCR chez les sujets atteints de la maladie de Crohn était de 2,3 (IC à 95 % : 1,6-3,0) et pour le CCR chez les sujets atteints de colite ulcéreuse de 2,0 (IC à 95 % : 1,3-2,7), chez les sujets ayant présenté une MII entre 1998 et 2008. Par ailleurs, une étude récente menée au Danemark révèle que chez les patients ayant une MII, une hausse de l'incidence de CCR n'était plus observée<sup>53</sup>; mais des taux de colectomie considérablement plus élevés enregistrés chez des patients danois atteints d'une MII par rapport à ceux enregistrés dans d'autres régions pourraient avoir influencé les résultats<sup>54</sup>.



## 9.9 Maladie grave

Une méta-analyse de huit études de population ne révèle aucune hausse du risque global de cancer extra-intestinal chez les sujets ayant une MII<sup>55</sup>. Par contre, ces données avaient été obtenues à une époque où l'administration d'agents immunomodulateurs et biologiques n'était pas fréquente; on a signalé dernièrement que ces agents augmentaient le risque de lymphome non hodgkinien (azathioprine/6MP) de même que celui du cancer de la peau non mélanome (thiopurines et anti-TNF) et du cancer de la peau mélanome (anti-TNF) chez les sujets ayant une MII<sup>56,57</sup>. On observe que le lymphome a tendance à toucher surtout les hommes, de toutes les catégories d'âge, surtout lorsqu'il est diagnostiqué chez des patients traités par des agents immunomodulateurs et biologiques. Alors que le taux d'incidence le plus élevé de lymphome chez les sujets ayant une MII est enregistré chez les hommes âgés, comme c'est le cas dans la population générale, le RTI le plus élevé est enregistré chez les jeunes hommes adultes. Une étude plus récente réalisée à l'aide de bases de données danoises révèle un taux standardisé d'incidence de 1,3 (IC à 95 % : de 1,2-1,4) pour la maladie de Crohn et de 1,1 (IC à 95 % : 1,0-1,1) pour la colite ulcéreuse associée aux cancers extra-intestinaux<sup>58</sup>.

Une étude utilisant la banque de données UMMIIEED a montré que le risque d'admission dans une unité de soins intensifs (USI) était plus élevé chez les patients ayant une MII que chez les sujets témoins (RR = 1,79; IC à 95 % : 1,58-2,02).<sup>59</sup> Le risque d'admission dans USI était plus élevé pour les patients ayant la maladie de Crohn (RR = 2,31; IC à 95 % : 1,95-2,75) que ceux ayant la colite ulcéreuse (RR = 1,37; IC à 95 % : 1,13-1,65). Entre 2000 et 2010, les taux annuels d'admission dans une USI, selon l'âge et le sexe, dans la cohorte de sujets ayant une MII ont varié entre 0,55 et 1,12 %. Par rapport aux sujets témoins admis dans des USI, un an après l'admission dans les USI, la mortalité était 32 % plus élevée chez les patients ayant une MII.

Dans cette étude, les investigateurs ont mesuré des prédicteurs d'admission dans une USI et d'utilisation de soins de santé après admission dans USI<sup>60</sup>. Parmi les facteurs de risque d'admission dans une USI un an avant l'admission, citons le traitement cumulatif par un corticostéroïde (RTI : 1,006 par 100 mg de prednisone; IC à 95 % : 1,004-1,008) et une chirurgie reliée à une MII (RTI : 2,79; IC à 95 % : 1,99-3,92). Le traitement par un immunomodulateur au cours d'une année, ou la chirurgie nécessitée par une MII au cours de l'année précédente n'ont pas été associés à l'admission dans une USI. Chez les sujets ayant pris un corticostéroïde et un immunomodulateur durant l'année précédant leur admission dans une USI, le traitement par un immunomodulateur a été relié à une réduction de 30% du risque d'admission dans une USI (RTI : 0,70; IC à 95 % : 0,50-0,97). Chez les sujets ayant une MII et survécu après leur admission dans une USI, la fréquence d'utilisation des services de santé étaient plus élevée au cours de l'année suivant leur congé que celle des sujets témoins. Par conséquent, on a conclu que la corticothérapie et la chirurgie au cours de l'année sont reliées à l'admission dans une USI alors que le traitement par un immunomodulateur ne l'est pas.

## 9.10 Conclusions

Les manifestations extra-intestinales imposent un lourd fardeau aux patients ayant une MII. N'importe quel organe peut être touché. Les manifestations les plus fréquentes et les plus compliquées sont d'autres MIAI chroniques. Certaines surviennent pendant une MII active, comme par exemple l'érythème noueux et la polyarthrite périphérique. D'autres MIAI, comme la spondylarthrite ankylosante et la cholangite sclérosante primitive, évoluent indépendamment de l'activité de la maladie intestinale, c'est-à-dire qu'elles progressent même si la MII est en rémission. Des études récentes ont permis d'en apprendre plus sur les MIAI en prouvant l'existence de liens entre les MII et les MIAI, comme l'asthme et la sclérose en plaques. Par ailleurs, les sujets ayant des MII sont plus exposés à des complications touchant d'autres organes, à partir de l'ostéoporose jusqu'à la thrombo-embolie veineuse en passant par la maladie cardiovasculaire. Par ailleurs, les sujets ayant une MII sont plus à risque de cancer, dont le cancer du côlon qui est probablement causé par l'inflammation du côlon, au cholangiocarcinome qui est causé par la cholangite sclérosante primitive, au lymphome qui est souvent attribuable à l'immunosuppression. Par conséquent, les patients et les fournisseurs de soins doivent faire preuve de prudence en surveillant les manifestations extra-intestinales et les complications d'une MII. Pour terminer, le moyen le plus efficace de prévenir ou de réduire le fardeau de la plupart des manifestations extra-intestinales consiste à traiter l'inflammation sous-jacente à la MII.

## Résumé de la partie 9 : Manifestations extra-intestinales

1. Les manifestations extra-intestinales sont fréquentes dans la MII. Certaines peuvent être évitées par un traitement de l'inflammation intestinale; d'autres nécessitent un traitement particulier parce qu'elles sont indépendantes de l'inflammation intestinale sous-jacente.
2. D'autres maladies inflammatoires et auto-immunes (MIAI) peuvent accompagner la MII.
3. L'évolution de certaines MIAI est indépendante de celle de l'inflammation intestinale dans la MII, comme la spondylarthrite ankylosante, l'iritis et la cholangite sclérosante primitive.
4. Parmi les MIAI dont l'évolution est souvent semblable à celle de l'inflammation intestinale dans la MII, citons l'érythème noueux et la polyarthrite périphérique.
5. Certaines MIAI, comme la sclérose en plaques et le psoriasis, sont associées aux MII. Ces maladies peuvent cependant être des complications du traitement de la MII.
6. Le patient atteint d'une MII est plus à risque de la thrombo-embolie veineuse dont la fréquence est d'une année-personne sur 200.
7. L'administration d'un traitement prophylactique au patient admis à l'hôpital en raison d'une MII permet de réduire le risque de maladie thrombo-embolique veineuse.
8. Le patient atteint d'une MII est aussi exposé à un risque accru de maladie vasculaire artérielle comme une maladie coronarienne ou une maladie vasculaire cérébrale.

9. L'ostéoporose est plus fréquente chez le patient atteint d'une MII; elle accroît de 40 % le risque de fractures. Les corticostéroïdes font augmenter le risque d'ostéoporose; mais le patient atteint d'une MII peut aussi développer une maladie métabolique osseuse qui n'a rien à voir avec le traitement par un corticostéroïde.
10. Par rapport à des sujets témoins choisis dans la collectivité, le patient atteint d'une MII est plus à risque d'infections par *Clostridium difficile* et souvent même sans n'avoir jamais pris d'antibiotiques.
11. La santé mentale est importante dans les MII. La dépression nerveuse peut apparaître plusieurs années avant le diagnostic d'une MII et son risque peut s'accroître après le diagnostic. Un stress élevé peut exacerber les symptômes de la MII, mais n'aggrave pas nécessairement l'inflammation intestinale.
12. La fatigue est un symptôme fréquent de la MII et ne s'explique pas toujours par la dépression nerveuse, une maladie inflammatoire active ou un autre facteur manifeste.
13. Le risque de cancer colorectal est deux fois plus élevé chez la personne atteinte de la maladie de Crohn ou d'une colite ulcéreuse, et dix fois plus élevé chez la personne atteinte d'une cholangite sclérosante primitive accompagnée d'une colite.
14. La cholangite sclérosante primitive évolue indépendamment de la MII; elle peut progresser vers une cirrhose, nécessiter une transplantation de foie ou mener à la mort. Le patient présentant une MII et cholangite sclérosante primitive est plus à risque de développer un cholangiocarcinome, qui souvent est fatal.
15. Le risque de lymphome pourrait être plus élevé chez l'homme âgé atteint de la maladie de Crohn et le patient traité par une thiopurine ou un anti-TNF.
16. Le risque d'admission dans un service de soins intensifs est pratiquement deux fois plus élevé chez les patients atteints de MII et plus élevé chez les personnes aux prises avec la maladie de Crohn, comparativement aux personnes qui souffrent d'une colite ulcéreuse. Les facteurs de risques d'une admission dans un service de soins intensifs à partir de l'année précédant l'admission comprenaient l'utilisation cumulative d'un corticostéroïde et d'une chirurgie associée à la MII.

## Références

1. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1116-1122.
2. Sorensen JO, Nielsen OH, Andersson M, et al. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977-2011. *Liver Int*. 2018;38(3):532-541.
3. Liang HF, Manne S, Shick J, et al. Incidence, prevalence, and natural history of primary sclerosing cholangitis in the United Kingdom. *Medicine*. 2017;96(24).
4. Ossum AM, Palm O, Lunder AK, et al. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis in patients with long-term inflammatory bowel disease: Results from 20 years of follow-up in the IBSen study. *J Crohns Colitis*. 2018;12(1):96-104.
5. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, et al. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):631-642.
6. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-1992.
7. Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, et al. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: Pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(1):213-227.
8. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gomez-Ulloa D, et al. Systematic review of tumor necrosis factor antagonists in extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(1):25-36.
9. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129(3):827-836.
10. Brassard P, Vutcovici M, Ernst P, et al. Increased incidence of inflammatory bowel disease in Quebec residents with airway diseases. *Eur Respir J*. 2015;45(4):962-968.
11. Kuenzig ME, Barnabe C, Seow CH, et al. Asthma is associated with subsequent development of inflammatory bowel disease: A population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(9):1405-1412.
12. Basseri B, Enayati P, Marchevsky A, et al. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease: Case presentations and review. *J Crohns Colitis*. 2010;4(4):390-397.
13. Hellstrom AE, Farkkila M, Kolho KL. Infliximab-induced skin manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(5):563-571.
14. Singh S, Kumar N, Loftus EV, et al. Neurologic complications in patients with inflammatory bowel disease: Increasing relevance in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(4):864-872.

15. Corica D, Romano C. Renal involvement in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):226-235.
16. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(1):41-45.
17. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):741-747.
18. Baena-Diez JM, Garcia-Gil M, Comas-Cufi M, et al. Association between chronic immune-mediated inflammatory diseases and cardiovascular risk. *Heart*. 2018;104(2):119-126.
19. Xiao ZL, Pei ZM, Yuan M, et al. Risk of stroke in patients with inflammatory bowel disease: A systematic Review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(12):2774-2780.
20. Singh S, Singh H, Loftus EV, 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(3):382-393.
21. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2001;85(3):430-434.
22. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*. 2010;139(3):779-787.
23. Papay P, Miehsler W, Tilg H, et al. Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(9):723-729.
24. Nguyen GC, Murthy SK, Bressler B, et al. Quality of care and outcomes among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(5):695-701.
25. Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, et al. Meta-analysis: Excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med*. 2010;152(6):380-390.
26. Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ, et al. Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: Risk factors and risk-adjusted hospital outcomes. *JAMA*. 2001;285(21):2736-2742.
27. Morin S, Lix LM, Azimae M, et al. Mortality rates after incident nontraumatic fractures in older men and women. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2439-2448.
28. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, et al. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2000;133(10):795-799.
29. Lakatos PL, David G, Pandur T, et al. IBD in the elderly population: Results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008. *J Crohns Colitis*. 2011;5(1):5-13.

30. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.
31. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, et al. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ*. 1991;303(6808):961-964.
32. Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD. Risk factors and management of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(2):168-174.
33. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):463-468.
34. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): A cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10006):1825-1834.
35. Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, et al. The association between corticosteroid use and development of fractures among IBD patients in a population-based database. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(8):1797-1801.
36. Negron ME, Rezaie A, Barkema HW, et al. Ulcerative colitis patients with clostridium difficile are at increased risk of death, colectomy, and postoperative complications: A population-based inception cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):691-704.
37. Singh H, Nugent Z, Yu BN, et al. Higher incidence of clostridium difficile infection among individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;153(2):430-438.
38. Anderson A, Click B, Ramos-Rivers C, et al. Lasting impact of clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease: A propensity score matched analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(12):2180-2188.
39. Bhandari S, Abdul MKM, Dhakal B, et al. Increased rate of venous thromboembolism in hospitalized inflammatory bowel disease patients with clostridium difficile infection. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(10):1847-1852.
40. Bernstein CN, Hitchon C, Walld R, et al. Increased burden of psychiatric disorders in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018, in press.
41. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: A review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(7):1105-1118.
42. Walker JR, Ediger JP, Graff LA, et al. The Manitoba IBD cohort study: A population-based study of the prevalence of lifetime and 12-month anxiety and mood disorders. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(8):1989-1997.
43. Marrie RA, Walld R, Bolton JM, et al. Rising incidence of psychiatric disorders before diagnosis of immune-mediated inflammatory disease. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018, in press.

44. Vigod SN, Kurdyak P, Brown HK. First-onset psychiatric disorders in pregnant and postpartum women with inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: A population-based study. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2018;1:7-8.
45. Singh S, Blanchard A, Walker JR, et al. Common symptoms and stressors among individuals with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(9):769-775.
46. Bernstein CN, Singh S, Graff LA, et al. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(9):1994-2002.
47. Targownik LE, Sexton KA, Bernstein MT, et al. The relationship among perceived stress, symptoms, and inflammation in persons with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(7):1001-1012.
48. Canadian Cancer Society's Steering Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics 2012. Toronto, ON 2012.
49. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. 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.
50. Söderlund S, Brandt L, Lapidus A, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1561-1567.
51. Singh H, Nugent Z, Lix L, et al. There is no decrease in the mortality from IBD associated colorectal cancers over 25 years: A population based analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(4):S226-S227.
52. Herrinton LJ, Liu L, Levin TR, et al. Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010. *Gastroenterology*. 2012;143(2):382-389.
53. Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology*. 2012;143(2):375-381.
54. Hoie O, Schouten LJ, Wolters FL, et al. Ulcerative colitis: No rise in mortality in a European-wide population based cohort 10 years after diagnosis. *Gut*. 2007;56(4):497-503.
55. Pedersen N, Duricova D, Elkjaer M, et al. Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: Meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(7):1480-1487.
56. Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, et al. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: A nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2013;145(5):1007-1015.
57. Singh S, Nagpal SJ, Murad MH, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):210-218.

58. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: A nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):265-273.
59. Marrie RA, Garland A, Peschken CA, et al. Increased incidence of critical illness among patients with inflammatory bowel disease: A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(12):2063-2070.
60. Bernstein CN, Garland A, Peschken CA, et al. Predictors of ICU admission and outcomes 1 year post-admission in persons with IBD: A population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(6):1341-1347.



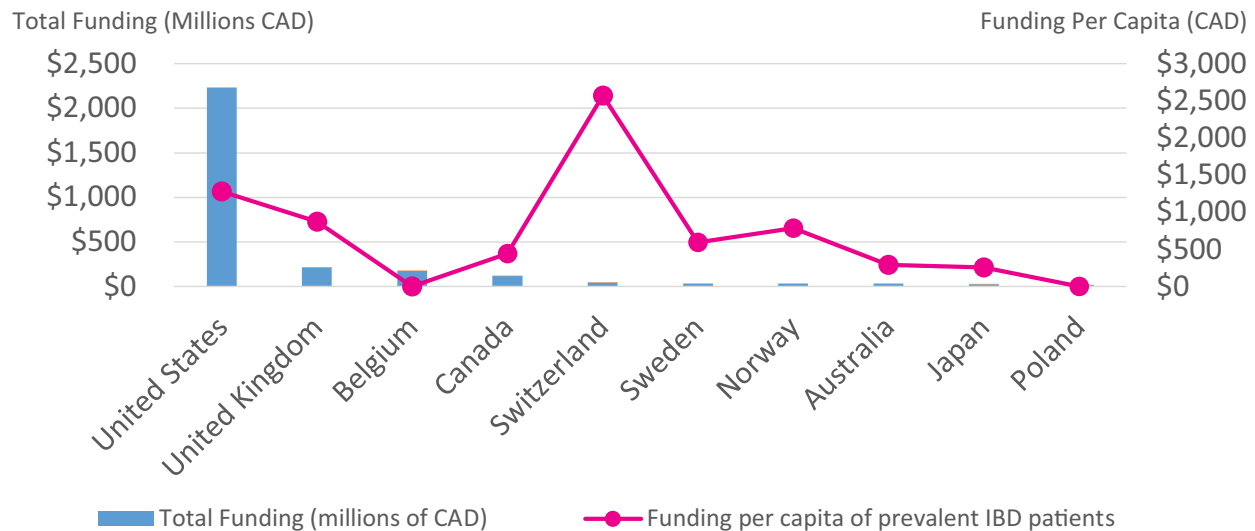
TOUR D'HORIZON DE LA  
RECHERCHE SUR LES  
MII AU CANADA

## 10.0 Introduction

Au Canada, la recherche sur la santé est financée par différents paliers de gouvernement, des organismes caritatifs dans le domaine de la santé, des fondations et l'industrie. Crohn et Colite Canada et les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), en collaboration avec de précieux partenaires, financent la majorité de la recherche en santé sur les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) au Canada. Le but de cette section est de présenter un aperçu historique du financement de la recherche sur les MII et des évaluations des scientifiques au Canada entre 2013 et 2017, ainsi que des comparaisons internationales, le cas échéant.

## 10.1 Financement de la recherche

Deux perspectives sont présentées : un regard sur le montant du financement de la recherche à l'échelle mondiale au cours des cinq prochaines années; et un regard sur la même période au Canada.



	États-Unis	Royaume-Uni	Belgique	Canada	Suisse	Suède	Norvège	Australie	Japon	Pologne
Financement total (en millions de dollars CA)	2 227 \$	215,30 \$	177,50 \$	119,50 \$	44,80 \$	32,24 \$	31,82 \$	28,71 \$	24,78 \$	15,83 \$
% du financement à l'échelle mondiale	75,9	7,3	6,1	4,0	1,5	1,1	1,1	1,0	0,8	0,5
Financement per capita - Patients avec MII prévalentes <sup>1-9</sup>	1282,77 \$	874,27 \$	s/o	426,42 \$	2 572,64 \$	593,03 \$	785,41 \$	290,48 \$	257,51 \$	s/o

Figure 10-1: 10 premiers pays en matière de financement de la recherche sur les MII (2013-2017)

\*D'après la population de chaque pays selon : la Banque Mondiale. Population totale en 2017 : <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL>. Consulté le 28 août 2018. Abréviations : CA : dollars canadiens; MII : maladies inflammatoires de l'intestin

### 10.1.1 Financement à l'échelle mondiale

Une analyse du financement mondial a été réalisée à l'aide de la plateforme Dimensions d'UberResearch\*1. Dimensions est une base de données élaborée en explorant les données publiques dans les bases de données sur le financement de la recherche trouvées sur Internet. Les développeurs de la base de données Dimensions obtiennent une permission officielle de la part de tous les organismes de financement inclus dans la plateforme. Une liste complète des bailleurs de fonds en matière de recherche sur les MII entre 2013 et 2017 compris dans Dimensions est présentée à l'**Annexe A**.

La figure 10-1 présente le financement total à l'échelle mondiale consacré à la recherche sur les MII entre 2013 et 2017. Pendant cette période, ce sont les États-Unis qui ont investi le montant le plus élevé : plus de 75 % (2,227 milliards \$) de la contribution mondiale. Le Canada se classe quatrième, derrière la Belgique et le Royaume-Uni, avec un investissement représentant 4 % (près de 120 millions de dollars) du montant total investi dans le monde pour financer la recherche sur les MII.

### 10.1.2 Financement au Canada

Dans le cadre de ce survol du financement au Canada, les activités des deux principaux bailleurs de fonds (l'IRSC et Crohn et Colite Canada) sont présentées de manière plus détaillée et s'accompagnent d'un survol des types de mécanismes de financement les plus souvent utilisés pendant cette période.

---

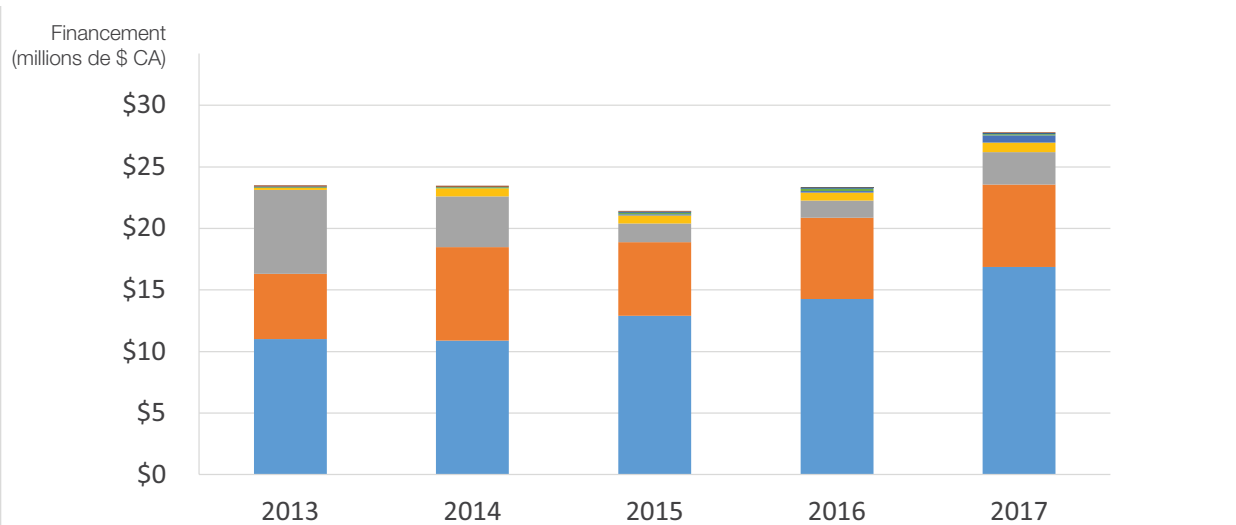
\* Nous remercions la NAPPHRO, et plus particulièrement la Nova Scotia Health Authority et Alberta Innovates de nous avoir fourni des données provenant de la base Dimensions

10.1.2.1 Quantifier le financement de la recherche au Canada

Pour déterminer l'étendue du financement de la recherche sur les MII au Canada, la plateforme Dimensions a été utilisée afin d'identifier les principaux bailleurs de fonds (pour connaître la méthodologie, veuillez consulter l'Annexe A). Une fois les principaux bailleurs de fonds identifiés, le montant du financement total pour la période allant de 2013 à 2017 a été confirmé en communiquant individuellement avec les bailleurs de fonds et/ou en récupérant des données depuis leurs sites Web et

en confirmant manuellement ces renseignements.

La figure 10-2 présente le financement total au Canada entre 2013 et 2017 en matière de recherche sur les MII par des organismes de financement fédéral et provinciaux, et par Crohn et Colite Canada. Le montant financement total pendant cette période de cinq ans était de 119,6 millions de dollars, avec des investissements annuels allant de 21,4 à 27,8 millions de dollars.



Bailleur de fonds	Année					Total par bailleur
	2013	2014	2015	2016	2017	
IRSC	11 010 425 \$	10 897 649 \$	12 893 535 \$	14 278 583 \$	16 867 707 \$	65 947 899 \$
CCC	5 283 966 \$	7 567 053 \$	6 002 125 \$	6 583 829 \$	6 694 961 \$	32 131 934 \$
NAPHRO	6 842 040 \$	4 128 397 \$	1 500 941 \$	1 413 121 \$	2 646 921 \$	16 531 420 \$
Génome	161 996 \$	647 985 \$	647 985 \$	647 985 \$	772 985 \$	2 878 935 \$
FCI	0 \$	0 \$	105 033 \$	125 000 \$	572 960 \$	802 993 \$
CRSNG	43 990 \$	90 990 \$	106 500 \$	162 000 \$	102 500 \$	505 980 \$
SRC	60 000 \$	60 000 \$	120 000 \$	80 000 \$	100 000 \$	420 000 \$
SCC	112 800 \$	77 000 \$	60 000 \$	59 700 \$	39 400 \$	348 900 \$
CRSH	0 \$	0 \$	0 \$	17 500 \$	0 \$	17 500 \$
Total par an	23 515 217 \$	23 469 073 \$	21 436 119 \$	23 367 718 \$	27 797 434 \$	119 585 561 \$

- CCC : Crohn et Colite Canada
- SCC : Société canadienne du cancer
- FCI : Fondation canadienne pour l'innovation
- SRC : Société de recherche sur le cancer
- IRSC : Instituts de recherche en santé du Canada
- Génome : Génome Canada
- NAPHRO : National Alliance of Provincial Health Research Organizations
- CRSNG : Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada
- CRSH : Conseil de recherches en sciences humaines

Figure 10-2. Financement de la recherche sur les MII au Canada (2013 à 2017)

Les données relatives au financement de la recherche sur d'autres maladies ayant une incidence et une prévalence similaires au Canada ont été obtenues auprès de la National Alliance of Provincial Health Research Organizations (NAPHRO), les organismes caritatifs dans le domaine de la santé et l'IRSC. Le financement de la recherche sur la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson et le diabète de type 1 a été respectivement de 94,5 millions de dollars, de 61,9 millions de dollars et de 98,2 millions de dollars, comparé à 115,1 millions de dollars pour les MII<sup>2</sup> (tableau 10-1). Au prorata de la population, 426 \$ ont été investis dans la recherche sur les MII pour chaque patient au Canada. Le financement en dollars par patient se situait en deuxième position, après celui de la recherche sur le diabète de type 1, lorsqu'il était question du plus petit montant investi parmi des maladies comparables.

L'IRSC est le plus important bailleur de fonds, contribuant à hauteur de près de 66 millions de dollars (55 % du financement total), alors que Crohn et Colite Canada se classe au deuxième rang, investissant plus de 32 millions de dollars (27 % du financement total). La NAPHRO, Génome Canada et la Fondation canadienne pour l'innovation (FCI) se classent respectivement aux troisième, quatrième et cinquième rangs, contribuant à hauteur de 13,8 %, 2,4 % et 0,7 % du financement total. La recherche ainsi financée touche autant les causes sous-jacentes et les mécanismes des MII que l'amélioration des soins aux patients et l'élaboration de nouvelles approches thérapeutiques. Les investissements réalisés par les bailleurs de fonds provinciaux s'avèrent relativement constants – et relativement faibles – au cours de la période analysée (c.-à-d. dans la plage des milliers de dollars), à trois exceptions près : Research Manitoba a investi un montant additionnel de ~1,3 million de dollars en 2017; l'investissement de l'Ontario a subi une importante réduction, soit de 2,5 millions de dollars de 2013 à 2014, et Alberta Innovates a réduit sa participation de ~2,5 millions de dollars après 2014 (données non présentées).

Tableau 10-1 :

Financement de la recherche au Canada pour des maladies comparatives\*\*

	Sclérose en plaques	Diabète de type 1	Maladie de Parkinson	MII
Prévalence	117,976 <sup>10</sup>	300,000 <sup>11</sup>	100,000 <sup>12</sup>	270,000 <sup>1</sup>
Financement total (CAD)	94 497 700 \$	98 202 428 \$	61 921 948 \$	115 134 733 \$
Montant de financement par patient (CAD)	801 \$	327 \$	619 \$	426 \$

\*\* Les données sur le financement de la recherche sur la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson et le diabète de type 1 ont été fournies par la NAPHRO pour tous les membres, à l'exclusion d'Alberta Innovates et le FRQS (Fonds de recherche du Québec – Santé) qui ont présenté séparément leurs renseignements relatifs au financement, l'IRSC, la Société de la sclérose en plaques, Diabète Canada et Parkinson Canada. Les données relatives au financement de la recherche par la Fondation de recherche sur le diabète juvénile ont été incluses à partir des rapports financiers annuels de la Fondation. Les bases de données relatives au financement du CRSNG et du CRSH ont été interrogées à l'aide des termes suivants : « sclérose en plaques », « diabète de type 1 », « diabète », « DT1 » et « Parkinson ». D'autres sources potentielles de financement, par exemple Génome Canada, n'ont pas été incluses. Le financement de la recherche sur les MII a été ajusté afin d'inclure les bailleurs de fonds mentionnés ci-dessus.

### 10.1.2.1.1 Financement par les Instituts de recherche sur la santé du Canada

Les IRSC sont les entités de financement fédéral du Canada pour la recherche sur la santé. La mission des IRSC est de créer de nouvelles connaissances scientifiques et de veiller à ce qu'elle se traduisent par une meilleure santé, des services et produits de soins de santé plus efficaces et un système de soins de santé canadien renforcé. Les IRSC soutiennent la recherche grâce à des programmes de financement de la recherche entreprise sur l'initiative des chercheurs (par ex., programmes de subventions pour projets et fondations) et des programmes de financement de la recherche fondés sur les priorités (par ex., subventions programmatiques sur les environnements, les gènes et les maladies chroniques; subventions d'équipe pour faire face aux enjeux sanitaires en matière d'inflammation chronique). Les IRSC octroient également différentes subventions salariales dans le but de former la prochaine génération de chercheurs et d'attirer et retenir les scientifiques les plus qualifiés dans leurs champs d'expertise respectifs (voir l'encadré 1 : *Former la prochaine génération de chercheurs sur les MII*). Entre 2013 et 2017, les IRSC ont financé la recherche en lien avec les MII en moyenne à hauteur de 13 millions de dollars.

#### ENCADRÉ 1

## Former la prochaine génération de chercheurs sur les MII

*Le programme de partenariat/IRSC/ACG/CCC est un programme continu de subventions et de bourses financé conjointement par les IRSC, l'Association Canadienne de Gastroentérologie (ACG) et Crohn et Colite Canada. Lancé initialement en 1992, ce programme a financé des bourses de recherche, des bourses à de nouveaux chercheurs, des bourses de transition de carrière et des subventions de fonctionnement en soutien à la recherche sur la gastroentérologie, incluant un sous-ensemble dans le domaine des MII. Une révision de ce programme, en 2012, a fait la démonstration de l'impact des investissements collaboratifs et de longue durée dans la formation et le développement des capacités, alors que les récipiendaires du financement produisant des publications sur la recherche ayant un impact scientifique plus grand que les publications des pairs, aussi bien au Canada qu'ailleurs dans le monde<sup>13</sup>. Le programme de partenariat/IRSC/ACG/CCC fait la démonstration de l'efficacité des organisations qui collaborent avec différents secteurs pour soutenir la recherche de calibre mondial qui améliorera, ultimement, la vie des patients atteints de MII.*

*Parmi les exemples d'approches collaboratives visant à former la prochaine génération de chercheurs sur les MII, il y a les partenariats entre des membres de la National Alliance of Provincial Health Research Organizations (NAPHRO) et des organismes caritatifs comme Crohn et Colite Canada qui ont débouché sur le financement de bourses de recherche provinciales, de bourses d'étude et d'autres occasions de renforcement des capacités.*

#### 10.1.2.1.2 Financement par Crohn et Colite Canada

Crohn et Colite Canada est un des plus importants bailleurs de fonds non gouvernementaux concernant la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse au monde. Fondé en 1974, l'organisme Crohn et colite Canada a pour mission de guérir la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse et d'améliorer la vie des enfants et des adultes touchés par ces maladies chroniques. Pour accomplir cette mission, Crohn et Colite Canada investit dans la recherche afin d'augmenter la compréhension face à ces maladies chroniques, d'élargir les options de traitement et, ultimement, de trouver un ou des remèdes pour ces maladies chroniques.

Au cours des cinq dernières années (2013 à 2017), Crohn et Colite Canada a investi en moyenne 6,4 millions de dollars par année pour soutenir des projets de recherche entrepris sur l'initiative des chercheurs, des initiatives de recherche ciblées, des bourses de recherche et des bourses d'étude pour former la prochaine génération de chercheurs sur les MII au Canada. De plus, Crohn et Colite Canada a tenu des conférences annuelles sur la recherche, dans le cadre de l'événement éducatif *Meeting of the Minds* visant à réunir des scientifiques et des fournisseurs de soins de santé pour discuter des plus récents résultats en matière de recherche et de soins des MII.

#### 10.1.2.2 Mécanismes de financement

##### 10.1.2.2.1 Financement de la recherche sur les MII fondée sur les priorités au Canada

Les possibilités de financement fondées sur les priorités sont soutenues par l'IRSC, Crohn et Colite Canada et/ou leurs partenaires, afin de combler des lacunes précises ou de cerner les occasions en lien avec la recherche sur les MII. L'objectif de se concentrer sur une maladie, un thème ou une discipline en particulier, s'explique par la nécessité de combler une lacune en matière de recherche ou de développer une capacité canadienne en matière de recherche. Un certain nombre de mécanismes de financement fondés sur les priorités a été utilisé au cours de la dernière décennie, y compris des réseaux de recherche et des subventions d'équipe, dont des exemples sont présentés ci-dessous. Lorsque c'est pertinent, le leadership des chercheurs principaux désignés et des chercheurs principaux est indiqué comme reconnu dans la base des données sur les décisions de financement de l'IRSC. Voici un exemple de recherche fondée sur les priorités dans l'encadré 2 :

## ENCADRÉ 2

## Profil du projet : Consortium de médecine génomique sur les MII (iGenoMed)

*Financé conjointement par l'IRSC, Génome Canada, Crohn et Colite Canada et Génome Québec (9,97 millions de dollars), le principal objectif du Consortium iGenoMed était d'identifier les biomarqueurs de réponse au traitement et d'élaborer des tests prédictifs pour aider à guider les parents et leurs médecins dans leurs décisions de traitement. Dans le cadre du projet de recherche d'iGenoMed, les professeurs John D. Rioux et Alain Bitton, ainsi que leurs collègues du Canada et leurs collaborateurs internationaux, ont produit des conclusions à impact élevé. Celles-ci incluent une carte haute résolution qui a été utilisée pour enquêter sur les variantes génétiques qui ont un rôle causal dans les MII<sup>14</sup>, ainsi que sur une approche intégrée visant plusieurs biomarqueurs omiques de réponse au traitement<sup>15</sup>. Afin d'améliorer les chances de réussite de cette nouvelle génération de tests prédictifs, le Consortium iGenoMed a identifié des obstacles socio-économiques potentiels à l'acceptation, ainsi que des stratégies pour faire face à ces défis<sup>16-19</sup>. Ces conclusions aideront les chercheurs à identifier à la fois les gènes impliqués dans les MII et les médicaments qui pourraient avoir du succès chez les patients ciblés.*

### 10.1.2.2.1 Exemples de réseaux de recherche fondés sur les priorités

- *Le Canadian Children Inflammatory Bowel Disease Network : un partenariat entre les IRSC et la Fondation C.H.I.L.D. (CIDsCaNN). Responsables : Anne Griffiths, Eric Benchimol, Kevan Jacobson, Gilaad Kaplan, David Mack, Aleixo Muişe, Anthony Otley, Ernest Seidman, Bruce Vallance, Thomas Walters, Christopher Waterhouse, Eytan Wine, ainsi qu'une équipe de responsables cliniques représentant chaque centre participant. Le CIDsCaNN réunit des médecins et des scientifiques qui travaillent aux quatre coins du Canada selon des objectifs communs, soit de comprendre pourquoi les MII touchent tant d'enfants au Canada et d'identifier les meilleures stratégies de traitement pour guérir l'inflammation des intestins et permettre aux enfants de grandir et de profiter d'une vie normale (5 millions de dollars; 2013-2018).*
- *Le IMAGINE (Inflammation, Microbiome and Alimentation : Gastro-Intestinal et Neuropsychiatric Effects) Chronic Disease Network (IMAGINE SPOR). Responsables : Paul Moayyedi, Douglas Howse, Premysl Bercik, Charles Bernstein, Stephen Collins, Johannes A. Eksteen, Richard Fedorak, Gilaad Kaplan, Paul Kubes, Glenda Macqueen, Anthony Otley, John Rioux, Michael Surette et Stephen Vanner. IMAGINE SPOR a comme objectif de transformer la prise en charge des MII et du syndrome du côlon irritable (SCI) et des problèmes de santé mentale connexes. IMAGINE SPOR met à contribution 17 hôpitaux/universités et 75 chercheurs au Canada qui étudieront les interactions entre l'inflammation, le microbiome, l'alimentation et la santé mentale chez les patients atteints de MII et de SCI (12,45 millions de dollars; 2016-2021).*



- *Projet GEM (Genetic, Environmental, Microbialn)*. Responsable : Kenneth Croitoru. Financé par Crohn et Colite Canada et la Fiducie de bienfaisance Leona M Helmsley, GEM est une étude prospective lancée en 2008 pour recruter des membres de la famille de patients atteints de la maladie de Crohn et les suivre, l'hypothèse étant qu'une proportion d'entre eux développerait la maladie au fil du temps. Une collaboration internationale avec plus de 100 sites de recrutement à l'échelle mondiale, qui a atteint les jalons en matière de recrutement, développe actuellement des biomarqueurs prédictifs de la maladie (15,4 millions de dollars; 2008 à aujourd'hui).
- *Promoting Access and Care through Centres of Excellence (PACE)*. Responsable : Geoffrey Nguyen. Initiative de Crohn et Colite Canada avec cofinancement de l'industrie, le programme PACE vise à combler les lacunes en matière de soins et d'augmenter la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse. PACE met à contribution cinq centres d'excellence qui travaillent ensemble (Remo Panaccioni et Cynthia Seow, Université de Calgary; Richard Fedorak, Université de l'Alberta; John Marshall & Neeraj Narula, Université McMaster; Alain Bitton et Waqqas Affif, Université McGill) (2,5 millions de dollars; 2016 à aujourd'hui).
- Consortium canadien de recherche en maladies inflammatoires des intestins (CCRM). Responsables : Brian Bressler, Vipul Jairath, Geoffrey Nguyen, Neeraj Narula, Laura Targownik. Même si le Canada compte une des valeurs de prévalence les plus élevées de maladie de Crohn et de colite ulcéreuse au monde et d'excellents scientifiques cliniciens, il n'est pas pour autant un choix prioritaire pour tester de nouveaux traitements dans le cadre d'études cliniques commanditées par l'industrie. Avec le soutien des partenaires de l'industrie, Crohn et Colite Canada comble cette lacune en collaboration avec le CCRM et a formé un réseau pancanadien de plusieurs chercheurs dont l'objectif est d'augmenter l'activité de recherche clinique au Canada (~300 000 \$ par an, de 2017 jusqu'à aujourd'hui).

10.1.2.2.1.2 Exemples de subventions de recherche fondées sur les priorités

- *Influences du génome de l'hôte sur le microbiome de l'intestin humain : études au sein d'une cohorte en santé portant des allèles de prédisposition à la maladie de Crohn.* Responsables : Kenneth Croitoru, Denis Krause, Mark Silverberg. Subvention d'équipe émergente : Initiative canadienne du microbiome (avec les IRSC et Crohn et Colite Canada; 2,4 millions de dollars; 2010-2015)
- *Influence du microbiome sur les mécanismes épigénétiques dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MII).* Responsable : Cheryl Arrowsmith. Subvention d'équipe : Réseau canadien de recherche en épigénétique, en environnement et en santé (RCREES) (avec les IRSC et Genome British Columbia; 1,5 million de dollars; 2013-2018)
- *Fonction de la NADPH-oxydase dans la pathogénèse des MII et de l'AJI.* Responsable : John Brumell. Subvention d'équipe : Initiative sur les enjeux sanitaires de l'inflammation chronique (avec les IRSC, Crohn et Colite Canada et la Société de l'arthrite; 2,2 millions de dollars; 2013-2018)
- *Récepteurs de type NOD : relier l'immunité innée et l'inflammation aux maladies chroniques.* Responsables : Dana Philpott et Daniel Muruve. Subvention d'équipe : Initiative sur les enjeux sanitaires de l'inflammation chronique (avec les IRSC et Crohn et Colite Canada; 2,4 millions de dollars; 2014-2019)
- *L'axe alimentation-microbiote-intestin dans les MII pédiatriques.* Responsables : Alain Stintzi, Daniel Figeys, David Mack, Kieran O'Doherty et Bruce Vallance. Subventions programmatiques en environnements, gènes et maladies chroniques (avec les IRSC et Crohn et Colite Canada; 1,9 million de dollars, 2015-2020)
- *Élucider les interactions gènes-environnement qui stimulent des maladies auto-immunes chez les Canadiens sud-asiatiques - le programme GEMINI.* Responsables : Jennifer Gommerman et Kenneth Croitoru. Subventions programmatiques en environnements, gènes et maladies chroniques (avec les IRSC et Crohn et Colite Canada; 2,0 millions de dollars, 2015-2020)

#### 10.1.2.2.2 Recherche sur les

##### *MII entreprise à l'initiative des chercheurs*

La recherche entreprise à l'initiative des chercheurs concerne les concours de financement en vertu desquels le projet est proposé par des chercheurs individuels et leurs équipes. Les projets sélectionnés, qui sont financés par les IRSC et Crohn et Colite Canada, ainsi que des partenaires de financement à l'initiative des chercheurs et qui font la démonstration d'un leadership local et canadien dans le cadre de collaborations internationales sont répertoriés ci-dessous. Sont aussi répertoriés des exemples de programmes entrepris sur l'initiative des chercheurs qui illustrent la nature collaborative du secteur canadien de la recherche sur les MII :

- *Canadian Gastro-Intestinal Epidemiology Consortium (CanGIEC)*. Dirigé par Éric Benchimol du Children's Hospital of Eastern Ontario et par l'Université d'Ottawa, ce réseau pancanadien de cliniciens, de chercheurs et de méthodologistes travaille en collaboration pour offrir la preuve requise afin d'améliorer les résultats et les services de soins de santé pour les Canadiens atteints de MII à l'aide d'études à l'échelle de la population.
- *Canadian IBD Network for Research and Growth in Quality Improvement (CINERGI)*. Le groupe CINERGI que dirige par Geoffrey Nguyen du Mount Sinai Hospital et l'Université de Toronto est un réseau de recherche réunissant 14 spécialistes des MII représentant 12 institutions académiques canadiennes présentes dans sept provinces, avec une expertise en épidémiologie, essais cliniques, recherche sur les services de santé, analyses économiques et amélioration de la qualité. CINERGI se consacre à l'amélioration de la prestation des soins de santé relatifs aux MII. Parmi les projets récents du groupe CINERGI, nommons Choisir avec soin pour les MII et l'élaboration de mesures relatives aux indicateurs de qualité chez les patients hospitalisés pour les maladies inflammatoires de l'intestin
- *L'interNational Early Onset Paediatric IBD Cohort Study (NEOPICS)*. Dirigée par Aleixo Muişe de l'Hospital for Sick Children et l'Université de Toronto, NEOPICS réunit des scientifiques et des gastroentérologues pédiatriques internationaux attachés à des centres académiques de partout dans le monde, afin qu'ils travaillent à l'identification des causes des MII chez les très jeunes enfants (moins de 6 ans). NEOPICS a pour objectifs d'identifier les causes des MII chez les jeunes enfants et les nourrissons et d'élaborer de nouveaux traitements et remèdes pour les MII chez ces patients.

## 10.2 Résultats et qualité de la recherche sur les MII au Canada

### 10.2.1 Aperçu

Les efforts collaboratifs des IRSC, de Crohn et Colite Canada et d'autres bailleurs de fonds de la recherche canadienne ont soutenu le développement d'un solide cadre pour les chercheurs canadiens dans le domaine de la santé qui ont un impact à l'échelle mondiale. En effet, les chercheurs sur les MII au Canada sont parmi les plus collaboratifs à l'échelle internationale<sup>21</sup> et les chercheurs canadiens figurent parmi les auteurs des 100 manuscrits de recherche sur les MII les plus cités dans le monde<sup>22</sup>. Voici un exemple de la recherche canadienne à fortes répercussions sur les MII dans l'encadré 3.

#### ENCADRÉ 3

### Reconnaissance internationale des forces de la recherche canadienne sur les MII

*L'incidence des MII augmente actuellement non seulement en Amérique du Nord et en Europe, mais aussi dans des régions de l'Asie comme l'Inde et la Chine. L'incidence croissante de MII dans le monde serait liée non seulement à la génétique, mais aussi au mode de vie et aux changements de nature environnementale. Les chercheurs canadiens font figure de chef de file dans l'identification de la manière dont les changements de l'environnement, notamment les systèmes sanitaires, la qualité de l'air et l'alimentation, peuvent contribuer au développement de MII.*

*Deux réseaux de recherche canadiens, le Canadian Children Inflammatory Bowel Disease Network (CIDsCaNN) et Generational Differences in Environmental Exposure caused by Migration: Impact on Incidence of Inflammatory Disease (GEMINI), ont été présentés comme des chefs de file mondiaux dans un article publié dans Nature Outlook<sup>20</sup>. Ces réseaux de recherche font partie des ressources canadiennes qui nous aident à comprendre les effets que les dangers environnementaux peuvent avoir sur la composition des bactéries dans l'intestin (le microbiome), et comment nous pouvons traiter ces changements afin de réduire l'inflammation.*



### 10.2.2 Reconnaissance des forces de la recherche canadienne sur les MII

Une analyse des données bibliométriques (voir l'Annexe B pour connaître la méthodologie) réalisée en 2018 fait état de la qualité de la recherche sur les MII au Canada. Cette analyse a démontré que le Canada se classe sixième, à l'échelle mondiale, en ce qui a trait au nombre d'articles scientifiques sur les MII publiés (qui correspond au classement du Canada lorsque l'on prend en compte tous les articles scientifiques publiés). Lorsque la productivité et l'impact de la recherche sur les MII sont combinés, le Canada figure parmi les trois premiers pays au monde. Le tableau 10-2 présente les cinq premiers pays ayant les incidences bibliométriques les plus élevées en matière de recherche sur les MII entre 2012 et 2016. Le Canada s'est classé parmi les trois premiers pays pour chacune des trois mesures bibliométriques décrites ci-dessous :

#### 10.2.1.1. Facteur d'impact relatif moyen (FIRM)

Cet indicateur est une mesure de l'impact attendu du portefeuille de recherche. Afin de rendre compte de différents profils de citation dans plusieurs domaines et sous-domaines, un facteur d'impact relatif (FIR) est calculé en divisant le facteur d'impact de la publication dans laquelle l'article est publié par l'impact moyen de toutes les publications dans un sous-domaine spécifique. Le FIRM d'un pays est alors calculé à l'aide de la moyenne du FIR de tous les articles publiés dans une discipline en particulier, pour ce pays. Une valeur FIRM supérieure à 1 indique que le pays publie dans des publications citées plus souvent que la moyenne mondiale.

Le FIRM du Canada (1,53) place le Canada au troisième rang à l'échelle mondiale en matière de recherche sur les MII, après les Pays-Bas et le Royaume-Uni; aucune différence statistique significative n'a été constatée entre les résultats des cinq premiers pays. En ce qui concerne toutes les publications scientifiques, le FIRM du Canada est de 1,22, ce qui est inférieur au FIRM obtenu par les chercheurs canadiens se concentrant sur les MII.

## Tableau 10-2 :

Analyse des données bibliométriques - Les cinq pays ayant le plus grand impact

Nations	Nombre total d'articles	Proportion de publications du pays parmi les articles se situant dans le premier 10 % en matière d'impact des CR	Moyenne des citations relatives (MCR)	Facteur d'impact relatif moyen (FIRM)
Pays-Bas	562	27 %	2,37	1,56
Canada	902	25 %	2,19	1,53
France	730	25 %	2,14	1,53
Royaume-Uni	1 050	25 %	2,14	1,55
États-Unis	3 865	21 %	1,78	1,52
Monde	12 750	14 %	1,27	1,15

### 10.2.1.2. Moyenne des citations relatives (MCR)

Cet indicateur mesure l'impact observé du portefeuille de recherche. Il s'appuie sur le nombre de citations obtenues concernant un article publié, au cours d'une période de trois ans suivant l'année de publication. Le nombre de citations reçues par chaque article est normalisé en fonction du nombre moyen de citations reçues par tous les articles dans le même sous-domaine.

La valeur MCR du Canada, pour l'ensemble de la recherche scientifique, au cours de la période mesurée, était de 1,42, alors que la recherche sur les MII obtenait une valeur MCR de 2,19. C'est bien au-delà de la moyenne mondiale en lien avec les MII (1,27) et au deuxième rang derrière les Pays-Bas (2,37, avec une différence de pointage non importante d'un point de vue statistique). Ce constat signifie que, en moyenne, les articles traitant de sujets liés aux MII sont cités 1,27 fois plus souvent que la moyenne des articles dans leur champ disciplinaire respectif (par exemple, un article sur les MII publié dans un journal de gastroentérologie serait cité plus souvent que d'autres articles dans le domaine de la gastroentérologie). De leur côté, les articles canadiens sur les MII sont cités 2,19 fois plus souvent que les autres articles dans leurs champs de discipline respectifs et 1,72 fois plus souvent que la moyenne des articles sur les MII dans le monde. Il est aussi important de noter que la MCR du Canada est beaucoup plus élevée que son FIRM, ce qui indique que le portefeuille de recherche sur les MII a dépassé les attentes au cours de cette période.

### 10.2.1.3. Impact du premier 10 %

S'appuyant sur la mesure des citations relatives (CR) (décrite ci-dessus) pour la période allant de 2012 à 2016, 25 % des articles sur les MII publiés au Canada se situaient dans le premier 10 % de tous les articles sur les MII publiés, plaçant le Canada au deuxième rang mondial (derrière les Pays-Bas) en lien avec cette mesure.

Même s'il existe un délai entre le financement de la recherche et la publication de données, nous avons supposé une productivité relative dans une période de +/- trois ans dans un pays, celle-ci ne devant pas varier significativement. Selon cette hypothèse, nous avons créé un investissement moyen en dollars par article publié en déterminant le nombre d'articles publiés sur la plateforme Dimensions qui se sont retrouvés dans l'analyse bibliométrique des « dix premiers », pour ensuite diviser ce nombre par le montant de l'investissement dans la recherche. En tenant compte de ces limites, nous avons comparé le Canada, le Royaume-Uni et les États-Unis : les bailleurs de fonds canadiens ont investi 132 578 \$ pour chaque article publié dans la liste d'impact du premier 10 %. En comparaison, le R.-U. et les É.-U. ont investi 205 053 \$ et 576 316 \$ respectivement. Sur la plateforme *Dimensions*, les données comparatives du financement ne sont pas disponibles pour les Pays-Bas et la France, ce qui nous empêche d'inclure ces pays dans la présente analyse comparative.

## 10.3 Conclusions

Les investissements dans la recherche sur les MII au Canada ont entraîné le développement d'un solide groupe de chercheurs qui travaillent en collaboration et produisent une recherche à fortes répercussions de classe mondiale. Des niveaux relativement élevés d'investissements dans toutes les formes de recherche – y compris les remèdes, les traitements, la prévention, les services et politiques en matière de santé – sont possiblement une réponse à la prévalence et à l'impact sur la qualité de vie de ces maladies au Canada. D'un point de vue historique, le Canada est le quatrième plus important bailleur de fonds en recherche sur les MII dans le monde, ayant investi quelque 119 millions de dollars entre 2013 et 2017. Grâce à cet investissement, le milieu de la recherche a livré une extraordinaire performance. En fonction de toutes les mesures de productivité et d'influence universitaires, le Canada se classe parmi les deux ou trois premiers à l'échelle internationale.

Dans un contexte de ressources généralement limitées, le défi qui se présente comporte deux aspects : continuer de financer la recherche innovante et pertinente sur les MII et former la prochaine génération de chercheurs sur les MII tout en transformant les résultats de recherche encore plus rapidement en changements dans les politiques et pratiques relatives à la santé, afin d'identifier la/les cause(s) et trouver un/des remède(s).

## Annexe A - Méthodologie d'UberResearch et liste des organismes bailleurs de fonds

### *Aperçu de la méthodologie*

Comptant parmi l'offre de services de Digital Science, Dimensions, la principale base de données utilisée, a été élaborée en collaboration avec plus de 100 organisations de recherche importantes à travers le monde et relie plus de 128 millions de documents jusque-là cloisonnés, incluant 1,3 billion de dollars de financement de recherche, 94 millions de publications, 35 millions de brevets, 399 000 essais cliniques, et elle identifie près de 4 milliards de connexions entre eux. Cette base de données rend aussi disponibles plus de 986 millions de citations pour évaluation.

Les données relatives aux subventions qui sont présentées dans la base de données Dimensions sont fournies directement par leurs bailleurs de fonds ou par des sources publiques (tableau 10-3). Les données de financement proviennent souvent directement des organismes de financement, tout particulièrement lorsque les bailleurs de fonds sont partenaires de Dimensions, et ce de différentes façons selon les préférences du bailleur de fonds. De nouvelles sources de subventions sont ajoutées régulièrement, et les sources de financement existantes sont mises à jour lorsque de nouvelles données sont disponibles.

Pour obtenir les données relatives à cette analyse, la base de données a été interrogée à l'aide des mots clés : maladie de Crohn, colite et colite ulcéreuse. Une recherche dans l'ensemble de la base de données a initialement été réalisée pour identifier toutes les subventions versées à l'échelle internationale, pour filtrer ensuite les résultats pour la période de cinq ans allant de 2013 à 2017. Les montants du financement sont indiqués en dollars canadiens.

## Tableau 10-3 :

Liste des bailleurs de fonds de la recherche sur les MII dans la plateforme Dimensions, par pays, pour la période de 2013 à 2017

Bailleur de fonds	Pays
Australian Research Council	Australie
National Health and Medical Research Council	Australie
FWF Austrian Science Fund	Autriche
Belgian Federal Science Policy Office	Belgique
Commission européenne	Belgique
Conseil européen de la recherche	Belgique
Fonds de la recherche scientifique - FNRS	Belgique
Conseil national de développement scientifique et technique	Brésil
Fondation de recherche de l'état de São Paulo	Brésil
Alberta Innovates – Health Solutions	Canada
Fondation canadienne pour l'innovation	Canada
Société canadienne du cancer	Canada
Instituts de recherche en santé du Canada	Canada
Société de recherche sur le cancer	Canada
Fonds de recherche du Québec	Canada
Génome Canada	Canada
Fondation Michael Smith pour la recherche en santé	Canada
Ministère de la Recherche et de l'innovation	Canada
Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie	Canada
Nova Scotia Health Research Foundation	Canada
Research Manitoba	Canada
Saskatchewan Health Research Foundation	Canada
Conseil de recherches en sciences humaines	Canada
Fondation nationale des sciences naturelles de la Chine	Chine
Fondation provinciale des sciences naturelles de Zhejiang	Chine
Fondation scientifique croate	Croatie
Conseil estonien de la recherche	Estonie
Académie de Finlande	Finlande
Frontière humaine	France
Agence nationale de recherches	France
Fondation allemande pour la recherche	Allemagne
Commission des bourses universitaires	Hong Kong
Fonds hongrois de la recherche scientifique	Hongrie
Science Foundation Ireland	Irlande
Fondation israélienne pour les sciences	Israël
Ministère de l'Éducation, des Universités et de la Recherche	Italie
Société japonaise pour la promotion de la science	Japon
Fonds national de la recherche	Luxembourg
Organisation pour la Recherche Scientifique des Pays-Bas	Pays-Bas

Bailleur de fonds	Pays
Conseil de recherches en santé de la Nouvelle-Zélande	Nouvelle-Zélande
NordForsk	Norvège
Conseil de recherche de la Norvège	Norvège
Ministère des Sciences et de l'Enseignement supérieur	Pologne
Centre national de recherche et développement	Pologne
Centre scientifique national	Pologne
Fondation pour la science et la technologie	Portugal
Fondation russe pour la recherche fondamentale	Russie
Fondation russe pour les sciences	Russie
Ministère de l'Éducation, Science, Recherche et du Sport de la République Slovaque	Slovaquie
Agence slovaque de recherche et développement	Slovaquie
Agence slovène de recherche	Slovénie
Fondation suédoise pour la recherche stratégique	Suède
Conseil suédois de la recherche	Suède
Conseil suédois de la recherche pour l'environnement, les sciences agricoles et la planification spatiale	Suède
Conseil suédois de la recherche pour la santé, la vie active et le bien-être	Suède
VINNOVA	Suède
Fonds national suisse de la recherche scientifique	Suisse
Académie des sciences médicales	Royaume-Uni
Conseil de recherche en biotechnologie et en sciences biologiques	Royaume-Uni
Cancer Research UK	Royaume-Uni
Ministère de l'Environnement, de l'Alimentation et des Affaires rurales	Royaume-Uni
Conseil de la recherche en ingénierie et en sciences physiques	Royaume-Uni
Innovate UK	Royaume-Uni
Conseil de recherches médicales	Royaume-Uni
Centre national pour le remplacement, le raffinement et la réduction des animaux dans la recherche	Royaume-Uni
Natural Environment Research Council	Royaume-Uni
NIHR Central Commissioning Facility	Royaume-Uni
NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre	Royaume-Uni
NIHR Trainees Coordinating Centre	Royaume-Uni
Société royale	Royaume-Uni
Directions générales de la santé et de l'aide sociale du gouvernement écossais	Royaume-Uni
Wellcome Trust	Royaume-Uni



## Tableau 10-3 :

Liste des bailleurs de fonds de la recherche sur les MII dans la plateforme Dimensions, par pays, pour la période de 2013 à 2017 (suite)

Bailleur de fonds	Pays
Agency for Healthcare Research and Quality	États-Unis
Agricultural Research Service	États-Unis
Alzheimer's Drug Discovery Foundation	États-Unis
Arnold and Mabel Beckman Foundation	États-Unis
Arthritis Foundation	États-Unis
Autism Speaks	États-Unis
California HIV/AIDS Research Program	États-Unis
California Institute for Regenerative Medicine	États-Unis
Cancer Prevention and Research Institute of Texas	États-Unis
Centers for Disease Control and Prevention	États-Unis
Congressional Direct Medical Research Program	États-Unis
Crohn's and Colitis Foundation of America	États-Unis
Directorate for Biological Sciences	États-Unis
Directorate for Computer & Information Science & Engineering	États-Unis
Directorate for Engineering	États-Unis
Directorate for Mathematical & Physical Sciences	États-Unis
Directorate for Social, Behavioral & Economic Sciences	États-Unis
Health Resources and Services Administration	États-Unis
Juvenile Diabetes Research Foundation	États-Unis
National Aeronautics and Space Administration	États-Unis
National Cancer Institute	États-Unis
National Center for Advancing Translational Sciences	États-Unis
National Center for Complementary and Integrative Health	États-Unis
National Eye Institute	États-Unis
National Heart Lung and Blood Institute	États-Unis
National Human Genome Research Institute	États-Unis
National Institute of Allergy and Infectious Diseases	États-Unis
National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases	États-Unis
National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering	États-Unis
National Institute of Child Health and Human Development	États-Unis
National Institute of Dental and Craniofacial Research	États-Unis
National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases	États-Unis
National Institute of Environmental Health Sciences	États-Unis

Bailleur de fonds	Pays
National Institute of Food and Agriculture	États-Unis
National Institute of General Medical Sciences	États-Unis
National Institute of Mental Health	États-Unis
National Institute of Neurological Disorders and Stroke	États-Unis
National Institute of Nursing Research	États-Unis
National Institute on Aging	États-Unis
National Institute On Alcohol Abuse and Alcoholism	États-Unis
National Institute on Drug Abuse	États-Unis
National Institutes of Health Clinical Center	États-Unis
National Psoriasis Foundation	États-Unis
Office of the Director	États-Unis
Patient Centered Outcomes Research Institute	États-Unis
Shriners Hospitals for Children	États-Unis
United States Army	États-Unis
United States Department of the Navy	États-Unis
United States Department of Veterans Affairs	États-Unis
United States National Library of Medicine	États-Unis
University of California - Cancer Research Coordinating Committee	États-Unis

## Annexe B - Données bibliométriques

Les données bibliométriques utilisées dans le cadre de la présente étude sont extraites de la Banque de données bibliométriques canadienne (CBD<sup>MC</sup>) élaborée par l'Observatoire des sciences et des technologies (OST) à l'aide du Web of science (WoS) Clarivate Analytic. Le WoS comprend trois bases de données (le Science Citation Index Expanded<sup>MC</sup>, le Social Sciences Citation Index<sup>MC</sup> et l'Arts & Humanities Citation Index<sup>MC</sup>) couvrant plus de 12 000 journaux traitant de tous les domaines de connaissances en 2016.

Ces bases de données ne comprennent pas tous les documents susceptibles d'avoir été publiés par des chercheurs canadiens ou étrangers, puisque certains travaux sont disséminés par l'entremise d'autres médias scientifiques non indexés par le WoS (par exemple, les journaux très spécialisés, les journaux nationaux, la documentation parallèle et les actes de conférences non publiés dans des journaux). En revanche, les bases de données du WoS comprennent la production scientifique des

chercheurs la plus visible pour les Canadiens et les communautés scientifiques à l'échelle mondiale et qui est donc la plus susceptible d'être citée.

Étant donné que la classification des sujets du WoS s'applique aux journaux et non pas aux articles individuels, pour identifier plus spécifiquement les articles qui se concentrent sur la maladie de Crohn et la colite, l'OST a utilisé le U.S. National Library of Medicine's Medical Subject Headings (MeSH) qui s'appuie sur un vocabulaire contrôlé pour attribuer un sujet médical à chaque article indexé dans PubMed. Le tableau 10-4 présente les requêtes au MeSH sélectionnées dans le cadre de la présente étude, ainsi que le nombre d'articles récupérés dans PubMed.

Tableau 10-4 :  
Mots-clés des MII et interrogations du MeSH

Recherche	Paramètres de recherche	Résultats
No 1	Search (Colitis Gravis [MeSH terms] AND (Review[ptyp] OR Journal Article[ptyp]) AND ("2009/01/01"[PDat] : "2016/12/31"[PDat] ))	7 188
No 2	Search (Crohn's disease [MeSH terms] AND (Review[ptyp] OR Journal Article[ptyp]) AND ("2009/01/01"[PDat] : "2016/12/31"[PDat] ))	9 356
No 3	Search (inflammatory bowel [MeSH terms] AND (Review[ptyp] OR Journal Article[ptyp]) AND ("2009/01/01"[PDat] : "2016/12/31"[PDat] ))	10 914
<b>No 4</b>	<b>Recherche no 1 OU no 2 OU no 3</b>	22 647

Source : PubMed, données récupérées le 24 novembre 2017 [N.d.rév. : cette recherche a probablement pour l'essentiel été réalisée en anglais]

Ensemble, ces trois requêtes ont permis de récupérer 22 647 articles dans PubMed au cours de la période 2009-2016. En raison de la structure de classification du MeSH, ces requêtes couvrent aussi les concepts et termes MeSH suivants :

- la requête 1 comprend les articles sur la rectocolite idiopathique et la colite ulcéreuse;
- la requête 2 récupère les articles traitant de la maladie de Crohn, de l'entérite de Crohn, de la colite granulomateuse, de l'entérite granulomateuse, de l'iléocolite, de l'entérite régionale et de l'iléite terminale.

Il faut prendre note qu'un article donné peut comporter plus d'un de ces termes, c'est pourquoi la somme des articles récupérés par chaque requête sélectionnée est supérieure au nombre d'articles distincts récupérés par la stratégie de récupération globale.

À l'aide des noms des auteurs, des titres des articles et de leur année de publication, du volume du journal, du numéro et des numéros de page, ces articles dans PubMed ont été jumelés à des éléments correspondants dans le WoS afin de constituer les ensembles de données bibliométriques à partir desquels les domaines de mesure identifiés ci-dessous ont été calculés.

Il faut aussi prendre note que tous les enregistrements de PubMed n'ont pas nécessairement un élément correspondant dans le WoS. Parmi les 22 647 articles récupérés depuis PubMed, 20 245 ont été publiés dans un journal indexé dans le WoS. Parmi ceux-ci, 18 967 ont été jumelés à un enregistrement comportant au moins une adresse institutionnelle et correspondant aux types de documents utilisés dans l'analyse bibliométrique (articles,

notes de recherche et articles de synthèse parce qu'ils sont tous considérés comme des véhicules de nouvelles connaissances).

Les détails de la méthodologie ont été publiés au fil des années<sup>23-25</sup>. Ce qui suit ci-dessous est un synopsis des principaux éléments.

**Indicateurs :** Pour les 10 pays les plus productifs en matière de recherche sur les MII, les indicateurs suivants ont été produits, pour chaque pays et dans chaque secteur prioritaire.

**Nombre de publications :** Le nombre d'articles scientifiques dont les auteurs proviennent d'un pays en particulier, comme l'identifient les adresses des auteurs. Même si la base de données de l'OST compte plusieurs types de documents, seuls les articles, les notes de recherche et les articles de synthèse sont compris dans la description ci-dessus, puisque ce sont les principaux moyens de dissémination de nouvelles connaissances. Cet indicateur est aussi présenté sous forme de pourcentage des articles publiés dans le monde portant au moins une adresse institutionnelle du pays en question. Ces nombres de publications sont aussi compilés pour les institutions et secteurs canadiens (universités, hôpitaux, industries, gouvernement fédéral, gouvernement provincial et autres).

**Indice de spécialisation (IS) :** Il s'agit d'un indicateur de l'intensité relative de publication d'un pays dans les domaines prioritaires identifiés en lien avec l'intensité de publication dans le monde, dans les mêmes secteurs. Un IS supérieur à 1 signifie qu'un pays est spécialisé dans un domaine prioritaire si on le compare à la moyenne mondiale, alors qu'une valeur d'indice inférieure à 1 signifie le contraire.

**Facteur d'impact relatif moyen (FIRM) :** Cet indicateur propose une mesure de l'impact scientifique des journaux dans lesquels un groupe de chercheurs publient. Chaque journal détient un facteur d'impact (FI) calculé annuellement en fonction du nombre moyen de citations reçues pour les articles publiés au cours des deux années précédentes. La valeur FI d'un journal est attribuée à chaque article qu'il publie. Afin de tenir compte de différents profils de citation parmi plusieurs domaines et sous-domaines (par ex. il existe plus de citations dans la recherche biomédicale que dans le domaine des mathématiques), chaque FI d'article est alors divisé par le FI moyen des articles dans ce sous-domaine particulier, afin d'obtenir un facteur d'impact relatif (FIR). Le FIRM d'une institution donnée (ou d'un groupe de chercheurs) est calculé à l'aide du FIR moyen de tous les articles qui lui sont attribués. Lorsque le FIRM est supérieur à 1, cela signifie que l'institution (ou le groupe de chercheurs) publie dans des journaux cités plus souvent que la moyenne mondiale; lorsqu'il est inférieur à 1, cela signifie plutôt que l'institution (ou le groupe de chercheurs) publie dans des journaux moins souvent cités que la moyenne mondiale. Cet indicateur est considéré peu important si le nombre de publications en cause est inférieur à 30.

**Moyenne des citations relatives (MCR) :** Cet indicateur s'appuie sur le nombre de citations reçues par rapport à un article publié sur une période de trois ans suivant l'année de publication. Pour cette raison, pour les articles publiés en 2000, les citations reçues entre 2000 et 2003 sont considérées. Les citations par l'auteur sont incluses. Le nombre de citations reçues par chaque article est normalisé en fonction du nombre moyen de citations reçues par tous les articles dans le même sous-domaine, ce qui tient donc compte du fait que les pratiques de citation diffèrent d'une spécialité à l'autre. Lorsque la MCR est supérieure à 1, cela signifie qu'un article ou un groupe d'articles obtient un pointage supérieur à la *moyenne mondiale* dans sa spécialité; alors que si la MCR est inférieure à 1, ces publications ne sont pas citées aussi souvent que la moyenne mondiale. Cet indicateur est considéré non important lorsque le nombre de publications impliquées est inférieur à 30.

**Premier 10 % en matière d'impact (CR) :** Cet indicateur s'appuie sur la valeur de la citation relative (CR). Chaque article détient une CR, soit le nombre de citations reçues qui est ensuite normalisé (divisé) par le nombre moyen de citations reçues par tous les articles publiés au cours de la même année, dans la même spécialité. Le premier 10 % en matière d'impact (CR) concerne donc les articles dont la valeur de CR se situe dans le premier 10 % parmi tous les articles publiés au cours de la même année, dans la même spécialité.

## Références

1. Coward S, Clement F, Benchimol EI, et al. The rising prevalence of inflammatory bowel disease in Canada: Analyzing the past to predict the future (abstract). *J Can Assoc Gastroenterol*. 2018;1(Suppl 2):47-48.
2. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778.
3. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota from 1970 through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(6):857-863.
4. Stone MA, Mayberry JF, Baker R. Prevalence and management of inflammatory bowel disease: a cross-sectional study from central England. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(12):1275-1280.
5. Juillerat P, Pittet V, Bulliard JL, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in the canton of Vaud (Switzerland): A population-based cohort study. *J Crohns Colitis*. 2008;2(2):131-141.
6. Busch K, Ludvigsson JF, Ekstrom-Smedby K, et al. Nationwide prevalence of inflammatory bowel disease in Sweden: A population-based register study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(1):57-68.
7. Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G, et al. Familial aggregation in Crohn's disease and ulcerative colitis in a Norwegian population-based cohort followed for ten years. *J Crohns Colitis*. 2009;3(2):92-99.
8. Studd C, Cameron G, Beswick L, et al. Never underestimate inflammatory bowel disease: High prevalence rates and confirmation of high incidence rates in Australia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(1):81-86.
9. Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Hibi T, Watanabe M, Takebayashi T. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol*. 2009;44(7):659-665.
10. Amankwah N, Marrie RA, Bancej C, et al. Multiple sclerosis in Canada 2011 to 2031: Results of a microsimulation modelling study of epidemiological and economic impacts. *Health Promot Chron Dis Prev Can*. 2017;37(2):37-48.
11. Type 1 Diabetes. 2018; <https://www.jdrf.ca/whowe-are/type-1-diabetes/>. Accessed Aug 28, 2018.
12. Parkinson's: The Facts. 2017; [http://www.parkinson.ca/wp-content/uploads/2017\\_Brochure\\_TheFacts\\_En.pdf](http://www.parkinson.ca/wp-content/uploads/2017_Brochure_TheFacts_En.pdf). Accessed Aug 28, 2018.
13. Sherman PM, Banks Hart K, Rose KL, et al. Evaluation of funding gastroenterology research in Canada illustrates the beneficial role of partnerships. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(12):717-720.
14. Huang H, Fang M, Jostins L, et al. Finemapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature*. 2017;547(7662):173-178.
15. Ivison S, Des Rosiers C, Lesage S, et al. Biomarker-guided stratification of autoimmune patients for biologic therapy. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:56-63.

16. Jean L, Audrey M, Beauchemin C, et al. Economic Evaluations of Treatments for Inflammatory Bowel Diseases: A Literature Review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:7439730.
17. Veilleux S, Noiseux I, Lachapelle N, et al. Patients' perception of their involvement in shared treatment decision making: Key factors in the treatment of inflammatory bowel disease. *Patient Educ Couns*. 2018;101(2):331-339.
18. Veilleux S, Villeneuve M, Lachapelle N, et al. Exploring the use of a participative design in the early development of a predictive test: The importance of physician involvement. *Public Health Genomics*. 2017;20(3):174-187.
19. Veilleux S, Villeneuve M, Belanger M, et al. Factors leading to acceptance of and willingness to pay for predictive testing among chronically ill patients. *J Academic Bus and Econ*. 2016;16(4):35-46.
20. Chi KR. Epidemiology: Rising in the East. *Nature*. 2016;540(7634):S100-102.
21. Schoffel N, Bendels MH, Groneberg DA. Ulcerative colitis: A scientometric approach to the global research output and network. *Eur J Intern Med*. 2016;34.
22. Connelly TM, Devane L, Kelly JC, et al. The 100 classic papers in ulcerative colitis: a bibliometric analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016:1-9.
23. Gingras Y. Performance indicators: Keeping the black box open. Ottawa, ON. 1995.
24. Gingras Y. Bibliometrics and research evaluation. Uses and abuses. Cambridge, MA: The MIT Press; 2016.
25. Sugimoto CR, Lariviere V. Measuring research: What everyone needs to know. New York: Oxford University Press; 2018.

# RÉFÉRENCES

*Références dans l'ordre alphabétique*

- Abitbol V, Lahmek P, Buisson A, et al. Impact of complementary and alternative medicine on the quality of life in inflammatory bowel disease: Results from a French national survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(3):288-294.
- Abou Khalil M, Boutros M, Nedjar H, et al. Incidence rates and predictors of colectomy for ulcerative colitis in the era of biologics: Results from a provincial database. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(1):124-132.
- Achenbach TM, McConaughy SH, Howell CT. Child/adolescent behavioral and emotional problems: Implications of cross-informant correlations for situational specificity. *Psychol Bull*. 1987;101(2):213-232.
- Adler J, Raju S, Beveridge AS, et al. College adjustment in University of Michigan students with Crohn's and colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(9):1281-1286.
- Akobeng AK, Miller V, Firth D, et al. Quality of life of parents and siblings of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(4):S40-42.
- Al-Darmaki A, Hubbard J, Seow CH, et al. Clinical predictors of the risk of early colectomy in ulcerative colitis: A population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(8):1272-1277.
- Aldeguer X, Sicras-Mainar A. Costs of ulcerative colitis from a societal perspective in a regional health care area in Spain: A database study. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(1):9-19.
- Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A Metaanalysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(5):1089-1097.
- Amankwah N, Marrie RA, Bancej C, et al. Multiple sclerosis in Canada 2011 to 2031: Results of a microsimulation modelling study of epidemiological and economic impacts. *Health Promot Chron Dis Prev Can*. 2017;37(2):37-48.
- Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(5):350-359.
- Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;142(3):482-489.
- Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145(5):970-977.
- 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.
- 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):182-9.
- Ananthakrishnan AN. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: A review. *Dig Dis Sci*. 2015;60(2):290-298.
- Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):205-217.
- Andersen V, Olsen A, Carbonnel F, et al. Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. no pagination.
- Anderson A, Click B, Ramos-Rivers C, et al. Lasting impact of clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease: A propensity score matched analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(12):2180-2188.
- Andersson RE, Olaison G, Tysk C, et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2001;344(11):808-814.
- Argyriou K, Kapsoritakis A, Oikonomou K, et al. Disability in patients with inflammatory bowel disease: Correlations with quality of life and patient's characteristics. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017:1-11.
- Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Hibi T, Watanabe M, Takebayashi T. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol*. 2009;44(7):659-665.
- Assa A, Ish-Tov A, Rinawi F, et al. School attendance in children with functional abdominal pain and inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(5):553-557.
- Aujnarain A, Mack DR, Benchimol EI. The role of the environment in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15(6):326.
- Australian Crohn's and Colitis Foundation. The Economic Costs of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. 2017.
- Baena-Diez JM, Garcia-Gil M, Comas-Cufi M, et al. Association between chronic immune-mediated inflammatory diseases and cardiovascular risk. *Heart*. 2018;104(2):119-126.
- Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):463-468.
- Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, et al. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr*. 2009;155(3):421-426.
- Basseri B, Enayati P, Marchevsky A, et al. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease: Case presentations and review. *J Crohns Colitis*. 2010;4(4):390-397.



- Bassi A, Dodd S, Williamson P, et al. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: A single centre retrospective study. *Gut*. 2004;53(10):1471-1478.
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380(9853):1590-1605.
- Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: A prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-1625.
- Beaugerie L, Carrat F, Colombel JF, et al. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut*. 2014;63(9):1416-1423.
- Beaugerie L. Inflammatory bowel disease therapies and cancer risk: where are we and where are we going? *Gut*. 2012;61(4):476-483.
- Becker HM, Grigat D, Ghosh S, et al. Living with inflammatory bowel disease: A Crohn's and Colitis Canada survey. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(2):77-84.
- Benchimol EI, Manuel DG, To T, et al. Asthma, type 1 and type 2 diabetes mellitus, and inflammatory bowel disease amongst South Asian immigrants to Canada and their children: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2015;10(4):1-13.
- Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, et al. Trends in epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease in Canada: Distributed network analysis of multiple population-based provincial health administrative databases. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):1120-1134.
- Benchimol EI, Bernstein CN, Nguyen GC, et al. Disparities in the care of rural and urban Canadians with inflammatory bowel disease: A population-based study (abstract). *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2018;1(Suppl 2):51-52.
- Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-439.
- Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: Evidence from health administrative data. *Gut*. 2009;58(11):1490-1497.
- Benchimol EI, Guttman A, Mack DR, et al. Validation of international algorithms to identify adults with inflammatory bowel disease in health administrative data from Ontario, Canada. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(8):887-896.
- Benchimol EI, Guttman A, To T, et al. Changes to surgical and hospitalization rates of pediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada (1994-2007). *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(10):2153-2161.
- Benchimol EI, Hawken S, Kwong JC, et al. Safety and utilization of influenza immunization in children with inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2013;131(6).
- Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, et al. Rural and urban residence during early life is associated with risk of inflammatory bowel disease: A population-based inception and birth cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1412-1422.
- Benchimol EI, Kuenzig ME, Bernstein CN, et al. Rural and urban disparities in the care of Canadian patients with inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol*. 2018, in press.
- Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(4):803-813.
- Benchimol EI, Manuel DG, Guttman A, et al. Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: A population based cohort study of epidemiology trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(10):1761-1769.
- Benchimol EI, Manuel DG, Mojaverian N, et al. Health services utilization, specialist care, and time to diagnosis with inflammatory bowel disease in immigrants to Ontario, Canada: A population-based cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(10):2482-2490.
- Benchimol EI, To T, Griffiths AM, et al. Outcomes of pediatric inflammatory bowel disease: socioeconomic status disparity in a universal-access healthcare system. *J Pediatr*. 2011;158(6):960-967.
- Benchimol EI, Walters TD, Kaufman M, et al. Assessment of knowledge in adolescents with inflammatory bowel disease using a novel transition tool. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(5):1131-1137.
- Benedini V, Caporaso N, Corazza GR, et al. Burden of Crohn's disease: Economics and quality of life aspects in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:209-218.
- Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G, et al. Familial aggregation in Crohn's disease and ulcerative colitis in a Norwegian population-based cohort followed for ten years. *J Crohns Colitis*. 2009;3(2):92-99.
- Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(1):24-30.
- Berger M, Murray J, Xu J, et al. Alternative valuations of work loss and productivity. *J Occup Environ Med*. 2001;43(1):18-24.
- Bernklev T, Jahnsen J, Lygren I, et al. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease measured with the short form-36: Psychometric assessments and a comparison with general population norms. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(10):909-918.

- Bernstein C, Rawsthorne P, Blanchard J. Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(6):759-762.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2001;85(3):430-434.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, et al. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2000;133(10):795-799.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, et al. The association between corticosteroid use and development of fractures among IBD patients in a population-based database. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(8):1797-1801.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1116-1122.
- Bernstein CN, Garland A, Peschken CA, et al. Predictors of ICU admission and outcomes 1 year post-admission in persons with IBD: A population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(6):1341-1347.
- Bernstein CN, Hitchon C, Walld R, et al. Increased burden of psychiatric disorders in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018, in press.
- Bernstein CN, Longobardi T, Finlayson G, et al. Direct medical cost of managing IBD patients: A Canadian population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(8):1498-1508.
- Bernstein CN, Nugent Z, Targownik LE, et al. Predictors and risks for death in a population-based study of persons with IBD in Manitoba. *Gut*. 2015;64(9):1403-1411.
- Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, et al. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(5):993-1002.
- Bernstein CN, Singh S, Graff LA, et al. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(9):1994-2002.
- Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129(3):827-836.
- Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(1):41-45.
- Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1559-1568.
- Bernstein CN. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2001;3(6):477-483.
- Bernstein CN. Review article: Changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease-clues for aetiology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(10):911-919.
- Bewtra M, Newcomb CW, Wu Q, et al. Mortality associated with medical therapy versus elective colectomy in ulcerative colitis: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;163(4):262-270.
- Bhandari S, Abdul MKM, Dhakal B, et al. Increased rate of venous thromboembolism in hospitalized inflammatory bowel disease patients with clostridium difficile infection. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(10):1847-1852.
- Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: A longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(10):2203-2208.
- Bitton A, Vutcovici M, Patenaude V, et al. Decline in IBD incidence in Quebec: Part of the changing epidemiologic pattern in North America. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(10):1782-1783.
- Bitton A, Vutcovici M, Sewitch M, et al. Mortality trends in Crohn's disease and ulcerative colitis: A population-based study in Québec, Canada. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):416-423.
- Blomqvist P, Ekblom A. Inflammatory bowel diseases: Health care and costs in Sweden in 1994. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(11):1134-1139.
- 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.
- Boonen A, Dagnelie PC, Feleus A, et al. The impact of inflammatory bowel disease on labor force participation: Results of a population sampled case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(6):382-389.
- Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, et al. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol*. 1994;140(3):268-278.
- Brassard P, Vutcovici M, Ernst P, et al. Increased incidence of inflammatory bowel disease in Quebec residents with airway diseases. *Eur Respir J*. 2015;45(4):962-968.
- Bray J, Fernandes A, Nguyen G, et al. The challenges of living with inflammatory bowel disease: Summary of a summit on patient and healthcare provider perspectives. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016; no pagination.

- Burisch J, Jess T, Martinato M, et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7(4):322-337.
- Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe--an ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis*. 2014;8(7):607-616.
- Burisch J, Vardi H, Pedersen N, et al. Costs and resource utilization for diagnosis and treatment during the initial year in a European inflammatory bowel disease inception cohort: An ECCO-EpiCom Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(1):121-131.
- Busch K, da Silva SA, Holton M, et al. Sick leave and disability pension in inflammatory bowel disease: A systematic review. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1362-1377.
- Busch K, Ludvigsson JF, Ekstrom-Smedby K, et al. Nationwide prevalence of inflammatory bowel disease in Sweden: A population-based register study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(1):57-68.
- Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989;34(12):1841-1854.
- Camara RJ, Ziegler R, Begre S, et al. The role of psychological stress in inflammatory bowel disease: Quality assessment of methods of 18 prospective studies and suggestions for future research. *Digestion*. 2009;80(2):129-139.
- Canadian Cancer Society's Steering Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics 2012. Toronto, ON 2012.
- Carr I, Mayberry JF. The effects of migration on ulcerative colitis: A three-year prospective study among Europeans and first- and second- generation South Asians in Leicester (1991-1994). *Am J Gastroenterol*. 1999;94(10):2918-2922.
- Carroll MW, Hamilton Z, Gill H, et al. Pediatric inflammatory bowel disease among South Asians living in British Columbia, Canada: A distinct clinical phenotype. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):387-396.
- Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, et al. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: A Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(5):488-496.
- Centers for Disease Control. Health Related Quality of Life (HRQOL). 2017; <https://www.cdc.gov/hrqol/concept.htm>.
- Charpentier C, Salleron J, Savoye G, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Gut*. 2014;63(3):423-432.
- Chhibba T, Walker JR, Sexton K, et al. Workplace accommodation for persons with IBD: What is needed and what is accessed. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(10):1589-1595.
- Chi KR. Epidemiology: Rising in the East. *Nature*. 2016;540(7634):S100-102.
- Chouliaras G, Margoni D, Dimakou K, et al. Disease impact on the quality of life of children with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(6):1067-1075.
- Chuang LS, Villaverde N, Hui KY, et al. A frameshift in CSF2RB predominant among Ashkenazi Jews increases risk for Crohn's disease and reduces monocyte signaling via GM-CSF. *Gastroenterology*. 2016;151(4):710-723.
- Church P, Walters T, Benchimol E, et al. Steroid-free remission among Canadian pediatric inflammatory bowel disease patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016(4792898):7-8.
- Claar RL, van Tilburg MAL, Abdullah B, et al. Psychological distress and quality of life in pediatric Crohn disease: Impact of pain and disease state. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(4):420-424.
- Cohen R, Rizzo J, Yang M, et al. Direct and indirect utilization and costs associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107.
- Cohen R, Skup M, Ozbay AB, et al. Direct and indirect healthcare resource utilization and costs associated with ulcerative colitis in a privately-insured employed population in the US. *J Med Econ*. 2015;18(6):447-456.
- Connelly TM, Devane L, Kelly JC, et al. The 100 classic papers in ulcerative colitis: a bibliometric analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016:1-9.
- Connolly MA, Johnson JA. Measuring quality of life in paediatric patients. *PharmacoEconomics*. 1999;16(6):605-625.
- Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: Improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun*. 2009;33(3-4):197-207.
- Corica D, Romano C. Renal involvement in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):226-235.
- Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):30-35.
- Coward S, Clement F, Benchimol E, et al. The rising prevalence of inflammatory bowel disease in Canada: Analyzing the past to predict the future. *J Can Assoc of Gastroenterol*. 2018;1(Suppl 2):A-29.
- Coward S, Heitman SJ, Clement F, et al. Ulcerative colitis-associated hospitalization costs: A population-based study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(7):357-362

- Crohn's and Colitis Canada. 2018; <http://www.crohnsandcolitis.ca>. Accessed May 3, 2018.
- Crohn's and Colitis Foundation of America. 2018; <http://www.crohnscolitisfoundation.org>. Accessed May 3, 2018.
- Cunningham CL, Drotar D, Palmero TM, et al. Health-related quality of life in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Child Health Care*. 2007;36(1):29-43.
- Dan A, Boutros M, Nedjar H, et al. Cost of ulcerative colitis in Quebec, Canada: A retrospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(8):1262-1271.
- Darr U, Khan N. Treat to target in inflammatory bowel disease: An updated review of literature. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15(1):116-125.
- Davis R, Bohlke K. Measles vaccination and inflammatory bowel disease: Controversy laid to rest? *Drug Saf*. 2001;24(13):939-946.
- Davis R, Kramarz P, Bohlke K, et al. Measlesmumps- rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: A case-control study from the vaccine safety datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(3):354-359.
- de Chambrun GP, Dauchet L, Gower-Rousseau C, et al. Vaccination and risk for developing inflammatory bowel disease: A meta-analysis of case-control and cohort studies. *Clin Gastroenterol H*. 2015;13(8):1405.
- De Serres G, Markowski F, Landry ETM, et al. Largest measles epidemic in North America in a decade-Quebec, Canada, 2011: Contribution of susceptibility, serendipity, and superspreading events. *J Infect Dis*. 2013;207(6):990-998.
- de Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: An integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(12):739-749.
- deBruyn JCC, Hilsden R, Fonseca K, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(1):25-33.
- deBruyn JCC, Soon IS, Hubbard J, et al. Nationwide temporal trends in incidence of hospitalization and surgical intestinal resection in pediatric inflammatory bowel diseases in the United States from 1997 to 2009. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(11):2423-2432.
- Desai A, Zator ZA, de Silva P, et al. Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(2):309-315.
- DeSalvo KB, Bloser N, Reynolds K, et al. Mortality prediction with a single general self-rated health question. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2006;21(3):267-275.
- Devaraj B, Kaiser AM. Surgical management of ulcerative colitis in the era of biologicals. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(1):208-220.
- Devlen J, Beusterien K, Yen L, et al. Barriers to mesalamine adherence in patients with inflammatory bowel disease: A qualitative analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(3):309-314.
- Dipasquale V, Romano C. Vaccination strategies in pediatric inflammatory bowel disease. *Vaccine*. 2017;35(45):6070-6075.
- Disanto G, Chaplin G, Morahan JM, et al. Month of birth, vitamin D and risk of immune mediated disease: a case control study. *BMC Medicine*. 2012;10(1):69.
- Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, et al. Relationship of health-related quality of life to health care utilization and mortality among older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2002;14(6):499-508.
- Drossman DA, Ringel Y. "Psychological factors in ulcerative colitis and Crohn's disease," in Kirsner's Inflammatory Bowel Disease, Sartor and Sandborn, Eds., pp. 340-356, WB Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 6th edition, 2004.
- Drummond D. Commission on the Reform of Ontario's Public Services. Public Services for Ontarians: A Path to Sustainability and Excellence. Toronto 2012.
- Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, et al. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol H*. 2014;12(9):1443-1451.
- Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, et al. Meta-analysis: Enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(6):795-806.
- Eccleston C, Fisher E, Law E, et al. Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic illness. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(4):CD009660.
- Eiser C, Morse R. Quality-of-Life measures in chronic diseases of childhood. *Health Technol Assess*. 2001;5(4):1-168.
- El-Matary W, Benchimol E, Mack D, et al. Allied health professional support in pediatric inflammatory bowel disease: A survey from the Canadian children inflammatory bowel disease network - a joint partnership of CIHR and the CH.I.L.D. foundation. *Can J Gastroenterol Hepatol Journal*. 2017; no pagination.
- Engelmann G, Erhard D, Petersen M, et al. Health-related quality of life in adolescents with inflammatory bowel disease depends on disease activity and psychiatric comorbidity. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2015;46(2):300-307.
- Eustace GJ, Melmed GY. Therapy for Crohn's Disease: A review of recent developments. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(5):19.
- Evans JM, McMahon AD, Murray FE, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut*. 1997;40(5):619-622.

- Farraye F, Melmed G, Lichtenstein G, et al. ACG clinical guideline: Preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):241-258.
- Feagan BG, Bala M, Yan S, et al. Unemployment and disability in patients with moderately to severely active Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(5):390-395.
- Feagan BG, Patel H, Colombel JF, et al. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: Results from the randomised GEMINI 1 trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):264-275.
- Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: A case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(8):1949-1954.
- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
- Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW, et al. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(3):e18-24.
- Frolkis AD, de Bruyn J, Jette N, et al. The association of smoking and surgery in inflammatory bowel disease is modified by age at diagnosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e165.
- Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, 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.
- Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM, et al. Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1739-1748.
- Gandek B, Sinclair SJ, Kosinski M, et al. Psychometric evaluation of the SF-36 health survey in Medicare managed care. *Health Care Financ Rev*. 2004;25(4):5-25.
- Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1588-1594.
- Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, et al. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(4):1008-1013.
- Gevers D, Kugathasan S, Denson L, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host and Microbe J*. 2014;15(3):382-392.
- Gibson PR, Vaizey C, Black CM, et al. Relationship between disease severity and quality of life and assessment of health care utilization and cost for ulcerative colitis in Australia: A cross-sectional, observational study. *J Crohns Colitis*. 2014;8(7):598-606.
- Gibson TB, Ng E, Ozminkowski RJ, et al. The direct and indirect cost burden of Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Occup Environ Med*. 2008;50(11):1261-1272.
- Gingras Y. Bibliometrics and research evaluation. Uses and abuses. Cambridge, MA: The MIT Press; 2016.
- Gingras Y. Performance indicators: Keeping the black box open. Ottawa, ON. 1995.
- Gleason PP, Alexander GC, Starner CI, et al. Health plan utilization and costs of specialty drugs with 4 chronic conditions. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(7):542-548.
- Gleeson MH, Davis AJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and newly diagnosed colitis: A case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(6):817-825.
- Government of Canada. Canadian Immunization Guide. Part 3: Vaccination of Specific Populations. Page 8 Immunization of Immunocompromised Persons. 2016; <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html>. Accessed September 15, 2018.
- Gradel KO, Nielsen HL, Schonheyder HC, et al. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology*. 2009;137(2):495-501.
- Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: A review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(7):1105-1118.
- Graff LA, Walker JR, Lix L, et al. The relationship of inflammatory bowel disease type and activity to psychological functioning and quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1491-1501.
- Gray WN, Boyle SL, Graef DM, et al. Health related quality of life in youth with Crohn disease: role of disease activity and parenting stress. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(6):749-753.
- Green C, Elliott L, Beaudoin C, et al. A population-based ecologic study of inflammatory bowel disease: Searching for etiologic clues. *Am J Epidemiol*. 2006;164(7):615-623.
- Greenley RN, Cunningham C. Parent quality of life in the context of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol*. 2009;34(2):129-136.
- Greenley RN, Hommel KA, Nebel J, et al. A meta-analytic review of the psychosocial adjustment of youth with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol*. 2010;35(8):857-869.
- Gumidyala AP, Greenley RN. Correlates of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease: A cumulative risk model approach. *J Pediatr Psychol*. 2014;39(1):55-64.



- Gunnarsson C, Chen J, Rizzo J, et al. The employee absenteeism costs of inflammatory bowel disease: Evidence from US national survey data. *J Occup Environ Med*. 2013;55(4):393-401.
- Gunnarsson C, Chen J, Rizzo J, et al. Direct health care insurer and out-of-pocket expenditures of inflammatory bowel disease: Evidence from a US national survey. *Dig Dis Sci*. 2012;57(12):3080-3091.
- Haapamaki J, Roine RP, Sintonen H, et al. Health-related quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease related to disease activity. *J Paediatr Child Health*. 2011;47(11):832-837.
- Haddley K. Vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drugs Today (Barc)*. 2014;50(4):309-319.
- Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, et al. Meta-analysis: Excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med*. 2010;152(6):380-390.
- Halfvarson J, Jess T, Magnuson A, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: A co-twin control study of a Swedish-Danish twin population. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(10):925-933.
- Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet*. 2001;357(9272):1925-1928.
- Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ, et al. Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: Risk factors and risk-adjusted hospital outcomes. *JAMA*. 2001;285(21):2736-2742.
- Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, et al. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ*. 1991;303(6808):961-964.
- Hansen T, Targownik LE. Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(9):989-994.
- Hay JW, Hay AR. Inflammatory bowel disease: Costs-of-illness. *J Clin Gastroenterol*. 1992;14(4):309-317.
- Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: A network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;148(2):344-354.
- Hellstrom AE, Farkkila M, Kolho KL. Infliximab-induced skin manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(5):563-571.
- Herrinton LJ, Liu L, Levin TR, et al. Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010. *Gastroenterology*. 2012;143(2):382-389.
- Herzer M, Denson LA, Baldassano RN, et al. Family functioning and health related quality of life in adolescents with pediatric inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;23(1):95-100.
- Herzer M, Denson LA, Baldassano RN, et al. Patient and parent psychosocial factors associated with health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(3):295-299.
- Hilsden RJ, Verhoef MJ, Rasmussen H, et al. Use of complementary and alternative medicine by patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(2):655-662.
- Hirschmann S, Neurath MF. Top-down approach to biological therapy of Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(3):285-293.
- Hoie O, Schouten LJ, Wolters FL, et al. Ulcerative colitis: No rise in mortality in a European-wide population based cohort 10 years after diagnosis. *Gut*. 2007;56(4):497-503.
- Hoivik ML, Bernklev T, Solberg IC, et al. Patients with Crohn's disease experience reduced general health and vitality in the chronic stage: Ten-year results from the IBSEN study. *J Crohns Colitis*. 2012;6(4):441-453.
- Hoivik ML, Moum B, Solberg IC, et al. Health-related quality of life in patients with ulcerative colitis after a 10-year disease course: Results from the IBSEN study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(8):1540-1549.
- Holdam AS, Bager P, Dahlerup JF. Biological therapy increases the health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease in a clinical setting. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(6):706-711.
- Hou J, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):563-573.
- Huang H, Fang M, Jostins L, et al. Finemapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature*. 2017;547(7662):173-178.
- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):599-603.
- Huth K, Benchimol EI, Aglipay M, et al. Strategies to improve influenza vaccination in pediatric inflammatory bowel disease through education and access. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1761-1768.
- Hyams J, Dubinsky M, Baldassano R, et al. Infliximab is not associated with increased risk of malignancy or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1901-1914.

- IBD in EPIC Study Investigators, Tjønneland A, Overvad K, et al. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: A nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut*. 2009;58(12):1606-1611.
- Imhann F, Vich Vila A, Bonder M, et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2018;67(1):108-119.
- IMS Brogan Inc. Pharmastat Prescription Database. Ottawa 2012
- Ingerski LM, Modi AC, Hood KK, et al. Health-related quality of life across pediatric chronic conditions. *J Pediatr*. 2010;156(4):639-644.
- IsHak WW, Pan D, Steiner AJ, et al. Patient-reported outcomes of quality of life, functioning, and GI/psychiatric symptom severity in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(5):798-803.
- Iskandar HN, Dhere T, Farraye FA. Ulcerative colitis: Update on medical management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(11):44.
- Israeli E, Graff LA, Clara I, et al. Low prevalence of disability among patients with inflammatory bowel diseases a decade after diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(8):1330-1337.
- Israeli E, Ryan JD, Shafer LA, et al. Younger age at diagnosis is associated with panenteric, but not more aggressive, Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(1):72-79.
- Ivson S, Des Rosiers C, Lesage S, et al. Biomarker-guided stratification of autoimmune patients for biologic therapy. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:56-63.
- Janke KH, Raible A, Bauer M, et al. Questions on life satisfaction (FLZM) in inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 2004;19(4):343-353.
- Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, et al. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2195-2201.
- Jean L, Audrey M, Beauchemin C, et al. Economic Evaluations of Treatments for Inflammatory Bowel Diseases: A Literature Review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:7439730.
- Jelenova D, Prasko J, Ociskova M, et al. Quality of life and parental styles assessed by adolescents suffering from inflammatory bowel diseases and their parents. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:665-672.
- Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology*. 2012;143(2):375-381.
- Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-124.
- Juan J, Estiarte R, Colome E, et al. Burden of illness of Crohn's disease in Spain. *Dig Liver Dis*. 2003;35(12):853-861.
- Juillerat P, Pittet V, Bulliard JL, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in the canton of Vaud (Switzerland): A population-based cohort study. *J Crohns Colitis*. 2008;2(2):131-141.
- Kahn SA, Lin CW, Ozbay B, et al. Indirect costs and family burden of pediatric Crohn's disease in the United States. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(12):2089-2096.
- Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, et al. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: A novel association. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2412-2419.
- Kaplan GG, Ng SC. Globalisation of inflammatory bowel disease: Perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(4):307-316.
- Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313-321.
- Kaplan GG, Seow CH, Ghosh S, et al. Decreasing colectomy rates for ulcerative colitis: A population-based time trend study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1879-1887.
- Kaplan GG. Air pollution and the inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(5):1146-1148.
- Kaplan GG. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(12):720-727.
- Kappelman M, Moore K, Allen J, et al. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci*. 2013;58(2):519-525.
- Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: A nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):265-273.
- Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Porter CQ, et al. Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in US children and adults. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1907-1913.
- Karremans MC, Luime JJ, Hazes JMW, et al. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):631-642.
- Karve S, Candrilli S, Kappelman MD, et al. Healthcare utilization and comorbidity burden among children and young adults in the United States with systemic lupus erythematosus or inflammatory bowel disease. *J Pediatr*. 2012;161(4):662-670.

- Kawalec P, Malinowski KP. Indirect health costs in ulcerative colitis and Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015;15(2):253-266.
- Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, et al. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: A nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology.* 2013;145(5):1007-1015.
- Khanna R, Bressler B, Levesque BG, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): A cluster randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10006):1825-1834.
- Kiebles JL, Doerfler B, Keefer L. Preliminary evidence supporting a framework of psychological adjustment to inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(10):1685-1695.
- Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1998;115(4):813-821.
- Kish L, Hotte N, Kaplan GG, et al. Environmental particulate matter induces murine intestinal inflammatory responses and alters the gut microbiome. *PLoS One.* 2013;8(4):e62220.
- Klement E, Cohen RV, Boxman J, et al. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(5):1342-1352.
- Knez R, Franciskovic T, Samarin RM, et al. Parental quality of life in the framework of paediatric chronic gastrointestinal disease. *Coll Antropol.* 2011;35 Suppl 2:275-280.
- Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: Linking host genetics and the microbiome. *Gut.* 2013;62(10):1505-1510.
- Kotlyar D, Osterman M, Diamond R, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic t-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol H.* 2011;9(1):36-41.
- Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, 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.
- Kuenzig ME, Barnabe C, Seow CH, et al. Asthma is associated with subsequent development of inflammatory bowel disease: A population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(9):1405-1412.
- Kuenzig ME, Yim J, Coward S, et al. The NOD2-smoking interaction in Crohn's disease is likely specific to the 1007fs mutation and may be explained by age at diagnosis: A meta-analysis and case-only study. *EBioMedicine.* 2017;21:188-196.
- Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: A multicentre inception cohort study. *Lancet.* 2017;389(10080):1710-1718.
- Kunz JH, Greenley RN, Howard M. Maternal, paternal, and family health-related quality of life in the context of pediatric inflammatory bowel disease. *Qual Life Res.* 2011;20(8):1197-1204.
- Kunz JH, Hommel KA, Greenley RN. Health-related quality of life of youth with inflammatory bowel disease: A comparison with published data using the PedsQL 4.0 generic core scales. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(6):939-946.
- Lakatos PL, David G, Pandur T, et al. IBD in the elderly population: Results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008. *J Crohns Colitis.* 2011;5(1):5-13.
- Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol.* 2007;13(46):6134-6139.
- LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, et al. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9):CD008655.
- Leddin D, Tamim H, Levy AR. Decreasing incidence of inflammatory bowel disease in Eastern Canada: A population database study. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:140.
- Liang HF, Manne S, Shick J, et al. Incidence, prevalence, and natural history of primary sclerosing cholangitis in the United Kingdom. *Medicine.* 2017;96(24).
- Lindsay JO, Chipperfield R, Giles A, et al. A UK retrospective observational study of clinical outcomes and healthcare resource utilisation of infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(1):52-61.
- Lion M, Gearry R, Day A, et al. The cost of paediatric and perianal Crohn's disease in Canterbury, New Zealand. *N Z Med J.* 2012;125(1349):11-20.
- Lix LM, Graff LA, Walker JR, et al. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(11):1575-1584.
- Lofland J, Naim A, Rizzo J, et al. The indirect costs of inflammatory bowel disease: Evidence from United States national survey data. *Gastroenterology.* 2010;138(5).
- Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004;126(6):1504-1517.
- Loftus EV, Jr., Skup M, Ozbay AB, et al. The impact of moderate-to-severe Crohn's disease on employees' salary growth. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(10):1734-1738.



- Loftus Jr EV, Guerin A, Tsaneva M, et al. Direct and indirect economic burdens and impact on salary growth of moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009;136(5):A26-27.
- Longobardi T, Jacobs P, Bernstein CN. Work losses related to inflammatory bowel disease in the United States: Results from the national health interview survey *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1064-1072.
- Longobardi T, Jacobs P, Wu L, et al. Work losses related to inflammatory bowel disease in Canada: Results from a national population health survey. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):844-849.
- Longobardi T, Walker JR, Graff LA, et al. Health service utilization in IBD: Comparison of self-report and administrative data. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:137.
- Lonnfors S, Vermeire S, Greco M, et al. IBD and health-related quality of life -- discovering the true impact. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1281-1286.
- Loomes DE, Teshima C, Jacobs P, et al. Health care resource use and costs for Crohn's disease before and after infliximab therapy. *Can J Gastroenterol*. 2011;25(9):497-502.
- Lu Y, Jacobson DL, Ashworth LA, et al. Immune response to influenza vaccine in children with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):444-453.
- Lungu E, Warwick G. Potential savings from biosimilars in Canada. Patented medicine prices review board presentation in CADTH symposium 2017. [Presentation]. 2017; <https://www.cadth.ca/sites/default/files/symp-2017/presentations/april24-2017/Concurrent-Session-B4-Gary-Warwick.pdf>. Accessed Mar 16, 2018.
- Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. 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.
- Ma C, Moran GW, Benchimol EI, et al. Surgical rates for Crohn's disease are decreasing: A population-based time trend analysis and validation study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(12):1840-1848.
- Mahid S, Minor K, Stromberg A, et al. Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(4):431-438.
- Mandel MD, Balint A, Lovasz BD, et al. Work disability and productivity loss in patients with inflammatory bowel diseases in Hungary in the era of biologics. *Eur J Health Econ*. 2014;15 Suppl 1:S121-128.
- Marrie RA, Garland A, Peschken CA, et al. Increased incidence of critical illness among patients with inflammatory bowel disease: A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(12):2063-2070.
- Marrie RA, Walld R, Bolton JM, et al. Rising incidence of psychiatric disorders before diagnosis of immune-mediated inflammatory disease. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018, in press.
- Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, et al. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: Pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(1):213-227.
- Maunder RG, Levenstein S. The role of stress in the development and clinical course of inflammatory bowel disease: Epidemiological evidence. *Curr Mol Med*. 2008;8(4):247-252.
- Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: New insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut*. 2005;54(10):1481-1491.
- Mazzola G, Macaluso FS, Adamoli L, et al. Diagnostic and vaccine strategies to prevent infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Infection*. 2017;74(5):433-441.
- McGovern D, Kugathasan S, Cho J. Genetics of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1163-1176.
- Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1834-1840.
- Mesterton J, Jonsson L, Almer S, et al. Resource use and societal costs for Crohn's disease in Sweden. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(12):1882-1890.
- Meyer AM, Ramzan NN, Heigh RI, et al. Relapse of inflammatory bowel disease associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci*. 2006;51(1):168-172.
- Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, et al. Controversies surrounding the comorbidity of depression and anxiety in inflammatory bowel disease patients: A literature review. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(2):225-234.
- Molendijk I, Peeters KC, Baeten CI, et al. Improving the outcome of fistulising Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(3):505-518.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.
- Moore SE, McGrail KM, Peterson S, et al. Infliximab in ulcerative colitis: The impact of preoperative treatment on rates of colectomy and prescribing practices in the province of British Columbia, Canada. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(1):83-90.
- Morin S, Lix LM, Azimae M, et al. Mortality rates after incident nontraumatic fractures in older men and women. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2439-2448.

- Mottawea W, Chiang C-K, Mühlbauer M, et al. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat Commun*. 2016;7:13419.
- Murray S. New data on biosimilars of the big three anti-TNF drugs presented at EULAR 2016. Pharmafile (<http://www.pharmafile.com/news/505016/new-data-biosimilars-bigthree-anti-tnf-drugs-presented-eular-2016>). 2016 June 8, 2016.
- Murthy SK, James PD, Antonova L, et al. High end of life health care costs and hospitalization burden in inflammatory bowel disease patients: A population-based study. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177211.
- Murthy SK, Steinhart AH, Tinmouth J, et al. Impact of gastroenterologist care on health outcomes of hospitalised ulcerative colitis patients. *Gut*. 2012;61(10):1410-1416.
- Mussell M, Bocker U, Nagel N, et al. Reducing psychological distress in patients with inflammatory bowel disease by cognitive-behavioural treatment: exploratory study of effectiveness. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(7):755-762.
- Naim A, Nair K, Van Den Bos J, et al. Comparison of total health care expenditures and absenteeism for inflammatory bowel disease from an employer's perspective. *Value Health*. 2010;13(3):A207.
- National Institutes of Health information. 2018; [www.health.nih.gov](http://www.health.nih.gov). Accessed May 3, 2018.
- Negron ME, Rezaie A, Barkema HW, et al. Ulcerative colitis patients with clostridium difficile are at increased risk of death, colectomy, and postoperative complications: A population-based inception cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):691-704.
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778.
- Ng SC, Tang W, Ching JY, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*. 2013;145(1):158-165.
- Nguyen GC, Croitoru K, Silverberg MS, et al. Use of complementary and alternative medicine for inflammatory bowel disease is associated with worse adherence to conventional therapy: The COMPLIANT Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(6):1412-1417.
- Nguyen GC, Bernstein CN, Benchimol EI. Risk of surgery and mortality in elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(2):218-223.
- Nguyen GC, Bollegala N, Chong CA. Factors associated with readmissions and outcomes of patients hospitalized for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(11):1897-1904.
- Nguyen GC, Murthy SK, Bressler B, et al. Quality of care and outcomes among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(5):695-701.
- Nguyen GC, Nugent Z, Shaw S, et al. Outcomes of patients with Crohn's disease improved from 1988 to 2008 and were associated with increased specialist care. *Gastroenterology*. 2011;141(1):90-97.
- Nguyen GC, Sheng L, Benchimol EI. Health care utilization in elderly onset inflammatory bowel disease: A population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(4):777-782.
- Niewiadomski O, Studd C, Hair C, et al. Health care cost analysis in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in the first year of diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2015;9(11):988-996.
- Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(1):1-10.
- Niv G, Bar Josef S, Ben Bassat O, et al. Quality of life and uncertainty in Crohn's disease. *Qual Life Res*. 2017;26(6):1609-1616.
- Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*. 2010;139(3):779-787.
- Nugent Z, Singh H, Targownik LE, et al. Predictors of emergency department use by persons with inflammatory bowel diseases: A population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(12):2907-2916.
- Nurmi E, Haapamaki J, Paavilainen E, et al. The burden of inflammatory bowel disease on health care utilization and quality of life. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(1):51-57.
- Obih C, Wahbeh G, Lee D, et al. Specific carbohydrate diet for pediatric inflammatory bowel disease in clinical practice within an academic IBD center. *Nutrition*. 2016;32(4):418-425.
- Odes S, Vardi H, Friger M, et al. Clinical and economic outcomes in a population-based European cohort of 948 ulcerative colitis and Crohn's disease patients by Markov analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(7):735-744.
- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603-606.
- Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *Bmj*. 2017;357.

- Opheim R, Bernklev T, Fagermoen MS, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with inflammatory bowel disease: Results of a cross-sectional study in Norway. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(12):1436-1447.
- Ossum AM, Palm O, Lunder AK, et al. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis in patients with long-term inflammatory bowel disease: Results from 20 years of follow-up in the IBSen study. *J Crohns Colitis*. 2018;12(1):96-104.
- Otley AR, Griffiths AM, Hale S, et al. Health-related quality of life in the first year after a diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(8):684-691.
- Pallis AG, Vlachonikolis IG, Mouzas IA. Assessing health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease, in Crete, Greece. *BMC Gastroenterol*. 2002;2:1.
- Panes J, O'Connor M, Peyrin-Biroulet L, et al. Improving quality of care in inflammatory bowel disease: What changes can be made today? *J Crohns Colitis*. 2014;8(9):919-926.
- Pantell RH, Lewis CC. Measuring the impact of medical care on children. *J Chronic Dis*. 1987;40(S1):99-108.
- Papay P, Miehsler W, Tilg H, et al. Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(9):723-729.
- 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.
- Park D, Cha J, Kim H, et al. Predictive factors of complementary and alternative medicine use for patients with inflammatory bowel disease in Korea. *Complement Ther Med*. 2013;22(1):87-93.
- Park KT, Colletti RB, Rubin DT, et al. Health insurance paid costs and drivers of costs for patients with Crohn's disease in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(1):15-23.
- Park SJ, Kim WH, Cheon JH. Clinical characteristics and treatment of inflammatory bowel disease: A comparison of Eastern and Western perspectives. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11525-11537.
- Parkinson's: The Facts. 2017; [http://www.parkinson.ca/wp-content/uploads/2017\\_Brochure\\_TheFacts\\_En.pdf](http://www.parkinson.ca/wp-content/uploads/2017_Brochure_TheFacts_En.pdf). Accessed Aug 28, 2018.
- Patented Medicine Prices Review Board. News: The most expensive biologic treatments for chronic inflammatory disease dominate the Canadian market. 2016; <http://www.pmprbcepm.gc.ca/news.asp?a=view&id=188>. Accessed Mar 16, 2018.
- Pedersen N, Duricova D, Elkjaer M, et al. Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: Meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(7):1480-1487.
- Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324-1338.
- Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gomez-Ulloa D, et al. Systematic review of tumor necrosis factor antagonists in extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(1):25-36.
- Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, et al. Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with Crohn disease despite current treatment paradigms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(2):168-174.
- Phadke VK, Bednarczyk RA, Salmon DA, et al. Association between vaccine refusal and vaccine-preventable diseases in the United States: A review of measles and pertussis. *JAMA*. 2016;315(11):1149-1158.
- Pillai N, Dusheiko M, Burnand B, et al. A systematic review of cost-effectiveness studies comparing conventional, biological and surgical interventions for inflammatory bowel disease. *PLoS one*. 2017;12(10):e0185500.
- Pizzi LT, Weston CM, Goldfarb NI, et al. Impact of chronic conditions on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(1):47-52.
- Podolsky D. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002;347(6):417-429.
- Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, et al. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135(3):781-786.
- Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583-1590.
- Probert CS, Jayanthi V, Pinder D, et al. Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire. *Gut*. 1992;33(5):687-693.
- Rabbett H, Elbadri A, Thwaites R, et al. Quality of life in children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23(5):528-533.
- Radon K, Windstetter D, Poluda AL, et al. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: A case-control study. *Pediatrics*. 2007;120(2):354-361.

- Rawsthorne P, Clara I, Graff LA, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: A prospective longitudinal evaluation of the use of complementary and alternative medicine services and products. *Gut*. 2012;61(4):521-527.
- Reich K, Fedorak R, Madsen, K, et al. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: Basic science and clinical review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4934-4947.
- Reich KM, Chang HJ, Rezaie A, et al. The incidence rate of colectomy for medically refractory ulcerative colitis has declined in parallel with increasing anti-TNF use: A time-trend study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(6):629-638.
- Reif S, Klein I, Lubin F, et al. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1997;40(6):754-760.
- Rocchi A, Benchimol EI, Bernstein CN, et al. Inflammatory bowel disease: A Canadian burden of illness review. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(11):811-817.
- Rogala L, Miller N, Graff LA, et al. Population-based controlled study of social support, self-perceived stress, activity and work issues, and access to health care in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(4):526-535.
- Rosh J, Gross T, Mamula P, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: A cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(8):1024-1030.
- Roth MP, Petersen GM, McElree C, et al. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology*. 1989;96(4):1016-1020.
- Ruel J, Ko HM, Roda G, et al. Anal neoplasia in inflammatory bowel disease is associated with hpv and perianal disease. *Clin Transl Gastroen*. 2016;7.
- Ruemmele F, Veres G, Kolho K, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1179-1207.
- Rumman A, Candia R, Sam JJ, et al. Public versus private drug insurance and outcomes of patients requiring biologic therapies for inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017:7365937.
- Ryan JL, Mellon MW, Junger KW, et al. The clinical utility of health-related quality of life screening in a pediatric inflammatory bowel disease clinic. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(12):2666-2672.
- Sadowski DC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2009;23(3):185-202.
- Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: A multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(2):154-163.
- Salim S, Jovel J, Wine E, et al. Exposure to ingested airborne pollutant particulate matter increases mucosal exposure to bacteria and induces early onset of inflammation in neonatal IL-10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(7):1129-1138.
- Salim SY, Kaplan GG, Madsen KL. Air pollution effects on the gut microbiota: a link between exposure and inflammatory disease. *Gut Microbes*. 2014;5(2):215-219.
- Sandborn W, Colombel JF, Louis E, et al. Economic impact of deep remission in adalimumab-treated patients with Crohn's disease: Results from extend. *Gastroenterology*. 2011;140(5):S205.
- Sartor R, Wu G. Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology*. 2017;152(2):327-339.
- Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(11):1744-1753.
- Schoffel N, Bendels MH, Groneberg DA. Ulcerative colitis: A scientometric approach to the global research output and network. *Eur J Intern Med*. 2016;34.
- Scribano ML, Prantera C. Use of antibiotics in the treatment of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(5):648-653.
- Selim AJ, Rogers W, Fleishman JA, et al. Updated U.S. population standard for the Veterans RAND 12-item health survey (VR-12). *Qual Life Res*. 2009;18(1):43-52.
- Severs M, Petersen RE, Siersema PD, et al. Self-reported health care utilization of patients with inflammatory bowel disease correlates perfectly with medical records. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(3):688-693.
- Shabbir J, Britton DC. Stoma complications: A literature review. *Colorectal Dis*. 2010;12(10):958-964.
- Shafer LA, Walker JR, Chhibba T, et al. Association between IBD, disability, and reduced work productivity (presenteeism): A population-based study in Manitoba, Canada. *Gastroenterology*. 2017;152(5):152.
- Shaw KA, Bertha M, Hofmekler T, et al. Dysbiosis, inflammation, and response to treatment: A longitudinal study of pediatric subjects with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Genome Med*. 2016;8(1):75.
- Shaw S, Blanchard J, Bernstein C. Association between early childhood otitis media and pediatric inflammatory bowel disease: An exploratory population-based analysis. *J Pediatr*. 2013;162(3):510-514.
- Shaw S, Blanchard J, Bernstein C. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2133-2142.

- Shaw S, Blanchard J, Bernstein C. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2687-2692.
- Shaw S, Blanchard JF, Bernstein C. Early childhood measles vaccinations are not associated with paediatric IBD: A population-based analysis. *J Crohns Colitis*. 2015;9(4):334-338.
- Sherman PM, Banks Hart K, Rose KL, et al. Evaluation of funding gastroenterology research in Canada illustrates the beneficial role of partnerships. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(12):717-720.
- Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota from 1970 through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(6):857-863.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19:Suppl A:5-36.
- Sin A, Damman J, Ziring D, et al. Out-of-pocket cost burden in pediatric inflammatory bowel disease: A cross-sectional cohort analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(6):1368-1377.
- Singh H, Nugent Z, Brownell M, et al. Academic performance among children with inflammatory bowel disease: A population-based study. *J Pediatr*. 2015;166(5):1128-1133.
- Singh H, Nugent Z, Lix L, et al. There is no decrease in the mortality from IBD associated colorectal cancers over 25 years: A population based analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(4):S226-S227.
- Singh H, Nugent Z, Targownik LE, et al. Health care use by a population-based cohort of children with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(7):1302-1309.
- Singh H, Nugent Z, Yu BN, et al. Higher incidence of clostridium difficile infection among individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;153(2):430-438.
- Singh S, Al-Darmaki A, Frolkis AD, et al. Postoperative mortality among patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2015;149(4):928-937.
- Singh S, Blanchard A, Walker JR, et al. Common symptoms and stressors among individuals with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(9):769-775.
- Singh S, Kumar N, Loftus EV, et al. Neurologic complications in patients with inflammatory bowel disease: Increasing relevance in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(4):864-872.
- Singh S, Nagpal SJ, Murad MH, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):210-218.
- Singh S, Singh H, Loftus EV, 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(3):382-393.
- Söderlund S, Brandt L, Lapidus A, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1561-1567.
- Sood A, Midha V, Sood N, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut*. 2003;52(11):1587-1590.
- Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, et al. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2012;12(1):51.
- Sorensen JO, Nielsen OH, Andersson M, et al. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977-2011. *Liver Int*. 2018;38(3):532-541.
- Spinelli A, Correale C, Szabo H, et al. Intestinal fibrosis in Crohn's disease: Medical treatment or surgery? *Curr Drug Targets*. 2010;11(2):242-248.
- Sprakes MB, Ford AC, Suares NC, et al. Costs of care for Crohn's disease following the introduction of infliximab: A single-centre UK experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(11-12):1357-1363.
- Stallmach A, Dennler U, Marschall U, et al. Patient-relevant endpoints in inflammatory bowel diseases--have changes occurred in Germany over the past twelve years? *J Crohns Colitis*. 2015;9(5):390-397.
- Stark R, König H, Leidl R. Costs of inflammatory bowel disease in Germany. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(8):797-814.
- Statistics Canada. Average weekly earnings (including overtime), by province and territory. 2017.
- Statistics Canada. Table 102-0531--Deaths, by cause, Chapter XI: Diseases of the digestive system (K00 to K93), age group and sex, Canada, Annual. 2017.
- Statistics Canada. Table 282-0051: Labour Force Survey Estimates, Retirement Age by Class of Worker and Sex. 2018.
- Stepaniuk P, Bernstein CN, Targownik LE, et al. Characterization of inflammatory bowel disease in elderly patients: A review of epidemiology, current practices and outcomes of current management strategies. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(6):327-333.
- Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: The efficacy of anti-tumour necrosis factor alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(7):660-671.



- Stokley S, Jeyarajah J, Yankey D, et al. Human Papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007-2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2014-United States. *Mmwr-Morbid Mortal W.* 2014;63(29):620-624.
- Stone MA, Mayberry JF, Baker R. Prevalence and management of inflammatory bowel disease: a cross-sectional study from central England. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15(12):1275-1280.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989;299(6710):1259-1260.
- Strauss B, Bigham M. Does measles-mumps-rubella (MMR) vaccination cause inflammatory bowel disease and autism? *Can Commun Dis Rep.* 2001;27(8):65-72.
- Studd C, Cameron G, Beswick L, et al. Never underestimate inflammatory bowel disease: High prevalence rates and confirmation of high incidence rates in Australia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(1):81-86.
- Sugimoto CR, Lariviere V. Measuring research: What everyone needs to know. New York: Oxford University Press; 2018.
- Tanuseputro P, Wodchis WP, Fowler R, et al. The health care cost of dying: A population-based retrospective cohort study of the last year of life in Ontario, Canada. *PLoS one.* 2015;10(3):e0121759.
- Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD. Risk factors and management of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(2):168-174.
- Targownik LE, Nugent Z, Singh H, et al. Prevalence of and outcomes associated with corticosteroid prescription in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(4):622-630.
- Targownik LE, Sexton KA, Bernstein MT, et al. The relationship among perceived stress, symptoms, and inflammation in persons with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(7):1001-1012.
- Targownik LE, Singh H, Nugent Z, et al. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(8):1228-1235.
- Targownik LE, Tennakoon A, Leung S, et al. Temporal trends in initiation of therapy with tumor necrosis factor antagonists for patients with inflammatory bowel disease: A population-based analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(7):1061-1070.
- Targownik LE, Witt JC, Singh H, et al. Direct costs of care among patients with inflammatory bowel disease before and after initiation of anti-tnf therapy. *Gastroenterology.* 2018;154(6):S-833.
- The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL). Development and general psychometric properties. *Soc Sci Med.* 1998;46(12):1569-1585.
- Theunissen NCM, Vogels TGC, Koopman HM, et al. The proxy problem: Child report versus parent report in health-related quality of life research. *Qual Life Res.* 1998;7(5):387-397.
- Torres J, Mehandru S, Colombel JF, et al. Crohn's disease. *Lancet.* 2017;389(10080):1741-1755.
- Tozun N, Atug O, Imeryuz N, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: A multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(1):51-57.
- Trading Economics. Germany retirement age--men. 2018.
- Trading Economics. Germany retirement age--women. 2018.
- Turnbull GK, Vallis TM. Quality of life in inflammatory bowel disease: The interaction of disease activity with psychosocial function. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(9):1450-1454.
- Turner D, Carle A, Steiner SJ, et al. Quality items required for running a paediatric inflammatory bowel disease centre: An ECCO paper. *J Crohns Colitis.* 2017;11(8):981-987.
- Turner D, Koletzko S, Griffiths A, et al. Use of placebo in pediatric inflammatory bowel diseases: A position paper from ESPGHAN, ECCO, PIBDnet, and the Canadian children IBD network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(1):183-187.
- Turner D, Mack D, Leleiko N, et al. Severe pediatric ulcerative colitis: A prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2282-2291.
- Type 1 Diabetes. 2018; <https://www.jdrf.ca/whowe-are/type-1-diabetes/>. Accessed Aug 28, 2018.
- Uhlig H, Muise A. Clinical genomics in inflammatory bowel disease. *Trends Genet.* 2017;33(9):629-641.
- Uhlig H, Schwerdt T, Koletzko S, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014;147(5):990-1007.
- Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(11):1728-1738.
- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389(10080):1756-1770.
- van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNFalpha therapy: Results from the COIN study. *Gut.* 2014;63(1):72-79.
- van Erp SJ, Brakenhoff LK, Vollmann M, et al. Illness perceptions and outcomes in patients with inflammatory bowel disease: Is coping a mediator? *Int J Behav Med.* 2017;24(2):205-214.

- Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1114-1122.
- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-1992.
- Vavricka SR, Schoepfer AM, Scharl M, et al. Steroid use in Crohn's disease. *Drugs*. 2014;74(3):313-324.
- Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(3):496-505.
- Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6):830-837.
- Veilleux S, Noiseux I, Lachapelle N, et al. Patients' perception of their involvement in shared treatment decision making: Key factors in the treatment of inflammatory bowel disease. *Patient Educ Couns*. 2018;101(2):331-339.
- Veilleux S, Villeneuve M, Belanger M, et al. Factors leading to acceptance of and willingness to pay for predictive testing among chronically ill patients. *J Academic Bus and Econ*. 2016;16(4):35-46.
- Veilleux S, Villeneuve M, Lachapelle N, et al. Exploring the use of a participative design in the early development of a predictive test: The importance of physician involvement. *Public Health Genomics*. 2017;20(3):174-187.
- Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(1):20-25.
- Vidal A, Gomez-Gil E, Sans M, et al. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease patients: The role of psychopathology and personality. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(7):977-983.
- Vigod SN, Kurdyak P, Brown HK. First-onset psychiatric disorders in pregnant and postpartum women with inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: A population-based study. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2018;1:7-8.
- Vogelaar L, Spijker Avt, van der Woude CJ. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2009;2:101-109.
- von Wietersheim J, Kessler H. Psychotherapy with chronic inflammatory bowel disease patients: A review. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(12):1175-1184.
- Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, et al. Crohn's disease in the elderly: A comparison with young adults. *J Clin Gastroenterol*. 1998;27(2):129-133.
- Walker JR, Ediger JP, Graff LA, et al. The Manitoba IBD cohort study: A population-based study of the prevalence of lifetime and 12-month anxiety and mood disorders. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(8):1989-1997.
- Wall CL, Day AS, Geary RB. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(43):7652-7660.
- Wallander JL, Schmitt M, Koot HM. Quality of life measurements in children and adolescents: Issues, instruments, and applications. *J Clin Psychol*. 2001;57(4):571-585.
- Wan GJ, Kozma CM, Slaton TL, et al. Inflammatory bowel disease: Healthcare costs for patients who are adherent or non-adherent with infliximab therapy. *J Med Econ*. 2014;17(6):384-393.
- Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, et al. Direct and indirect induction of 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem*. 2010;285(4):2227-2231.
- Wang Y, Parker CE, Bhanji T, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4):1-139.
- Ward LM, Ma J, Rauch F, et al. Musculoskeletal health in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Osteoporosis Int*. 2017;28(11):3169-3177.
- Waters HC, Vanderpoel JE, Nejadnik B, et al. Resource utilization before and during infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *J Med Econ*. 2012;15(1):45-52.
- Weisshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(6):576-581.
- Weizman AV, Ahn E, Thanabalan R, et al. Characterisation of complementary and alternative medicine use and its impact on medication adherence in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(3):342-349.
- Whittemore R, Kanner S, Singleton S, et al. Correlates of depressive symptoms in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2002;3(3):135-143.
- Wilburn J, Twiss J, Kemp K, et al. A qualitative study of the impact of Crohn's disease from a patient's perspective. *Frontline Gastroenterol*. 2017;8(1):68-73.
- Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C, et al. Patient-reported outcomes in a French nationwide survey of inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):165-174.

Wilson DC, Russell RK. "Crohn's disease" in Wyllie R, Hyams JS, Kay MH, eds, pediatric gastrointestinal and liver disease, Fifth Edition. Philadelphia: Elsevier, Inc.; 2015:520-527.

Wisniewski A, Flejou JF, Siproudhis L, et al. anal neoplasia in inflammatory bowel disease: Classification proposal, epidemiology, carcinogenesis, and risk management perspectives. *J Crohns Colitis*. 2017;11(8):1011-1018.

Wright EK, Kamm MA. Impact of drug therapy and surgery on quality of life in Crohn's disease: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(5):1187-1194.

Wu S, Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection. *Discov Med*. 2011;11(59):325-335.

Xiao ZL, Pei ZM, Yuan M, et al. Risk of stroke in patients with inflammatory bowel disease: A systematic Review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(12):2774-2780.

Xu J, Lin H, Feng X, et al. Different therapeutic approaches on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:199.

Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):741-747.

Zand A, van Deen W, Inserra E, et al. Presenteeism in inflammatory bowel diseases: A hidden problem with significant economic impact. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(7):1623-1630.

Zhao X, Bjerre LM, Nguyen GC, et al. Health services use during transition from pediatric to adult care for inflammatory bowel disease: a population-based study using health administrative data. *J Pediatr*. 2018, in press.

Zhernakova A, van Diemen CC, Wijmenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases. *Nat Rev Genet*. 2009;10(1):43-55.

Zollman C, Vickers A. What is complementary medicine? *Br Med J*. 1999;319(7211):693-696.







Crohn et  
Colite Canada  
Crohn's and  
Colitis Canada

Pour faire un don maintenant, veuillez  
composer le 1 800-387-1479 ou visiter le  
**[crohnetcolite.ca](http://crohnetcolite.ca)**  
Suivez-nous à **@ayezducra**    
Organisme de bienfaisance enregistré | No 11883 1486 RR 0001



Le sceau de confiance  
du Programme de  
normes est une marque  
d'Imagine Canada utilisée  
sous licence par Crohn  
et Colite Canada.