

FARHAD PEERANI, M.D.

Farhad Peerani a obtenu son diplôme en médecine de l'Université de la Colombie-Britannique et a effectué des programmes de résidence en médecine interne et en gastro-entérologie à l'Université de l'Alberta. Il a accompli une surspécialisation de deux ans en recherche clinique sur la maladie inflammatoire de l'intestin (MII) à l'Université de l'Alberta et à l'hôpital Mount Sinai de New York. Il a ensuite été nommé professeur adjoint de médecine à l'Université de l'Alberta le 1^{er} juillet 2016. Il est directeur du programme de bourses de recherche sur les MII et trésorier du Consortium canadien de recherche sur les MII. Dans ses recherches, il s'intéresse tout particulièrement à l'efficacité en situation réelle des traitements biologiques et à base de petites molécules, aux MII chez les personnes âgées et au phénotype de la cholangite sclérosante primitive liée aux MII.

Affiliations de l'auteur : Division de gastro-entérologie, Université de l'Alberta, Edmonton, Alberta

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

Introduction

La prise en charge optimale des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) peut être problématique dans le meilleur des cas; toutefois, cette notion devient plus pertinente lorsqu'on en vient au traitement de la population de niche des personnes qui sont atteintes de MII à un âge avancé. La prévalence des MII chez les Canadiens âgés a presque doublé en l'espace de cinq ans, passant de 1/160 en 2018 à 1/88 en 2023.¹ Alors que la majorité des patients atteints de MII reçoivent le diagnostic entre 20 et 40 ans, 10 à 15 % le reçoivent au-delà de 60 ans.² Les patients qui sont atteints de colite ulcéreuse (CU) à un âge avancé présentent plus souvent une colite du côté gauche avec une étendue moindre de la maladie, tandis que les patients qui sont atteints de la maladie de Crohn (MC) à un âge avancé présentent typiquement un phénotype inflammatoire colique. Bien que les patients qui sont atteints de MII à un âge avancé présentent généralement des antécédents moins agressifs, ils sont exposés à un risque d'intervention chirurgicale similaire à celui des personnes atteintes de MII à l'âge adulte et la majorité d'entre eux reçoivent des traitements non innovants.³ Le manque de connaissances et d'aisance des médecins dans le traitement des MII chez les personnes âgées contribue probablement au maintien inapproprié des patients sous un traitement par stéroïdes et/ou 5-aminosalicylates à long terme.

La documentation existante sur les MII chez les personnes âgées ne fait souvent pas la différence entre les patients atteints de MII lorsqu'ils sont enfants ou adultes et les patients atteints de MII à un âge avancé;

cet article abordera donc la prise en charge commune de ces deux groupes. Néanmoins, il est important de noter que ces deux groupes ont probablement des mécanismes physiopathologiques différents qui sous-tendent leur maladie respective, ce qui peut se répercuter sur les décisions thérapeutiques.⁴ Malheureusement, la majorité des données probantes permettant de guider la prise de décision dans les MII chez les personnes âgées sont dérivées d'analyses rétrospectives de données en situation réelle ou d'ensembles de données administratives sur la santé, ainsi que d'analyses post-hoc d'études contrôlées à répartition aléatoire (ECRA). Outre l'efficacité des médicaments, la prise en charge nuancée des patients âgés atteints de MII exige de tenir compte de la fragilité et des affections concomitantes pour aider à contextualiser les risques du traitement par immunosuppresseurs. Non seulement l'innocuité des traitements est subordonnée aux propriétés immunosuppressives intrinsèques du médicament, mais l'efficacité du médicament doit également être considérée au regard de la maîtrise efficace de l'activité de la maladie et de l'obtention d'une rémission sans corticostéroïdes.

Fragilité

Bien que l'Organisation européenne de la maladie Crohn et de la colite ait fixé un seuil de 60 ans pour définir les MII apparaissant à un âge avancé, l'âge chronologique seul ne suffit pas pour évaluer correctement l'aptitude d'un patient à suivre un traitement pour sa MII. La fragilité est un concept

multidimensionnel qui couvre les aspects du bien-être psychosocial, du soutien social, de la cognition, des affections concomitantes, de la nutrition et de l'état fonctionnel reflétant la capacité physiologique d'une personne à résister à des facteurs de stress tels que l'immunosuppression ou une intervention chirurgicale. Selon un examen systématique effectué récemment, la majorité de la documentation sur les patients atteints de MII tourne autour d'indices de fragilité modifiés qui n'ont pas été validés dans la population atteinte de MII.⁵ Cet examen systématique s'est penché sur les résultats non chirurgicaux des MII où la fragilité prédisait les hospitalisations, les réadmissions, la durée du séjour et la mortalité. Il a été démontré qu'un traitement efficace des MII diminue la fragilité, soulignant l'importance de ne pas sous-traiter les patients âgés atteints de MII dans le bon contexte clinique.⁶ Les prochaines études aideront à clarifier les outils de stratification du risque de fragilité pour le traitement des MII chez les personnes âgées; toutefois, les médecins peuvent intégrer directement dans leur clinique des mesures de la force de préhension et l'échelle de fragilité clinique⁷ pour mieux comprendre l'âge biologique de leurs patients âgés atteints de MII.

Innocuité

Infection

Bien que l'âge avancé et les affections concomitantes augmentent le risque d'infection chez les patients recevant un traitement biologique ou par petites molécules, le type de traitement innovant semble également jouer un rôle. La documentation contient peu de données sur l'innocuité chez les personnes âgées et les données existantes proviennent principalement de l'utilisation du traitement par anti-TNF dans des cohortes observationnelles en situation réelle. Dans le rapport de la Mayo Clinic portant sur 100 patients consécutifs atteints de MII et d'une infection opportuniste, les patients recevant de l'infliximab présentaient un RC de 11,1 ($P = 0,07$) de contracter une infection, le risque le plus élevé étant observé chez les patients âgés de plus de 50 ans.⁸ Dans une étude de cohorte multicentrique italienne, 11 % des patients âgés de plus de 65 ans et traités par infliximab ou adalimumab ont contracté des infections graves, par rapport à 0,5 % des patients de plus de 65 ans ne recevant pas de traitement biologique et 2,6 % des patients de moins de 65 ans recevant un traitement biologique.⁹ Par contre, dans une analyse post-hoc de quatre ECRA, bien que les patients de ≥ 60 ans atteints de CU présentaient un risque initial accru d'effets indésirables graves, aucune augmentation du risque n'a été attribuée au traitement par anti-TNF.¹⁰ Alors que les données sur l'efficacité en situation réelle montrent l'existence d'un biais confusionnel, les données des ECRA souffrent d'un manque de généralisation, car les patients participant aux études cliniques ont tendance à être plus robustes que ceux que nous examinons

dans la clinique. Bien que les données relatives à d'autres traitements innovants chez les personnes âgées soient rares, le védolizumab, l'ustékinumab, le risankizumab et l'ozanimod présentent généralement des profils d'effets indésirables plus favorables que le tofacitinib et l'upadacitinib en ce qui concerne le risque infectieux.¹¹ Enfin, quoique les traitements d'association ne soient souvent pas utilisés chez les personnes âgées en raison de problèmes d'innocuité, une analyse post-hoc de l'étude REACT n'a pas montré une augmentation des effets indésirables chez les patients de 60 ans atteints de MC $\geq$ qui avaient été exposés à un traitement d'association précoce par immunosuppresseurs.¹²

Risque de thrombose ou CV

Les inhibiteurs de Janus kinase (JAK) tels que le tofacitinib et l'upadacitinib doivent être utilisés avec prudence dans la population âgée atteinte de MII après avoir soigneusement pesé les risques et les bienfaits du traitement. Les données d'innocuité de l'étude ORAL Surveillance ont révélé des taux accrus d'effets indésirables cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes (à l'exception des cancers de la peau non-mélanome), d'infections graves, de thrombo-embolies veineuses (TEV) et de mortalité chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) $\geq$ âgés de 50 ans et $\geq$ présentant un facteur de risque supplémentaire de maladie cardiovasculaire, qui étaient traités par tofacitinib par rapport à un traitement par anti-TNF.¹³ Il convient de noter que ces données proviennent d'une cohorte de patients atteints de PR et que 7,8 années de données sur l'innocuité issues d'études cliniques ayant évalué le tofacitinib dans la CU n'ont pas montré de risques similaires, ce qui est très rassurant.¹⁴ En ce qui concerne les modulateurs du récepteur de la sphingosine-1-phosphate, la présence d'affections cardiovasculaires préexistantes dans les six mois précédant l'instauration du traitement, telles que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque décompensée et le bloc AV de type II du deuxième ou du troisième degré, doit être prise en compte et serait une contre-indication à l'instauration d'un traitement par ozanimod ou étrasimod. Bien que le traitement par anti-TNF soit contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV selon la New York Heart Association, il pourrait offrir un bienfait protecteur en réduisant le risque de TEV et d'événements artériels chez les patients atteints de MII.¹⁵

Tumeur maligne

En raison du risque de lymphome lié à l'azathioprine, qui est proche de 1:350 par an lorsque les patients ont plus de 50 ans,¹⁷ il est conseillé d'utiliser le méthotrexate plutôt que l'azathioprine si un immunomodulateur est cliniquement indiqué chez les patients ayant des antécédents d'immunogénicité et/ou une maladie réfractaire. La décision concernant

l'arrêt du traitement par azathioprine chez un patient âgé atteint de MII en rémission est légèrement plus controversée en raison du taux de rechute cumulé sur cinq ans de 46 % signalé auparavant.¹⁷ Les risques d'exacerbations de la maladie doivent être évalués en fonction des risques d'infection et de tumeur maligne (cancer de la peau non-mélanome, lymphome).

Interactions médicamenteuses

La polypharmacie est fréquente chez les patients âgés atteints de MII.¹⁸ Il incombe donc au médecin prescripteur d'être conscient des interactions médicamenteuses potentielles. En ce qui concerne les patients âgés atteints de MII et traités à l'azathioprine, il est important de garder à l'esprit que les interactions avec l'allopurinol, un médicament couramment prescrit contre la goutte, peuvent augmenter considérablement le risque de dépression médullaire osseuse.¹⁹ De plus, l'utilisation concomitante de l'azathioprine et de la warfarine¹⁹ réduit l'effet anticoagulant de la warfarine. Alors que l'ozanimod est principalement métabolisé par la voie du CYP2C8,²⁰ les inhibiteurs de JAK sont métabolisés par la voie du CYP3A4.²¹ Il faut garder à l'esprit que des prescriptions concomitantes d'inducteurs majeurs du CYP2C8 et du CYP3A4 tels que la rifampicine, la phénytoïne et la carbamazépine peuvent diminuer la biodisponibilité des traitements à base de petites molécules.

Efficacité

Les données sur l'efficacité des traitements innovants chez les patients âgés atteints de MII sont rares et concernent essentiellement l'utilisation du traitement par anti-TNF en raison de sa longue présence sur le marché. Alors que selon certaines études rétrospectives, les patients âgés atteints de MII sont plus susceptibles de présenter une perte de réponse secondaire aux traitements par anti-TNF²³ et sont moins susceptibles d'obtenir une réponse clinique à court terme,²³ une analyse post-hoc des ECRA chez les patients atteints de CU n'a montré aucune différence dans l'induction ou le maintien de la rémission entre les patients âgés et jeunes.²⁴ Les données en situation réelle pourraient être faussées par le fait que la probabilité d'instaurer un traitement innovant chez des patients âgés atteints de MII est plus faible et que ceux-ci peuvent donc présenter une maladie plus réfractaire au moment où ils reçoivent le traitement. Les cliniciens sont également plus susceptibles d'interrompre le traitement en raison d'effets indésirables dans la population des patients âgés atteints de MII. Il est intéressant de noter que selon une étude rétrospective multicentrique japonaise, le traitement par anti-TNF pourrait être moins efficace chez les patients qui sont atteints de MII à un âge avancé et n'ont jamais pris de produits biologiques.²⁵ Toutefois, bien que l'immunosénescence puisse laisser supposer que l'immunogénicité joue un rôle moindre avec l'âge, une analyse post-hoc de l'étude REACT

contredit cette hypothèse.²⁶ Des résultats mitigés ont été signalés lors de la comparaison du traitement par anti-TNF avec le védolizumab chez les personnes âgées.^{27,28}

Conclusion

Les décisions thérapeutiques concernant les personnes âgées sont complexes et doivent tenir compte de la fragilité, des affections concomitantes, de la qualité de vie, des restrictions de mobilité (obstacle aux déplacements pour les perfusions intraveineuses et les rendez-vous à la clinique), des limitations physiques (difficultés à s'administrer soi-même des traitements par voie rectale ou des injections sous-cutanées), de la réponse sous-optimale à la vaccination et des soutiens psychosociaux. Étant donné que les patients âgés atteints de MII présentent un risque accru de morbidité et de mortalité postopératoires,^{29,30} il est impératif que l'âge ne s'insinue pas dans le processus décisionnel concernant l'intensification du traitement des MII ou la proposition d'une intervention chirurgicale en temps opportun. Les algorithmes proposés pour le traitement des patients âgés atteints de CU et de MC sont décrits respectivement dans la **Figure 1** et la **Figure 2**. Bien que l'American Gastroenterological Association ait publié des lignes directrices de pratique clinique au sujet des MII chez les personnes âgées,³¹ il existe encore un manque important de connaissances chez les médecins, qui, espérons-le, sera comblé par de futures études cliniques.

Perles cliniques

- Lorsque vous envisagez un traitement pour des patients âgés atteints de MII, ne tombez pas dans le piège de l'âge, mais évaluez plutôt si votre patient est « en forme » ou « fragile ».
- Évitez d'instaurer un traitement par azathioprine chez les patients atteints de MII ≥ 50 ans.
- Les traitements par anti-TNF sont les traitements innovants les plus étudiés chez les patients âgés atteints de MII, avec un signal d'augmentation des infections et peut-être de diminution de l'efficacité, en particulier chez les patients atteints de MII à un âge avancé.
- Demandez une échocardiographie de référence chez les patients âgés atteints de MII avant d'instaurer un traitement par anti-TNF.
- Envisagez l'utilisation d'une dose d'induction plus faible d'inhibiteurs de JAK chez les patients ayant des antécédents de facteurs de risque cardiovasculaire ou de thrombose et ne recevant pas de traitement antiplaquettaire ou anticoagulant concomitant.
- Une équipe de soins de santé multidisciplinaire comprenant des médecins de famille, des

infirmiers ou infirmières spécialisés dans les MII, des gastro-entérologues, des chirurgiens colorectaux, des diététiciens, des

pharmaciens, des psychiatres et des gériatres est idéale pour fournir des soins optimaux.

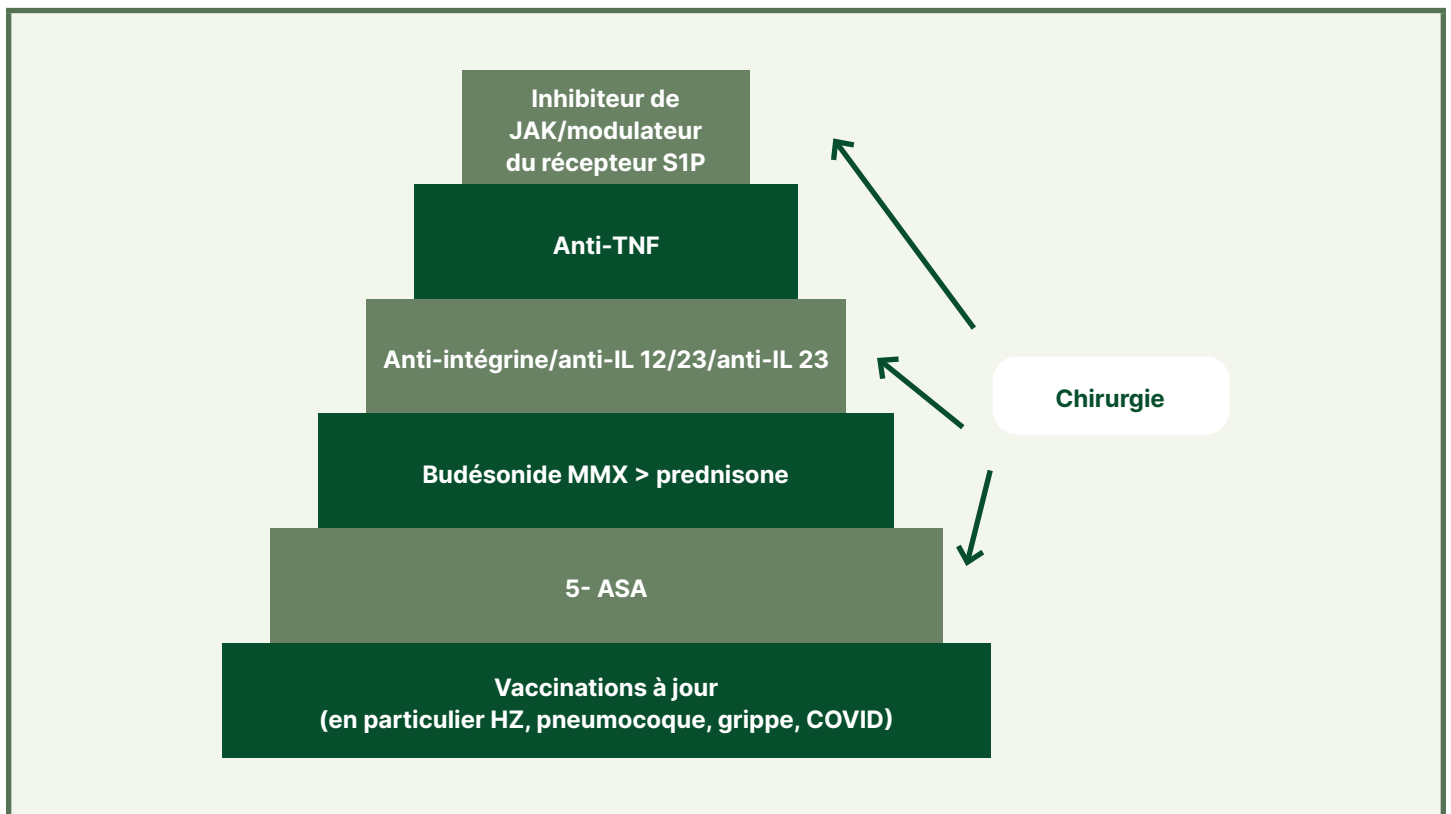


Figure 1. Algorithme de traitement proposé pour la RCH chez les personnes âgées ; avec l'aimable autorisation de Farhad Peerani, M.D. JAK, Janus kinase ; S1P, sphingosine 1-phosphate ; TNF, facteur de nécrose tumorale ; IL, interleukine ; MMX, multimatrice ; ASA, acide acétylsalicylique ; HZ, herpès zoster

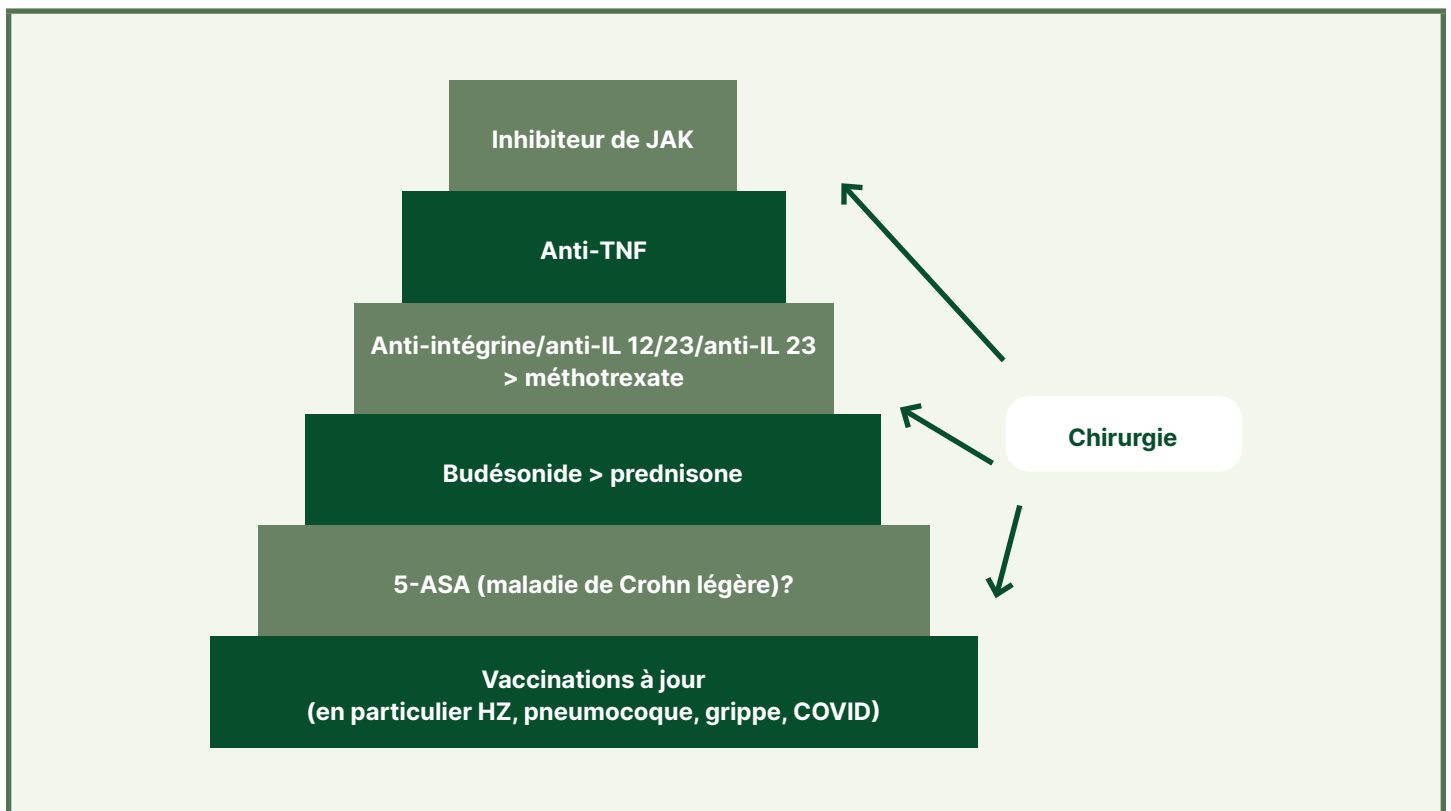


Figure 2. Algorithme de traitement proposé pour la MC chez les personnes âgées ; avec l'aimable autorisation de Farhad Peerani, M.D. JAK, Janus kinase ; TNF, facteur de nécrose tumorale ; IL, interleukine ; ASA, acide acétylsalicylique ; HZ, herpès zoster

Coordonnées :

Farhad Peerani, M.D.
Courriel : peerani@ualberta.ca

Divulagation de renseignements financiers :

Conseiller : Takeda et Ferring; **Conférencier :** Janssen, Takeda, AbbVie et Pfizer

Conseils consultatifs : Janssen, Fresenius Kabi, Ferring, Takeda, AbbVie and BioJAMP

References:

1. Shaffer SR, Kuenzig ME, Windsor JW, et al. The 2023 Impact of inflammatory bowel disease in Canada: special populations-IBD in seniors. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2023;6(Suppl 2)
2. Ruel J, Ruane D, Mehandru S, et al. IBD across the age spectrum: is it the same disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(2):88-98.
3. Rozich JJ, Dulai PS, Fumery M, et al. Progression of elderly onset inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(11):2437-47 e6.
4. Meng G, Monaghan TM, Duggal NA, et al. Microbial-immune crosstalk in elderly-onset inflammatory bowel disease: uncharted territory. *J Crohns Colitis.* 2023;17(8):1309-25.
5. Bedard KR, Tandon P, Abraides JG, et al. Association between frailty or sarcopenia and adverse outcomes in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Gastro Hep Advances.* 2022;1(2):241-50.
6. Kochar BD, Cai W, Ananthakrishnan AN. Inflammatory bowel disease patients who respond to treatment with anti-tumor necrosis factor agents demonstrate improvement in pre-treatment frailty. *Dig Dis Sci.* 2022;67(2):622-8.
7. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005;173(5):489-95.
8. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol.* 2008;134(4):929-36.
9. 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):30-5.
10. Cheng D, Cushing KC, Cai T, et al. Safety and efficacy of tumor necrosis factor antagonists in older patients with ulcerative colitis: patient-level pooled analysis of data from randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(5):939-46 e4.
11. Clement B, De Felice K, Afzali A. Indications and safety of newer IBD treatments in the older patient. *Curr Gastroenterol Rep.* 2023;25(7):160-8.
12. Singh S, Stitt LW, Zou G, et al. Early combined immunosuppression may be effective and safe in older patients with Crohn's disease: post hoc analysis of REACT. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(9):1188-94.
13. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med.* 2022;386(4):316-26.
14. Sandborn WJ, D'Haens GR, Sands BE, et al. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: an integrated summary of up to 7.8 years of safety data from the Global Clinical Programme. *J Crohns Colitis.* 2023;17(3):338-51.
15. Olivera PA, Zuily S, Kotze PG, et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(12):857-73.
16. 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):847-58 e4; quiz e48-50.
17. Iborra M, Herreras J, Bosca-Watts MM, et al. Withdrawal of azathioprine in inflammatory bowel disease patients who sustain remission: new risk factors for relapse. *Dig Dis Sci.* 2019;64(6):1612-21.
18. Kochar B, Rusher A, Araka E, et al. Prevalence and appropriateness of polypharmacy in older adults with inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci.* 2024;69(3):766-74.
19. Turbayne AK, Sparrow MP. Low-dose azathioprine in combination with allopurinol: the past, present and future of this useful duo. *Dig Dis Sci.* 2022; 67(12):5382-91.
20. Ng HJ, Crowther MA. Azathioprine and inhibition of the anticoagulant effect of warfarin: evidence from a case report and a literature review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006;4(1):75-7.
21. Tran JQ, Zhang P, Ghosh A, et al. Single-dose pharmacokinetics of ozanimod and its major active metabolites alone and in combination with gemfibrozil, itraconazole, or rifampin in healthy subjects: a randomized, parallel-group, open-label study. *Adv Ther.* 2020;37(10):4381-95.
22. Menon S, Riese R, Wang R, et al. Evaluation of the effect of tofacitinib on the pharmacokinetics of oral contraceptive steroids in healthy female volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2016;5(5):336-42.
23. Porcari S, Viola A, Orlando A, et al. Persistence on anti-tumor necrosis factor therapy in older patients with inflammatory bowel disease compared with younger patients: data from the Sicilian Network for Inflammatory Bowel Diseases (SN-IBD). *Drugs Aging.* 2020;37(5):383-92.
24. Lobaton T, Ferrante M, Rutgeerts P, et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(4):441-51.
25. Amano T, Shinzaki S, Asakura A, et al. Elderly onset age is associated with low efficacy of first anti-tumor necrosis factor treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Sci Rep.* 2022;12(1):5324.
26. Paul S, Roblin X. Letter: immunogenicity of anti-TNF in elderly IBD patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(3):336.
27. Singh S, Iversen AT, Allin KH, et al. Comparative outcomes and safety of vedolizumab vs tumor necrosis factor antagonists for older adults with inflammatory bowel diseases. *JAMA Netw Open.* 2022;5(9)
28. Kochar B, Pate V, Kappelman MD, et al. Vedolizumab is associated with a lower risk of serious infections than anti-tumor necrosis factor agents in older adults. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(6):1299-305 e5.
29. 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):1274-81.
30. Boyd T, Araka EB, Kochar B, et al. Differences in management and outcomes of older and younger adults with severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2024;18(4):570-7.
31. Ananthakrishnan AN, Nguyen GC, Bernstein CN. AGA clinical practice update on management of inflammatory bowel disease in elderly patients: Expert Review. *Gastroenterol.* 2021;160(1):445-51.