

Prise en charge des personnes âgées atteints de MII

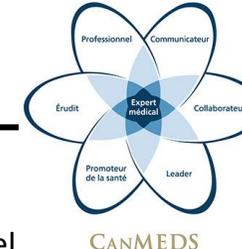
Raja Tamaz, MD FRCPC
Mentorat sur les MII
Hôtel William Gray
13 avril 2024



Déclaration de conflits d'intérêts

Nature des relations	Nom de l'organisation à but lucratif ou sans but lucratif
Les paiements directs incluant les honoraires	Nil
La participation à des comités consultatifs ou des bureaux de conférenciers	Nil
Le financement de subventions ou d'essais cliniques	Nil
Les brevets sur un médicament, un produit ou un appareil	Nil
Tout autre investissement ou toute autre relation qu'un participant raisonnable et bien informé pourrait considérer comme un facteur d'influence sur le contenu de l'activité éducative	Nil

Compétences CanMEDS



X	<p>Expert médical (En tant qu'experts médicaux, les médecins assument tous les rôles CanMEDS et s'appuient sur leur savoir médical, leurs compétences cliniques et leurs attitudes professionnelles pour dispenser des soins de grande qualité et sécuritaires centrés sur les besoins du patient. Pivot du référentiel CanMEDS, le rôle d'expert médical définit le champ de pratique clinique des médecins .)</p>
X	<p>Communicateur (En tant que communicateurs, les médecins développent des relations professionnelles avec le patient et ses proches ce qui permet l'échange d'informations essentielles à la prestation de soins de qualité.)</p>
X	<p>Collaborateur (En tant que collaborateurs, les médecins travaillent efficacement avec d'autres professionnels de la santé pour prodiguer des soins sécuritaires et de grande qualité centrés sur les besoins du patient.)</p>
	<p>Leader (En tant que leaders, les médecins veillent à assurer l'excellence des soins, à titre de cliniciens, d'administrateurs, d'érudits ou d'enseignants et contribuent ainsi, avec d'autres intervenants, à l'évolution d'un système de santé de grande qualité.)</p>
X	<p>Promoteur de santé (En tant que promoteurs de la santé, les médecins mettent à profit leur expertise et leur influence en oeuvrant avec des collectivités ou des populations de patients en vue d'améliorer la santé. Ils collaborent avec ceux qu'ils servent afin d'établir et de comprendre leurs besoins, d'être si nécessaire leur porte-parole, et de soutenir l'allocation des ressources permettant de procéder à un changement.)</p>
	<p>Érudit (En tant qu'érudits, les médecins font preuve d'un engagement constant envers l'excellence dans la pratique médicale par un processus de formation continue, en enseignant à des tiers, en évaluant les données probantes et en contribuant à l'avancement de la science.)</p>
	<p>Professionnel (En tant que professionnels, les médecins ont le devoir de promouvoir et de protéger la santé et le bien-être d'autrui, tant sur le plan individuel que collectif. Ils doivent exercer leur profession selon les normes médicales actuelles, en respectant les codes de conduite quant aux comportements qui sont exigés d'eux, tout en étant responsables envers la profession et la société. De plus, les médecins contribuent à l'autoréglementation de la profession et voient au maintien de leur santé.)</p>

Objectifs :

- Reconnaître l'importance des MICI chez les personnes âgées
- Identifier les risques associés au vieillissement dans la prise en charge des MICI
- Adapter le traitement en fonction de l'âge et surtout des comorbidités du patient

Quels sont les défis?



- Une prévalence à la hausse
- Diagnostic différentiel plus large
- Histoire naturelle différente
- Co-morbidités importantes
 - polypharmacie
 - Déclin cognitif, isolement social
 - Notion fragilisation (Frailty)
- Prévention des complications associées au traitement

Épidémiologie

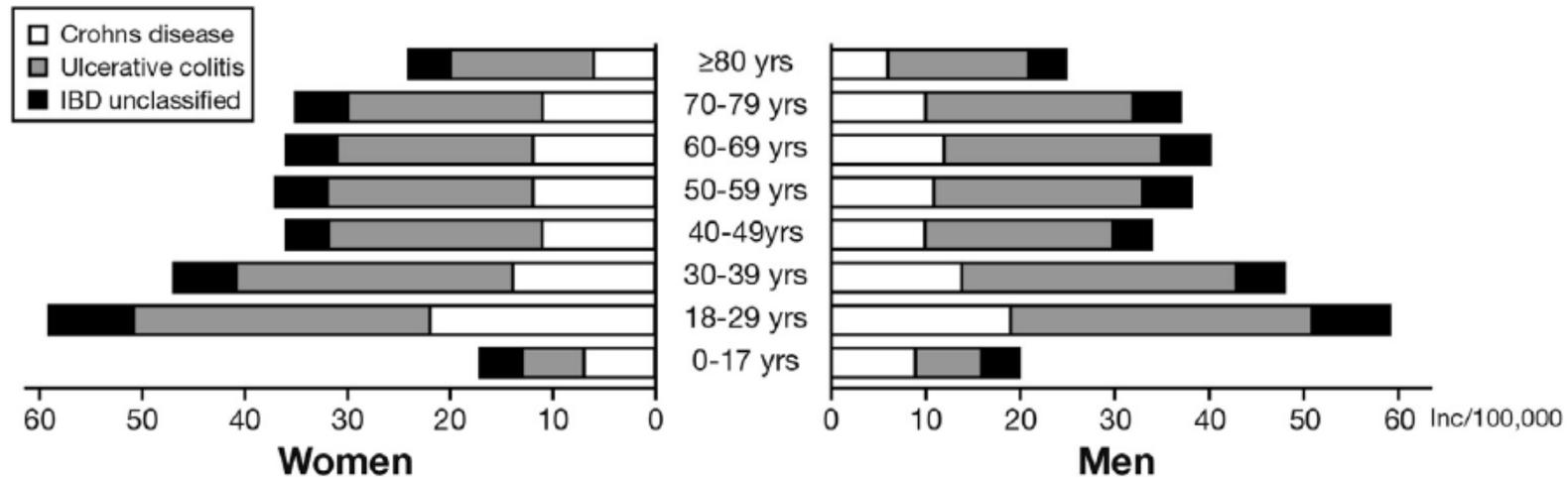
- Taux d'incidence = 15-35 /100 000 personnes-années
- **15-20 %** des nouveaux diagnostics surviennent chez des patients > 60 ans
- **20-25 %** des patients avec MII ont plus de 60 ans
- **Colite ulcéreuse** > Crohn

Charpentier C, et al. Gut 2014;63:423–432.

Bitton et al, Inflamm Bowel Dis 2014;63:1770–1776

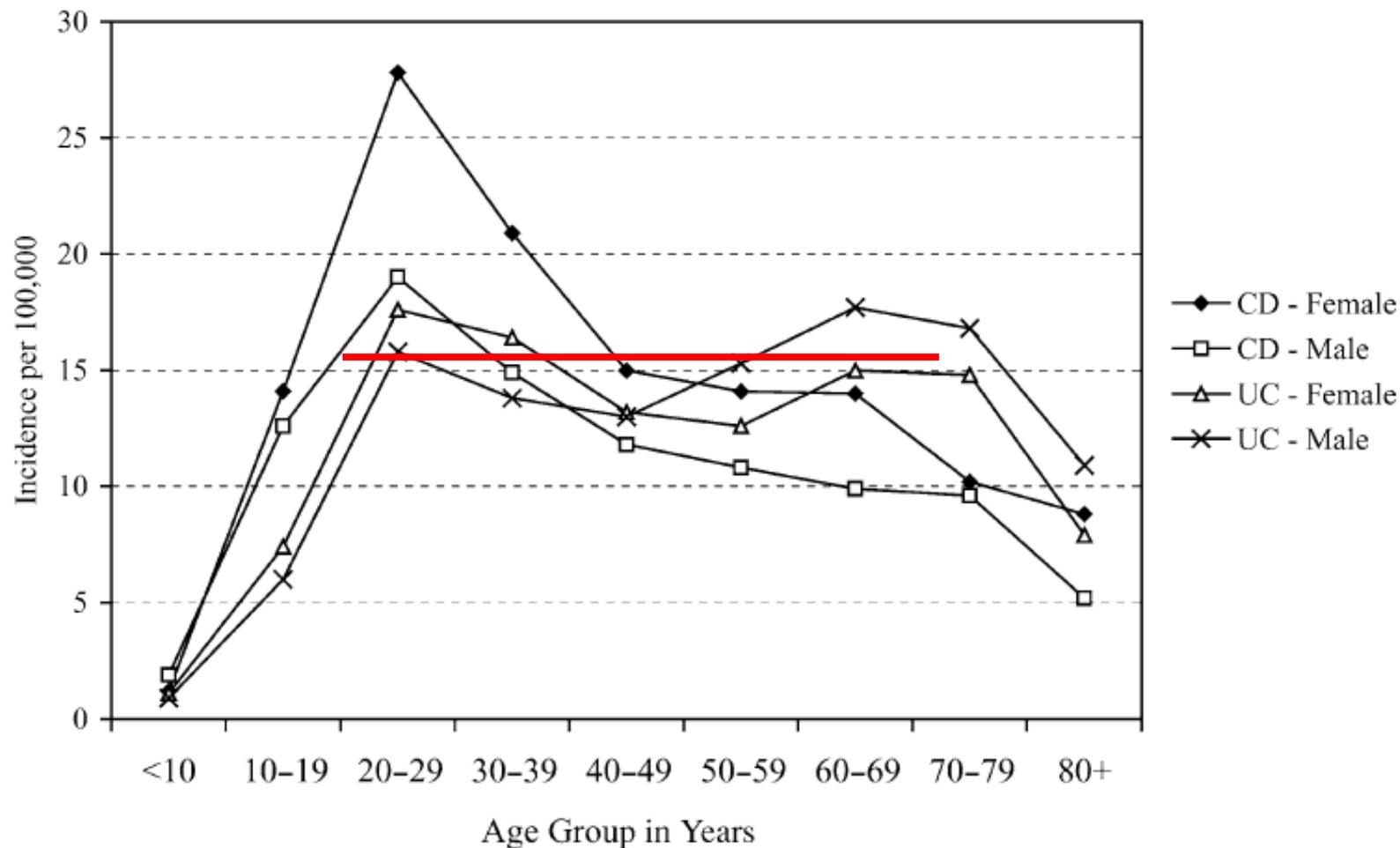
Shaffer et al, JACG 2023; 6: S45 S54

Taux d'incidence selon le groupe d'âge dans une cohorte suédoise

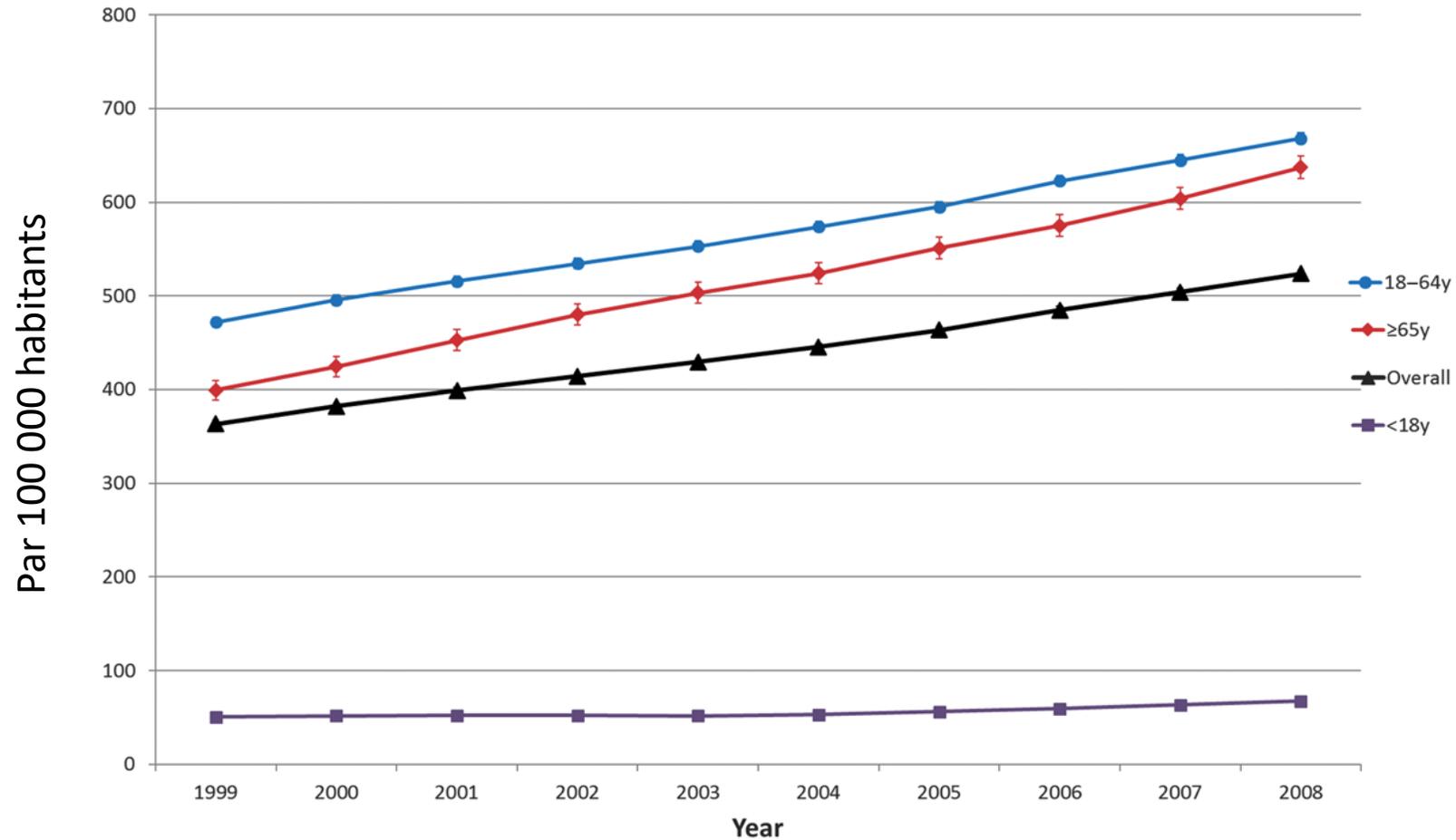


27 834 patients avec MII entre 2006-2013, dont
6443 > 60 ans
Suivi 4 ans

Taux d'incidence dans 5 provinces canadiennes



Prévalence des MII en Ontario



Cohorte de 68 071 patients avec MII vivants en Ontario en 2008

Type et localisation de la maladie

- Plus de colite ulcéreuse que Crohn (60/40%)
- Colite gauche > pancolite
- Crohn colique > iléocaecale
- Moins de fistules et d'atteinte périanales
- Moins de manifestations extradigestives

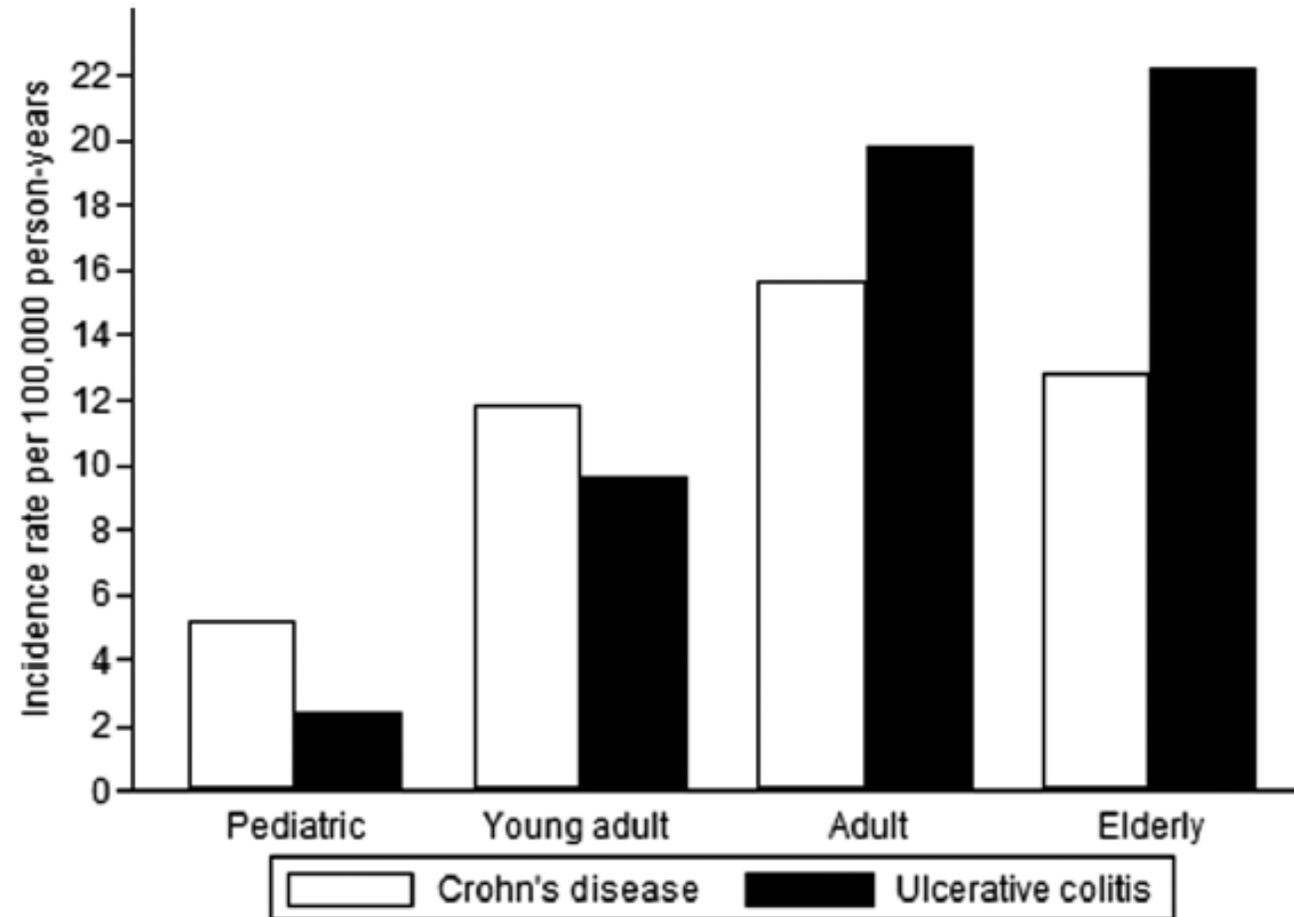
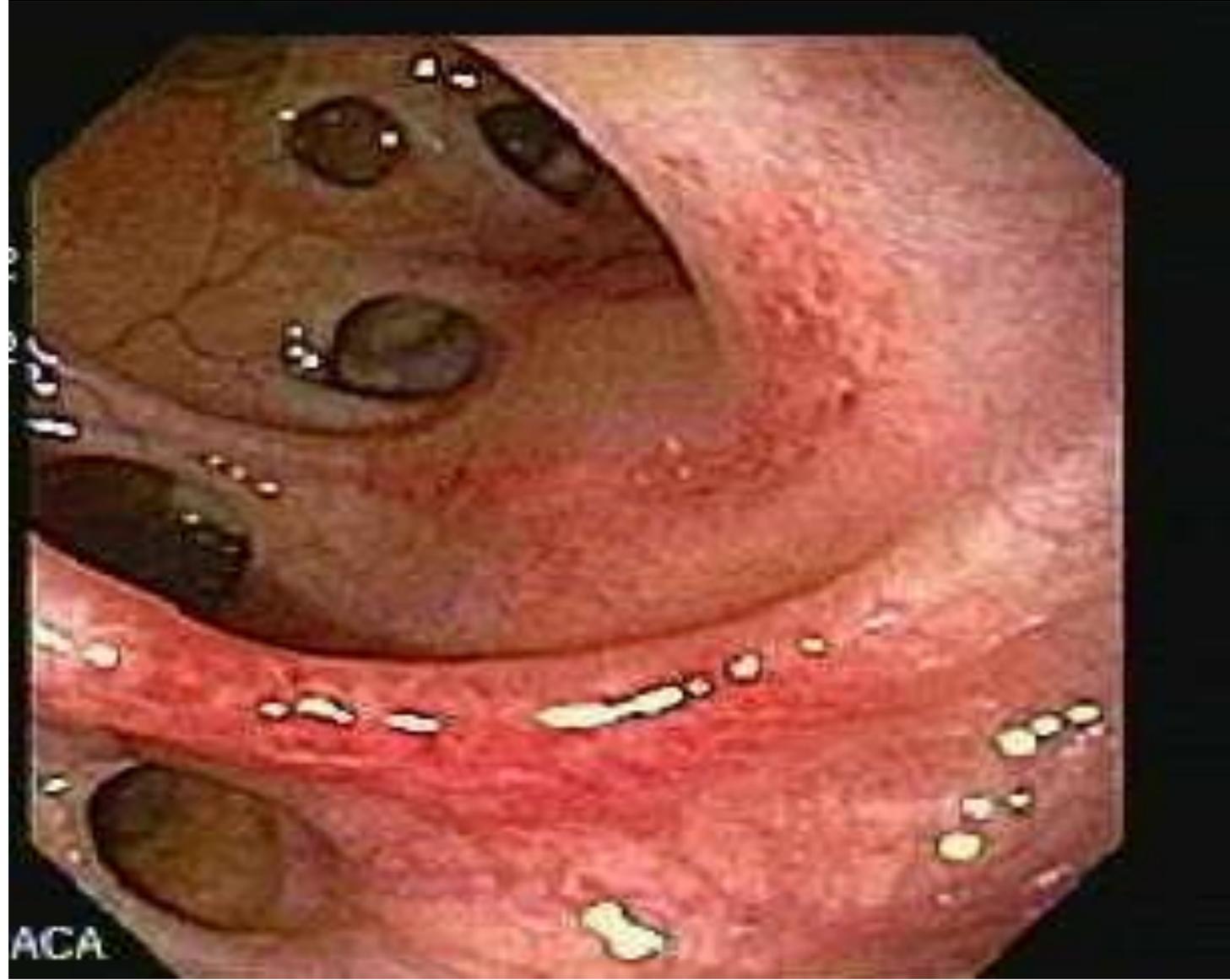


FIGURE 2. Distribution of IRs for IBD in 4 different age cohorts.

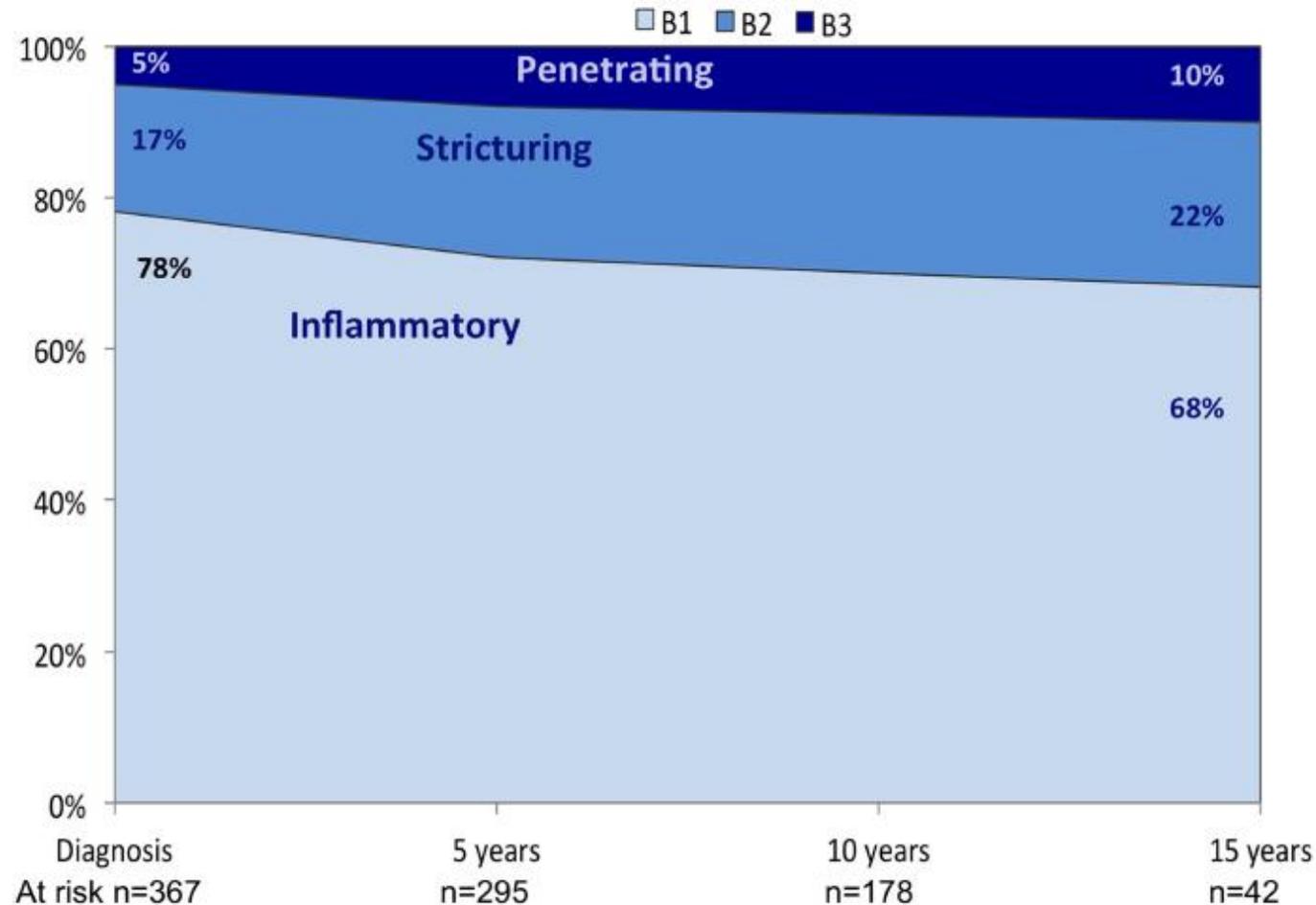
Diagnostic différentiel

- Colite ischémique
- Colite infectieuse (C. Diff, co infection CMV)
- Entéropathie aux AINS
- Néoplasie
- Colite péridiverticulaire
- Rectite radique
- Ulcère solitaire du rectum



ACA

Comportement de la maladie dans le temps



367 patients avec maladie de crohn diagnostiquée après 60 ans

Présentation clinique

Expert Consensus – ECCO Topical Review on IBD in the Elderly

ECCO Current Practice Position 2

Elderly patients with CD tend to have more rectal bleeding and less abdominal pain, fever or weight loss at presentation. In UC, the clinical presentation is similar among age groups

ECCO Current Practice Position 3

Diagnostic work-up in elderly IBD does not differ from other adult patients. However, the differential diagnosis is more diverse in the elderly, and in particular malignancies, infectious causes, ischaemic colitis, microscopic colitis, segmental colitis associated with diverticular disease or non-steroidal anti-inflammatory agents use should be carefully excluded

Comorbidités pouvant influencer la prise en charge des MICI chez les > 65 ans

- Maladies cardiaques
- Maladies pulmonaires chroniques
- Diabète
- Ostéoporose
- Anémie
- Néoplasie
- Troubles cognitifs
- Polypharmacie

Traitement médical : Plusieurs défis

- les > 65 ans sont peu représentés dans les grandes études cliniques
- Les cibles thérapeutiques sont différentes
- Tenir compte des interactions médicamenteuses
- Effets secondaires plus importants
- Problème d'observance (couverture assurances, revenus faibles, etc.)

5-ASA

- Utilisés dans 85 % des CU chez sujets âgés (et 60-70 % des patients avec Crohn)
- Effets secondaires similaires aux pts < 65 ans
- Adhérence < 50 %
 - Coût élevé
 - Polypharmacie (favoriser prise uniquotidienne)
 - Formulations rectales difficiles à administrer et garder

Taleban et al. J Crohns Colitis. 2015;9D6]:507–15

John et al. Curr Treat Options Gastro (2016) 14:285–304

How to use:



“If you’re looking for your patient with the bowel problem, I think he went that way.”

Stéroïdes

- Effets secondaires +++
 - Débalancement du DB
 - Fracture ostéoporotiques augmenté de 40 %
 - Susceptibilité aux infections
 - Dépression
 - Myopathie plus fréquentes chez les personnes âgées
- Considérer budésonide dans les cas légers à modérés

Increased risk for serious infections in elderly-onset IBD patients on oral corticosteroid therapy

Association of current oral corticosteroid therapy and serious infections by causative agent in incident IBD patients aged ≥66 years

IBD patients	Cases	Controls	Crude RR	Adjusted ^a RR
Corticosteroid exposure	N (%)	N (%)		(95% CI)
<i>All IBD patients</i>				
No use	352 (65.5)	2,156 (81.1)	1.0 (Reference)	1.0 (Reference)
Ever use	200 (37.1)	248 (9.3)	3.2	2.3 (1.8–2.9)
Current use	149 (26.4)	20 (0.7)	3.8	2.8 (2.1–3.7)
Past use	63 (11.3)	20 (0.7)	2.2	1.6 (1.1–2.2)
46–90 Days	31 (5.5)	9 (0.3)	2.4	1.7 (1.0–2.7)
91–135 Days	20 (3.6)	7 (0.3)	2.6	1.5 (0.8–2.8)
136–180 Days	12 (2.1)	52 (2.0)	1.6	1.4 (0.7–2.8)

3x

Increased risk of infections in IBD patients aged ≥66 years who received corticosteroids vs non-exposed patients

CI, confidence interval; IBD, inflammatory bowel disease; RR, rate ratio. Ever use is defined as any prescription within the past 180 days. Current use is defined as a prescription within the past 45 days. Past use is defined as only a prescription in the 46 to 180 days preceding the index date. No use is defined as no prescription within the past 180 days.

ECCO Current Practice Position 9

All available data indicate a higher risk of serious adverse events with prolonged use of corticosteroids in elderly patients with IBD when compared to younger adult patients

Thiopurines

- Interaction médicamenteuse avec allopurinol
- ↑ significative du risque de lymphome chez les patients > 65 ans
- 2 X plus risque de cancer cutané non-mélanome, même après l'arrêt des thiopurines
- Arrêt du traitement dans plus de 25 % en raison d'intolérance ou effets secondaires

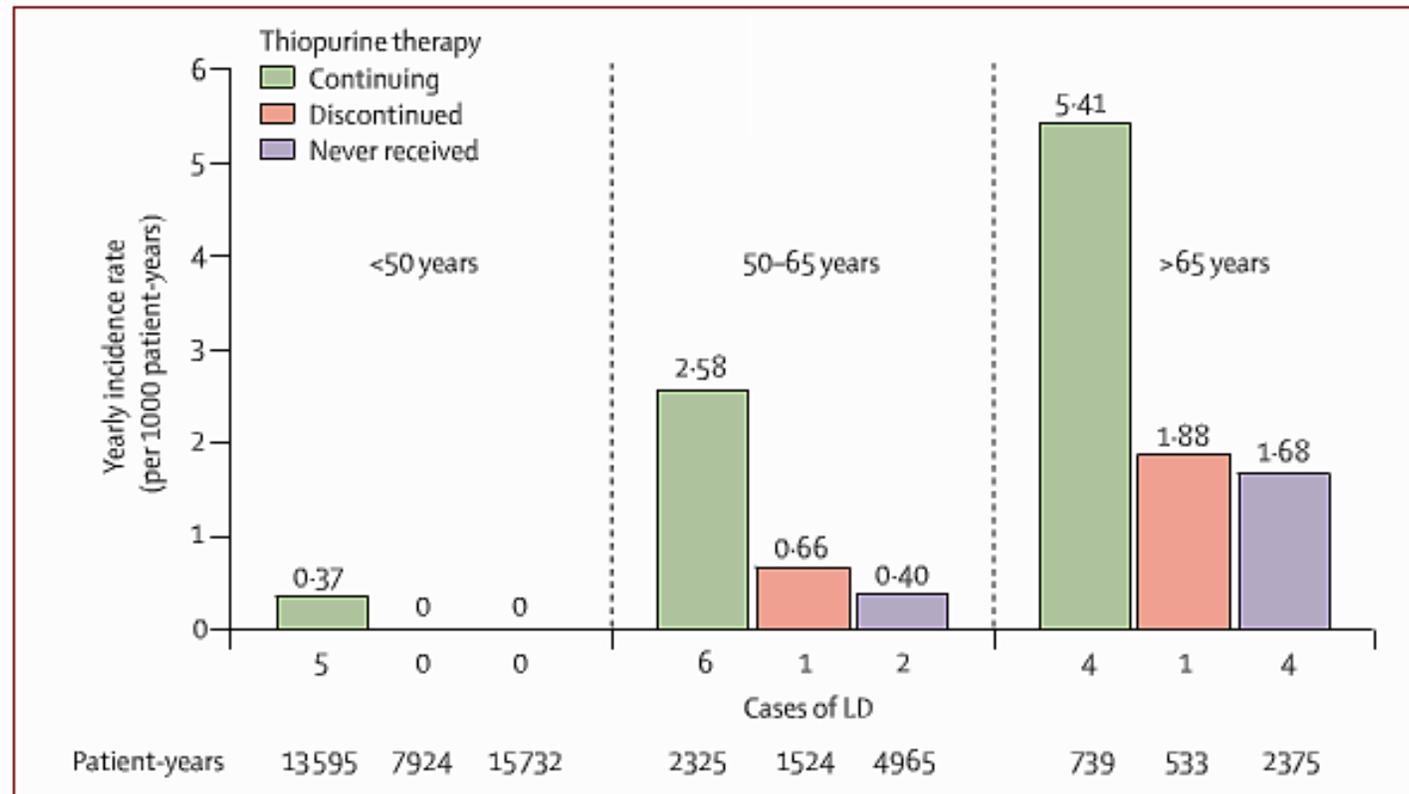
Khan et al, Gastroenterology. 2013; 145-1007-15.

Long et al. Gastroenterology. 2012;143:390–9.

Kopylov et al, Inflamm Bowel Dis. 2015.

Innocuité – Étude CESAME

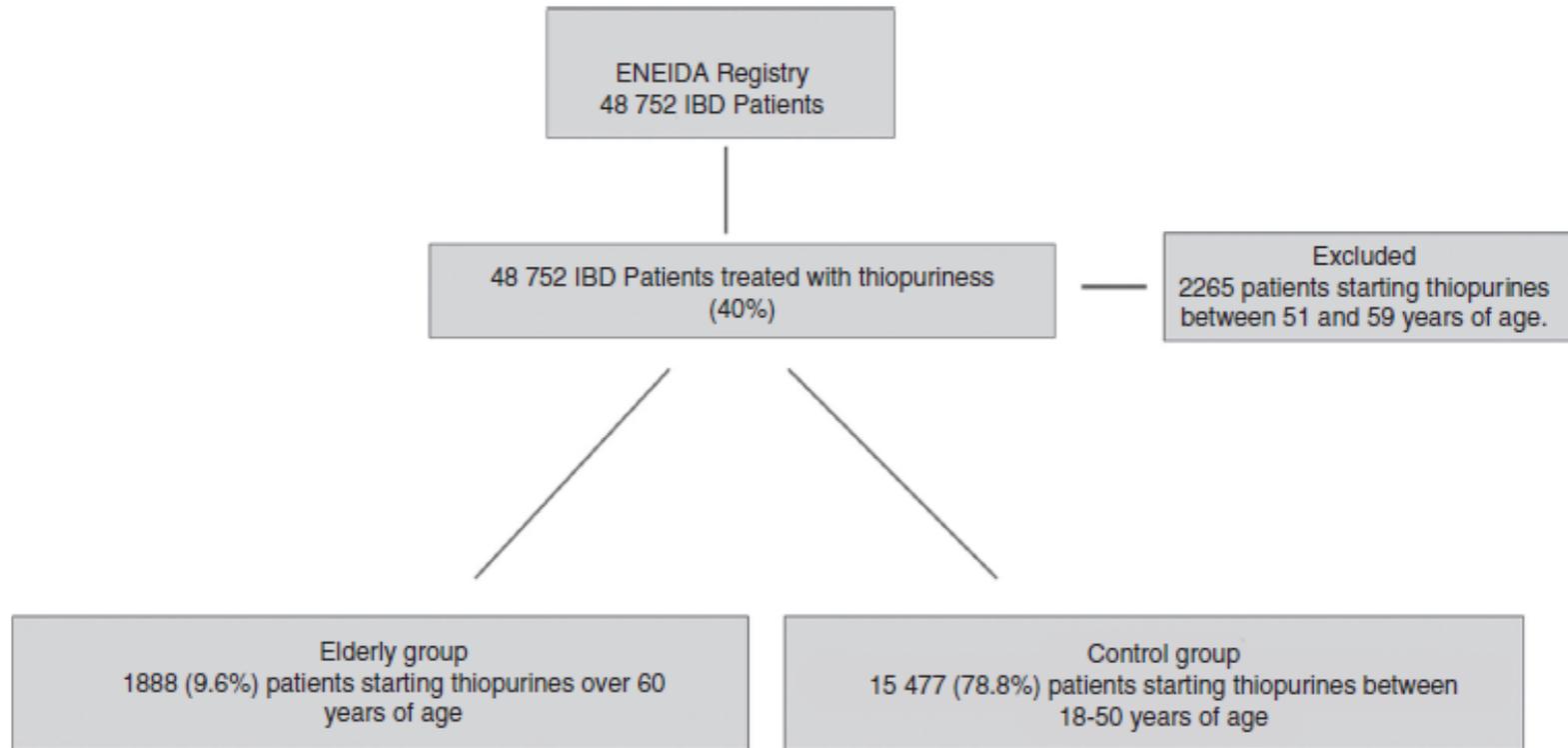
Incidence annuelle de lymphome chez ceux recevant thiopurine par âge



- Risque dépend beaucoup de l'âge
- Risque revient à la normale si cessé

Innocuité – Thiopurines

ENEIDA Registry

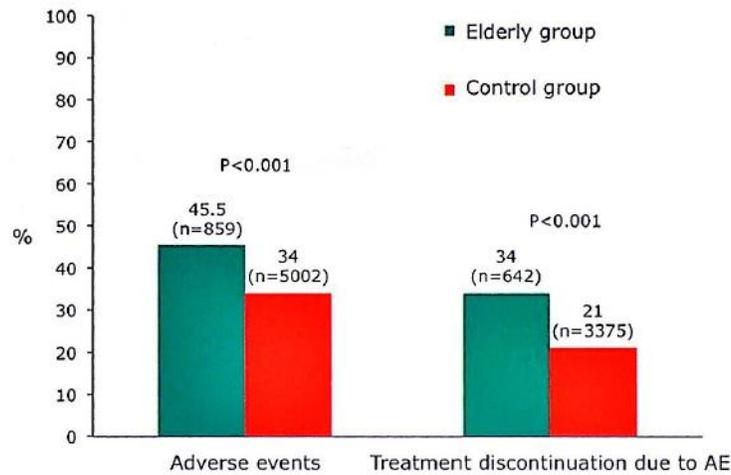


Innocuité – Thiopurines

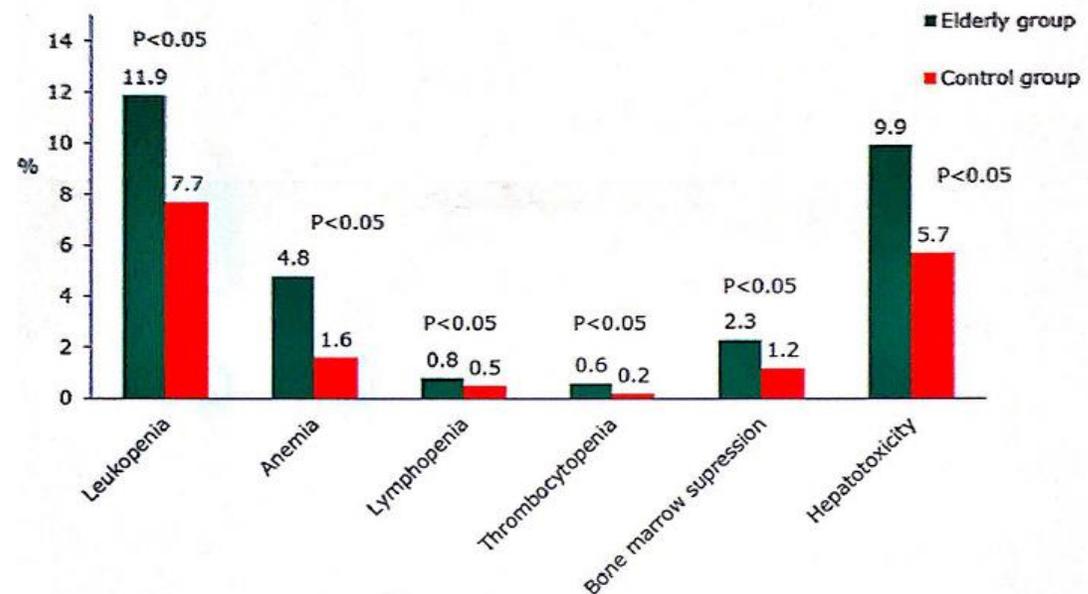
ENEIDA Registry

- Starting thiopurines in patients over 60 years of age is associated with an increased risk of AEs and more frequent discontinuation due to AE.

Thiopurine-related adverse events



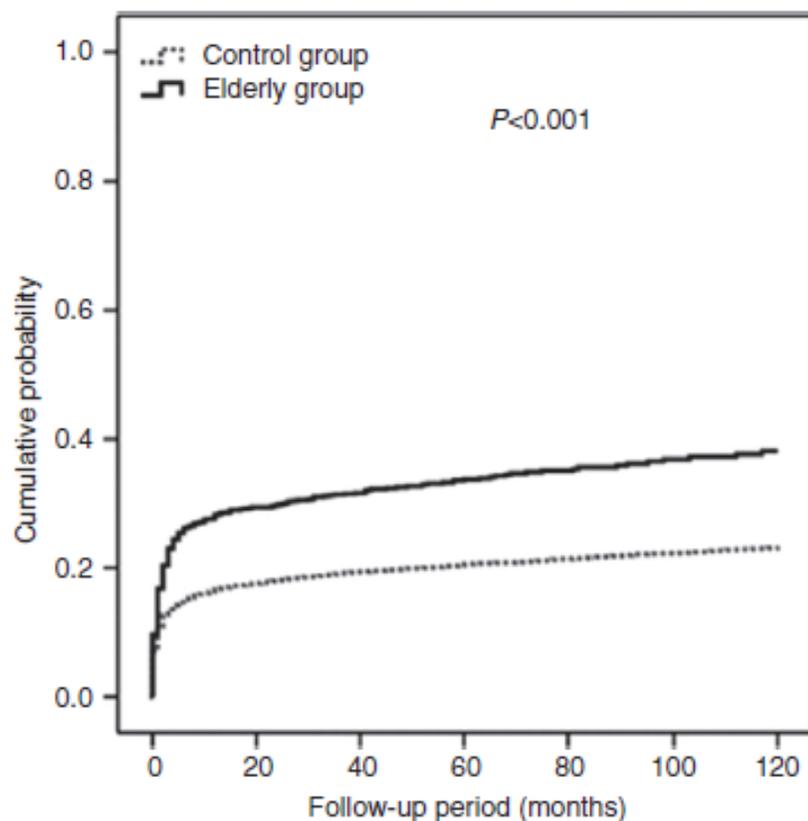
Thiopurine-related adverse events



- Elderly patients (>60 years) starting thiopurines had a significantly higher rate of myelotoxicity*, hepatotoxicity, and neoplasms (p<0.05) vs the control group (18-50 years).
- Thiopurines were discontinued due to AE in a significantly higher proportion of patients starting >60 years

*anaemia, leukopenia, lymphopenia, thrombocytopenia and aplasia

Probabilité de cesser le traitement dû aux effets secondaires



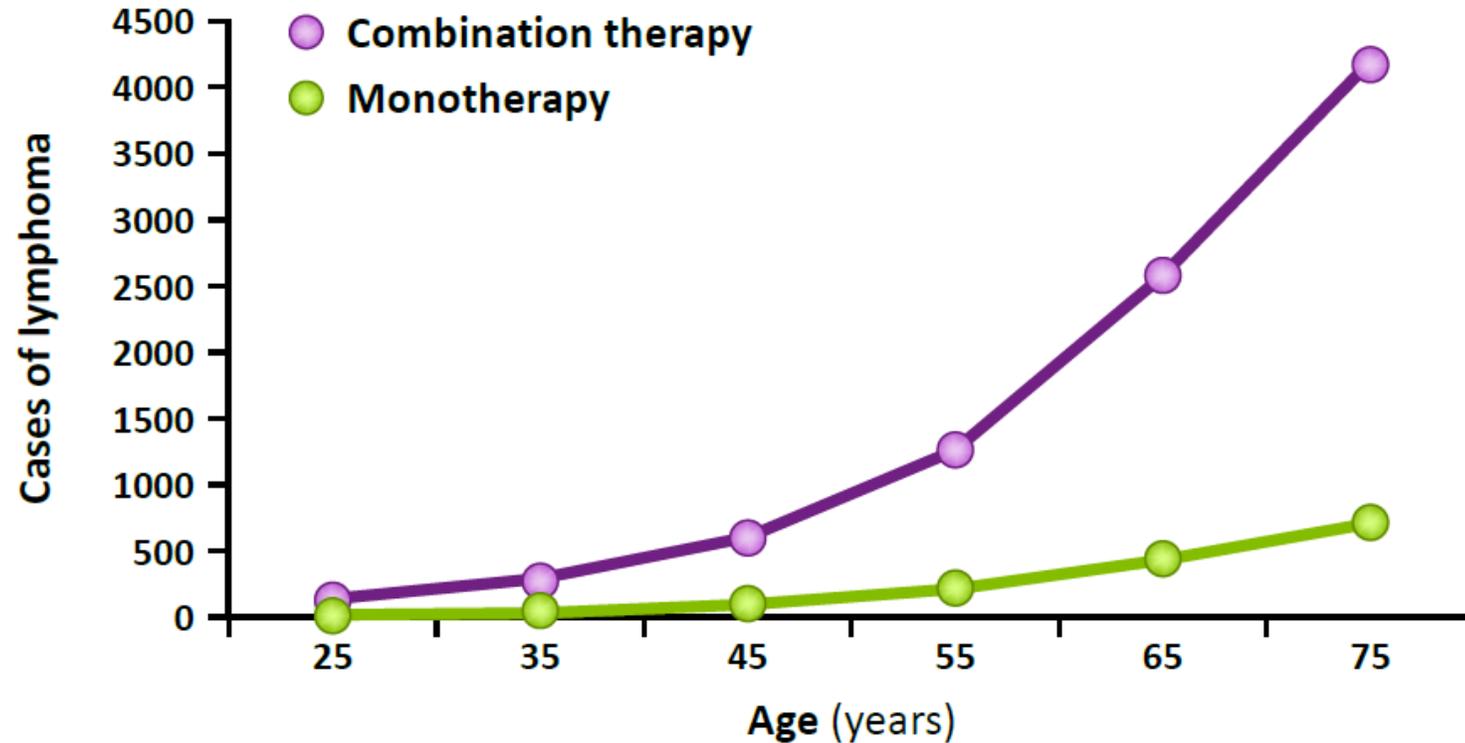
Elderly group (n)	765	537	403	267	173	118
Control group (n)	8223	6291	4784	3631	2659	1927

FIGURE 2 Cumulative probability of treatment discontinuation due to adverse events

Adverse event	Elderly group, n (%)	Control group, n (%)	P value
Myelotoxicity	264 (14.0)	1174 (7.6)	<.001
Anaemia	80 (4.3)	187 (1.2)	<.001
Leukopenia	197 (10.4)	937 (6.1)	<.001
Bone marrow suppression	37 (2.0)	142 (0.9)	<.001
Lymphopenia	6 (0.3)	34 (0.2)	ns
Thrombocytopenia	8 (0.4)	26 (0.2)	.026
Hepatotoxicity	169 (9.0)	721 (4.7)	<.001
Digestive intolerance	232 (12.3)	1550 (10.0)	.002
Acute pancreatitis	77 (4.1)	645 (4.2)	ns
Arthralgia	26 (1.4)	227 (1.5)	ns
Flu-like syndrome	1 (0.1)	7 (0)	ns
Regenerative nodular hyperplasia	0 (0.0)	2 (0.0)	ns
Hypersensitivity	9 (0.5)	69 (0.4)	ns
Other	13 (0.7)	95 (0.6)	ns

The benefit-to-risk balance of combining infliximab with azathioprine varies with age

Age-dependent rates of lymphoma



Combination therapy	132	293	623	1262	2601	4196
Monotherapy	24	51	106	216	446	722

Expert Consensus – ECCO Topical Review on IBD in the Elderly

ECCO Current Practice Position 10

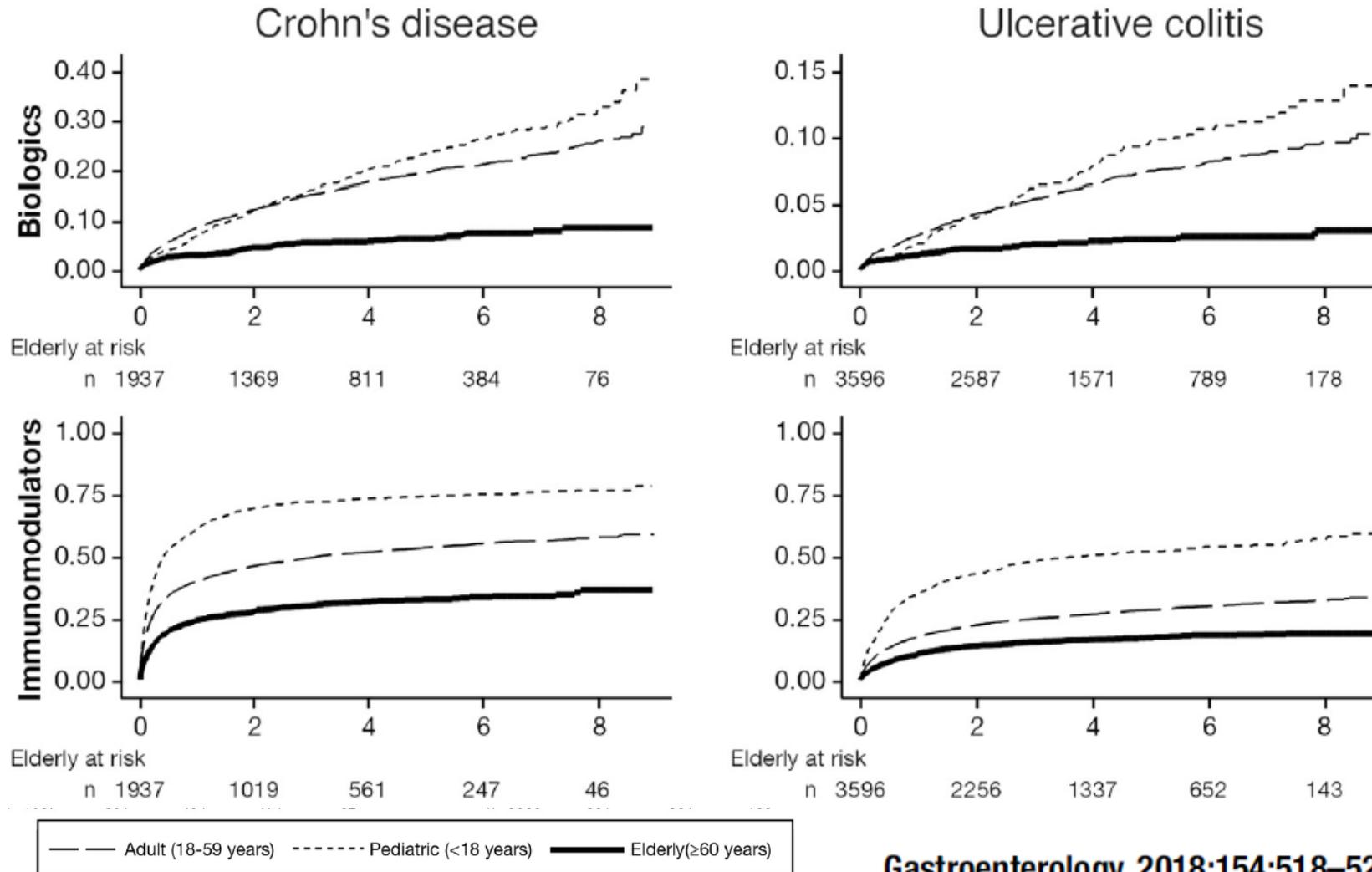
The use of thiopurines in the elderly needs careful consideration and monitoring due to potential drug interactions, increased risk of lymphoma, non-melanoma skin cancer and infection

Antagonistes du TNF

- Les > 65 ans pèsent peu dans les grandes études cliniques (RCT)
- Des études rétrospectives montrent que l'âge avancé est prédicteur d'une moins bonne réponse à court terme
- 4 à 5x d'effets indésirables chez les pts âgés
- principales raisons d'arrêt de tx = Perte de réponse et les infections
- Pas de risque accru de cancers si utilisés seuls

Lobaton et al, Aliment Pharmacol Ther. 2015 Aug;42(4):441-51
Desai et al, Inflamm Bowel Dis. 2013;19(2):309-15.
Cottone et al, Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:30-5.

Utilisation de IM et thérapies biologiques selon âge



Advanced Age Is an Independent Risk Factor for Severe Infections and Mortality in Patients Given Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Inflammatory Bowel Disease

- **> 65 ans + anti TNF : 11 % infections graves; 10 % mortalité**
- **> 65 ans sans anti TNF : 0,2 % infections graves; 2 % mortalité**
- **< 65 ans + anti-TNF : 2,6 % infections graves; 1 % mortalité**

90 patients > 65 ans sous anti TNF dans 16 centres en Italie

Données de sécurité de l'adalimumab selon l'âge: Registre PYRAMID

	Age			P-value
	< 40 years n=2981 PYs=9681.1 Events (E/100 PY)	40 – 59 years n=1717 PYs=6009.3 Events (E/100 PY)	≥ 60 years n=327 PYs=990 Events (E/100 PY)	
Any AE	3594 (37.1)	2115 (35.2)	415 (41.9)	0.004
Serious AE	2392 (24.7)	1422 (23.7)	315 (31.8)	<0.001
Serious AE at least possibly related to adalimumab*	341 (3.5)	230 (3.8)	56 (5.7)	0.008
AE leading to adalimumab discontinuation	449 (4.6)	250 (4.2)	67 (6.8)	0.003
Any infection	816 (8.4)	420 (7.0)	97 (9.8)	<0.001
Serious infection	485 (5.0)	243 (4.0)	64 (6.5)	0.001
Opportunistic infection (excluding oral candidiasis and TB)	10 (0.1)	7 (0.1)	4 (0.4)	0.117
Active TB	7 (<0.1)	3 (<0.1)	0	NE
Latent TB	4 (<0.1)	3 (<0.1)	0	NE
Injection site reaction	12 (0.1)	10 (0.2)	0	NE
Demyelinating disorder	5 (<0.1)	3 (<0.1)	0	NE
AE leading to death	14 (0.1)	21 (0.3)	17 (1.7)	<0.001
Deaths**	15 (0.2)	28 (0.5)	20 (2.0)	<0.001

TEAE, treatment-emergent adverse event. E, events. PY, patient-year. AE, adverse event. TB, tuberculosis. NE, not estimable.

* As assessed by investigator. **Including non-treatment-emergent deaths.

Statistically significant P-values are shown in bold.

- proportion of patients in the <40, 40–59, and ≥60 years of age groups was 59.3%, 34.2%, and 6.5%, respectively

ECCO Current Practice Position 11

Elderly IBD patients treated with TNF inhibitors for IBD have an increased risk of severe infection compared with younger patients

Védolizumb

- Sous-analyse de GEMINI 1 et 2
- Évaluer l'efficacité et la sécurité du **vedolizumab** stratifié selon l'âge
- 130 CU et 90 Crohn > 55 ans, dont 56 patients > 65 ans
- Aucune différence statistique entre les différents groupes d'âge

Éfficacité du védolizumab: sous analyse GEMINI 1 et 2

Vedolizumab in patients with advancing age and UC or CD

Table S2. Primary outcome measures in patients with CD aged <65 years and ≥65 years

Outcome	Age	Patients, n/N (%)			% -Point difference from PBO (95% CI)	
		PBO (n=148)	VDZ (n=220)		VDZ	
Clinical remission ^a	<65 years	9/142 (6)	31/218 (14)		7.9 (1.8, 14.0)	
	≥65 years	1/6 (17)	1/2 (50)		33.3 (-53.4, 90.6)	
Enhanced clinical response ^b	<65 years	37/142 (26)	68/218 (31)		5.1 (-4.3, 14.6)	
	≥65 years	1/6 (17)	1/2 (50)		33.3 (-53.4, 90.6)	
		VDZ/PBO ^c (n=153)	VDZ/VDZ (Q8W) ^d (n=154)	VDZ/VDZ (Q4W) ^e (n=154)	VDZ/VDZ (Q8W) ^d	VDZ/VDZ (Q4W) ^e
Clinical remission ^a	<65 years	30/149 (20)	58/151 (38)	56/152 (37)	18.3 (8.2, 28.4)	16.7 (6.7, 26.7)
	≥65 years	3/4 (75)	2/3 (67)	0/2 (0)	-8.3 (-75.5, 63.4)	-75.0 (-99.4, 22.9)

CD, Crohn's disease; CDAI, Crohn's Disease Activity Index; CI, confidence interval; PBO, placebo; Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks; VDZ, vedolizumab.

Sécurité du védolizumab: sous analyse GEMINI 1 et 2

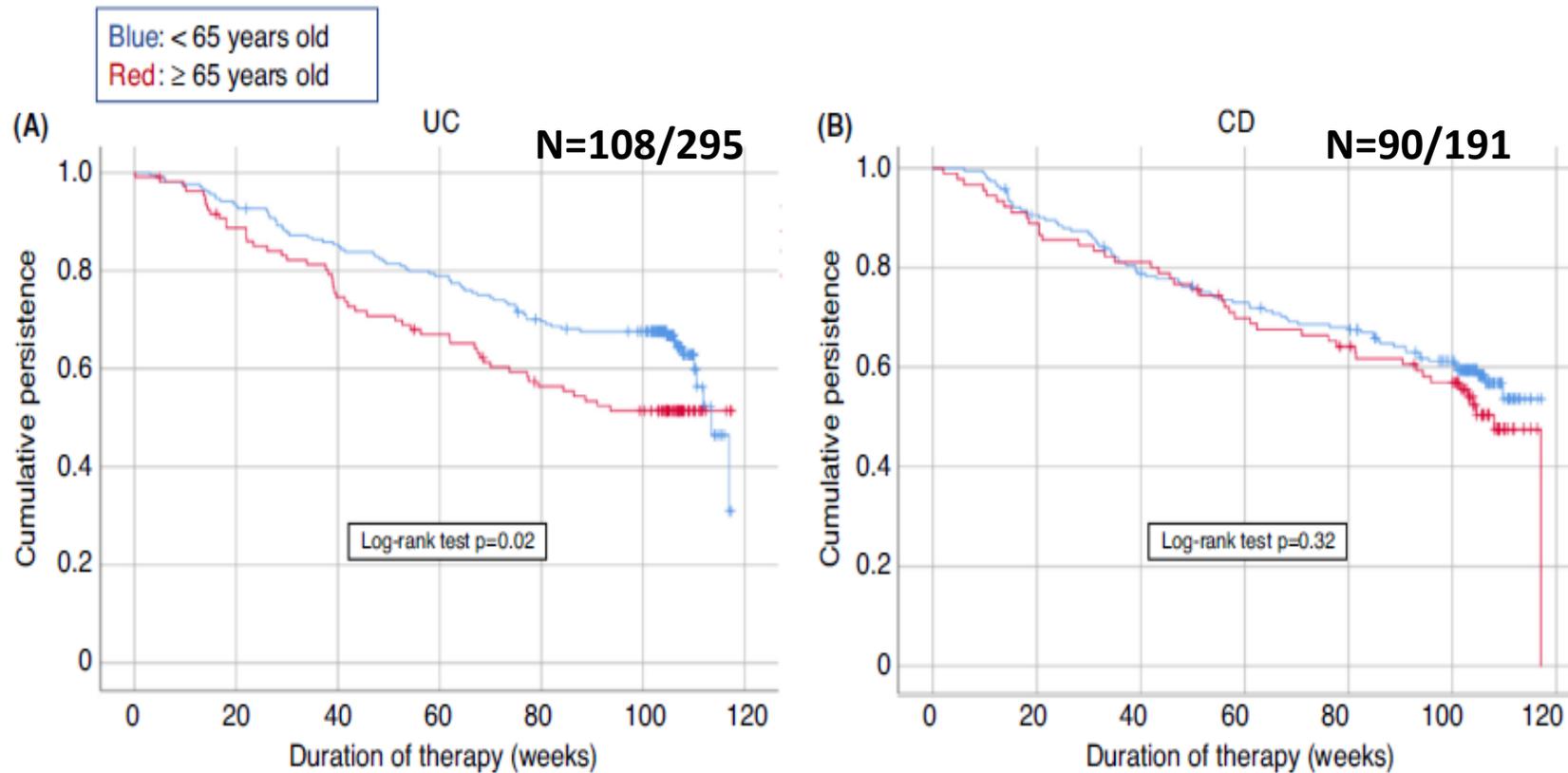
Table S4. Adverse events by age <65 years and ≥65 years

Adverse event ^a	Patients, n (%)			
	Age <65 years		Age ≥65 years	
	PBO/PBO ^b (n = 284)	VDZ/VDZ ^c (n = 1400)	PBO/PBO ^b (n = 13)	VDZ/VDZ ^c (n = 34)
Nasopharyngitis	19 (7)	177 (13)	2 (15)	3 (9)
Headache	28 (10)	171 (12)	4 (31)	6 (18)
Crohn's disease	33 (12)	161 (12)	3 (23)	3 (9)
Arthralgia	26 (9)	158 (11)	3 (23)	8 (24)
Pyrexia	21 (7)	127 (9)	1 (8)	0
Nausea	22 (8)	126 (9)	1 (8)	2 (6)
Dizziness	7 (2)	45 (3)	1 (8)	3 (9)
Edema peripheral	9 (3)	35 (3)	3 (23)	3 (9)

Table S5. Adverse hematological events in patients with UC and CD

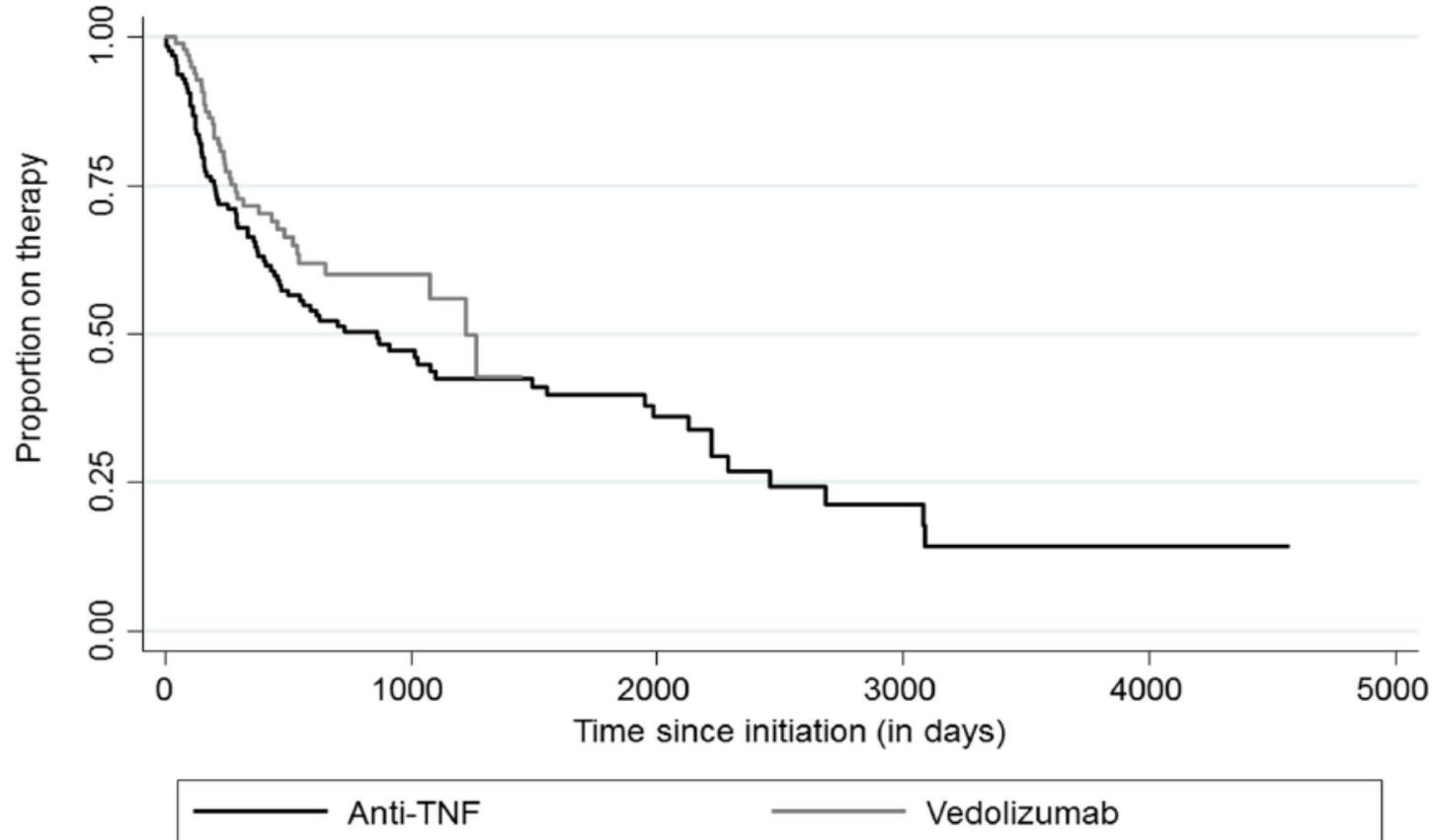
Adverse hematological event ^a	Patients, n (%)					
	Age <35 years		Age 35 to <55 years		Age ≥55 years	
	PBO/PBO ^b (n = 120)	VDZ/VDZ ^c (n = 688)	PBO/PBO ^b (n = 141)	VDZ/VDZ ^c (n = 599)	PBO/PBO ^b (n = 36)	VDZ/VDZ ^c (n = 147)
Any hematological AE	6 (5)	28 (4)	4 (3)	16 (3)	0	3 (2)
Lymphopenia	4 (3)	14 (2)	2 (1)	11 (2)	0	1 (<1)
Lymphocyte count decreased	2 (2)	7 (1)	0	3 (<1)	0	1 (<1)
Leukopenia	0	4 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Monocytopenia	0	1 (<1)	0	0	0	0
Neutropenia	0	1 (<1)	0	0	0	0
Febrile neutropenia	0	1 (<1)	0	0	0	0
Thrombocytopenia	0	1 (<1)	0	0	0	0
White blood cell count decreased	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
Cyclic neutropenia	0	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0	0

Maintien du Tx chez patients sous védo < 65 ans vs > 65 ans



CU: plus d'abandon de tx chez les pts > 65 ans
Crohn : pas de différence entre les groupes d'âge

Efficacité et sécurité: anti-TNF vs Védolizumab chez les > 65 ans

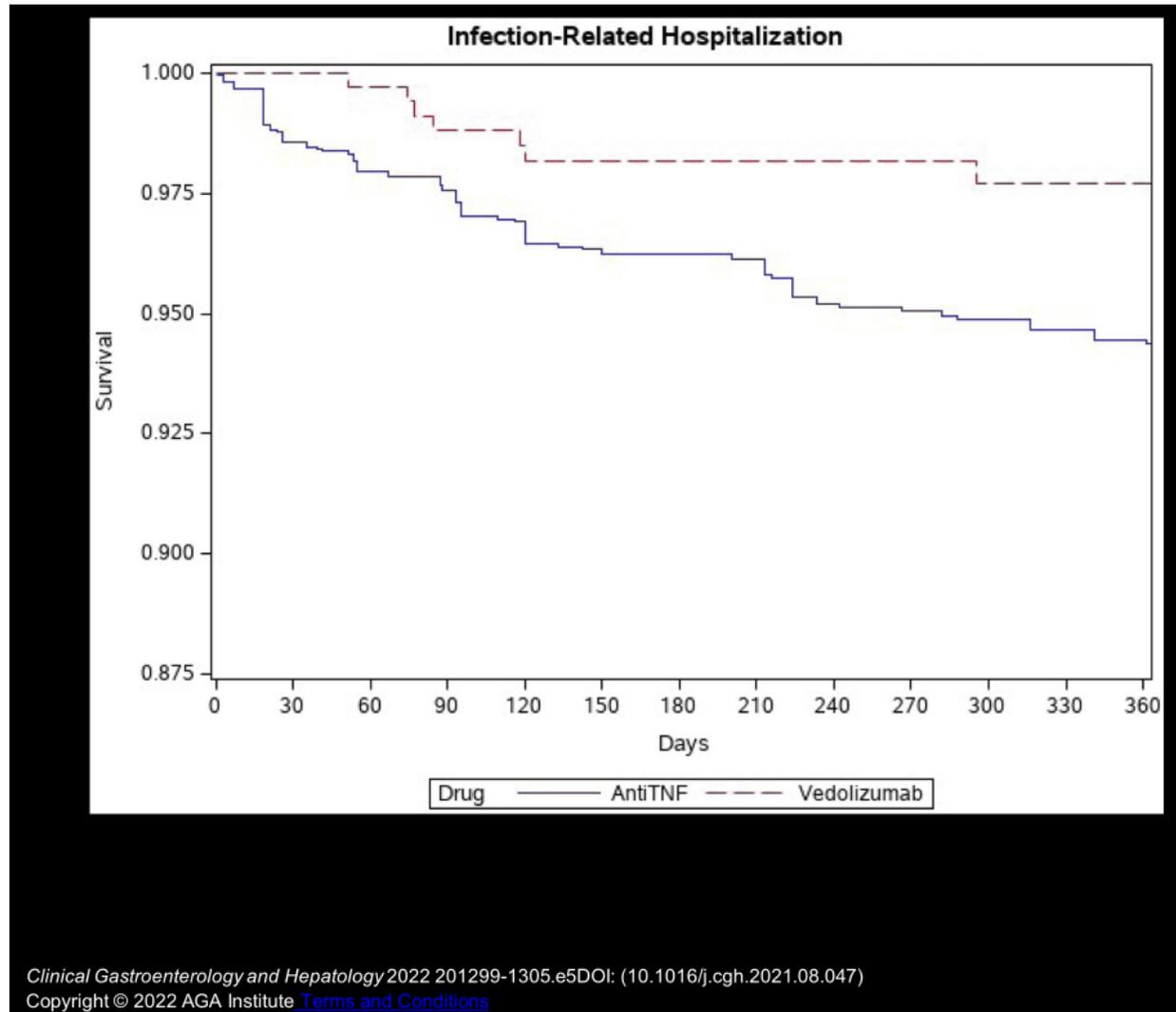


Étude rétrospective, durée de tx = 1 an

40 % VEDO étaient naïfs aux anti TN

Infections significative : Anti TNF = 20 %, VEDO = 17 % p= 0.54

Vedo est associé à moins d'hospitalisations par infections vs anti TNF



- Étude rétrospective
- Âge moyen = 71 ans
- CD = 54 %
- Pas de différence dans le taux d'hospitalisation liée à la MICI

Ustékinumab

- Peu de patients > 65 ans dans les études
- Très bon profil de sécurité en général
- Pas de ↑risque infectieux selon un registre dermatologique. Mais pas de stratification selon l'âge
- Problème de remboursement en 1ere ligne

Sandborn et al, [N Engl J Med.](#) 2012 Oct 18;367(16):1519-28

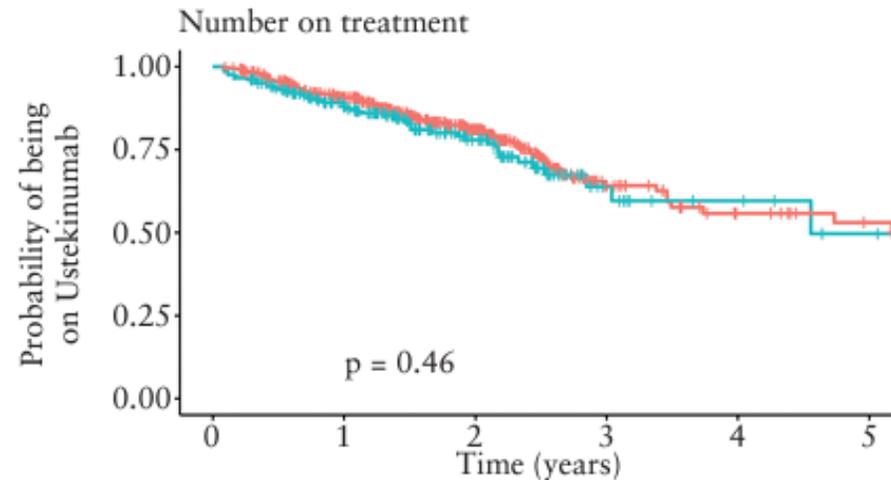
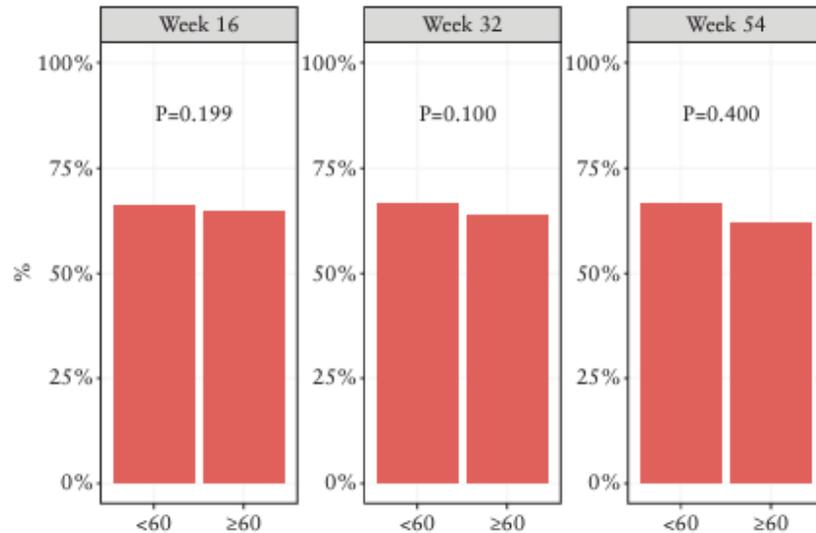
Feagan et al, [N Engl J Med.](#) 2016 Nov 17;375(20):1946-1960

Papp et al, [J Drugs Dermatol.](#) 2015 Jul;14(7):706-14

Registre ENEIDA : Efficacité USTK

Étude prospective, 648 pts
 1 pt 65 ans pour 2 pts < 65 ans
 USTK aussi efficace dans les 2 groupes
 Pas plus d'abandon du tx chez les > 60 ans

A Clinical response



	0	1	2	3	4	5
Under 60	430	324	173	48	27	18
Over 60	205	141	70	15	8	4

Time (years)

Registre ENEIDA : Sécurité USTK

Table 4. Safety variables throughout the follow-up period

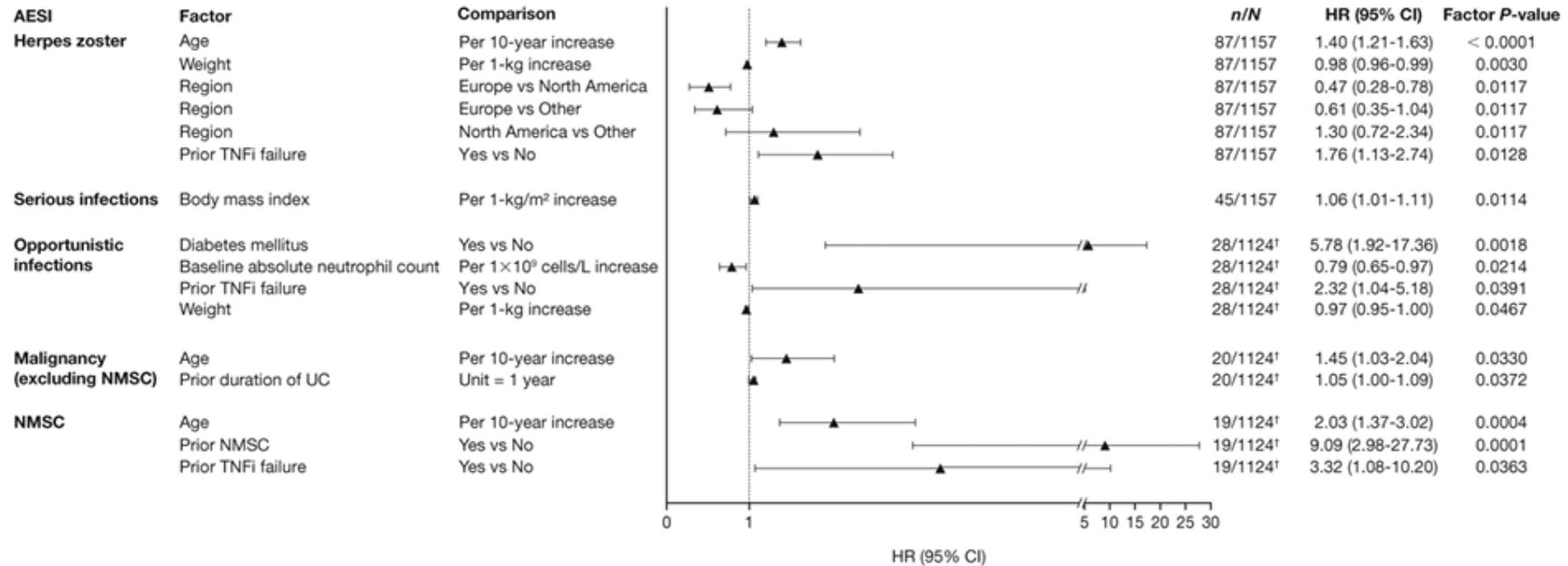
Variable	Non-elderly patients	Elderly patients	<i>p</i> value
Adverse events	49 [11.2%]	30 [14.2%]	0.35
Worsening extraintestinal manifestations	23 [5.28%]	10 [4.74%]	0.92
Worsening perianal disease	15 [3.44%]	2 [0.94%]	0.11
Severe infection	32 [7.34%]	15 [7.08%]	1.00
Development of neoplasms	3 [0.69%]	9 [4.25%]	0.003

Tofacitinib

- Peu d'études sur les personnes âgées
- Extrapolation des études rhumato: > 65 ans, plus de risque infectieux et d'abandon du traitement
- L'âge avancé est un facteur de risque indépendant d'infection à HSV chez les pts CU traité par tofacitinib (sous analyse Octave)
- Augmentation du risque thromboembolique (surtout à 10 mg BID). Boxed warning de la FDA

OCTAVE : Analyse "post-hoc"

Tofacitinib efficacy and safety by age



- Efficacité démontrée chez les > 65 ans
- Infections comparables entre les différents groupe d'âge
- Augmentation des infections HZV, Néoplasies et NMSC en fonction de l'âge, chez les patients traités par TOFA vs PBO

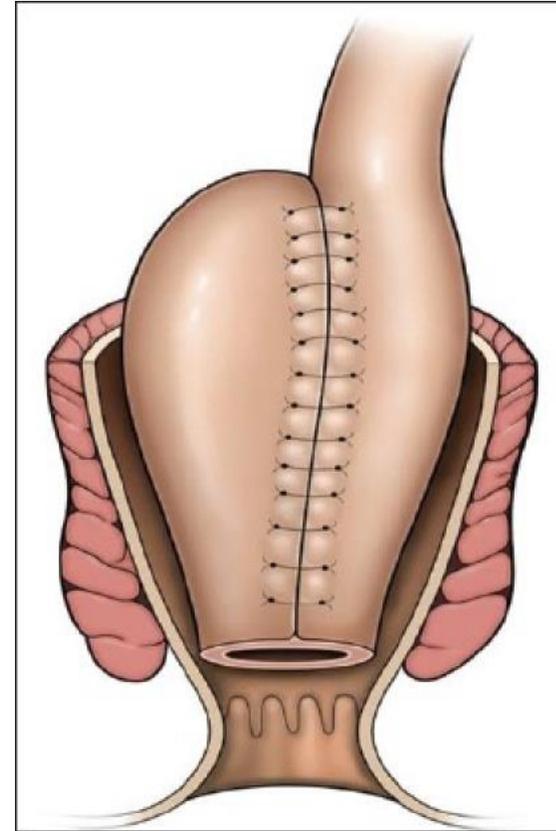
UPADACITINIB

- Données en **CU** et **crohn** (études principales), recrutement ad 75 ans
- Très peu d'incidence HZV, thrombose, ou cancers, mais pas de stratifications selon âge
- Extrapolation études rhumato,
 - + d'HZV et NMSC chez patients UPA vs ADA vs PBO, chez les patients > 70 ans
 - + d'événements thromboemboliques chez les pts avec facteurs de risques accrus

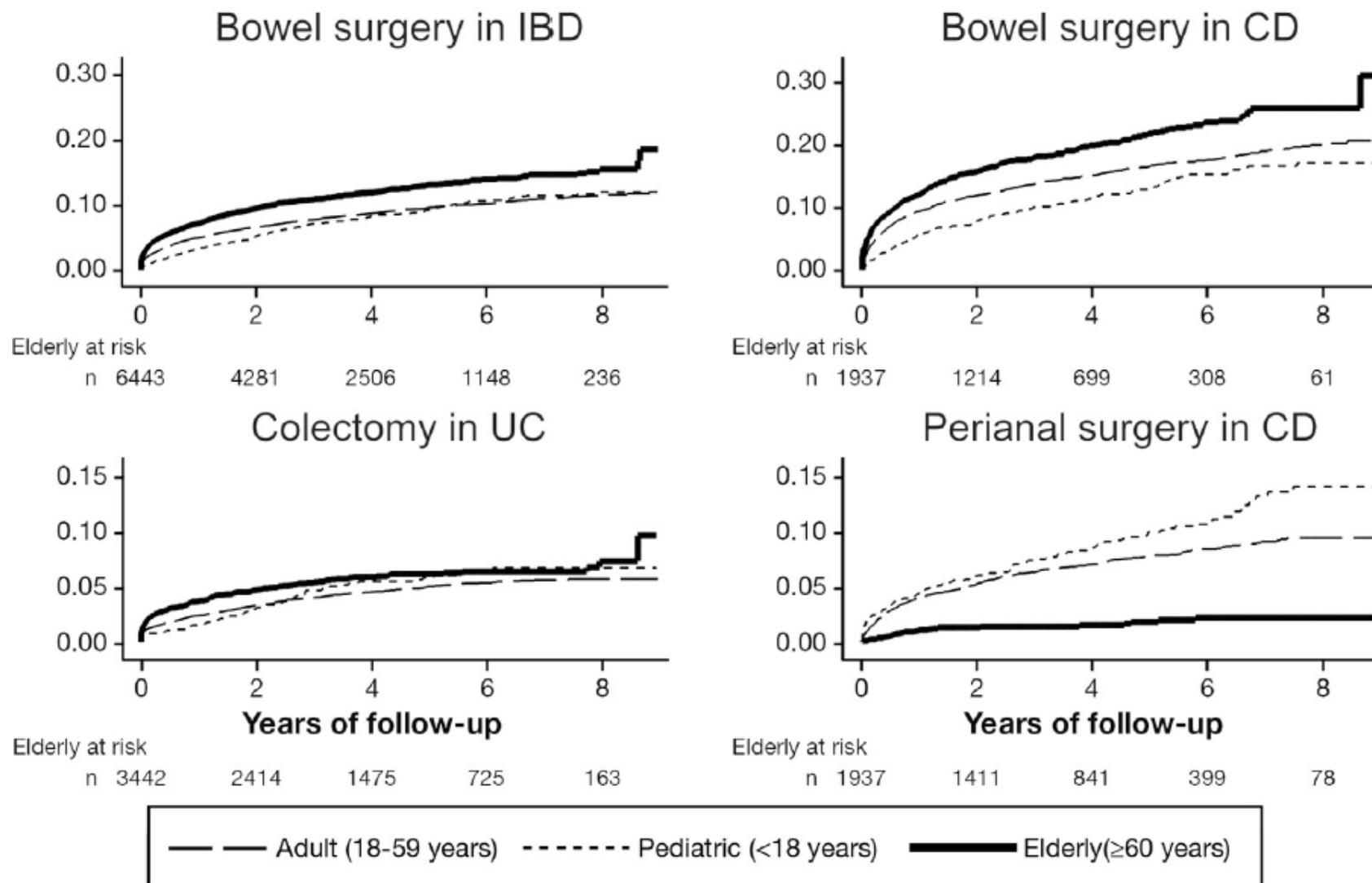
OZANIMOD

- Étude True North phase 3 + OLE
- Suivi ad 146 semaines
- Pas plus d'événements cardiaque sérieux
- Pas de stratification pour l'âge

Traitement chirurgical



Chirurgie chez les > 60 ans



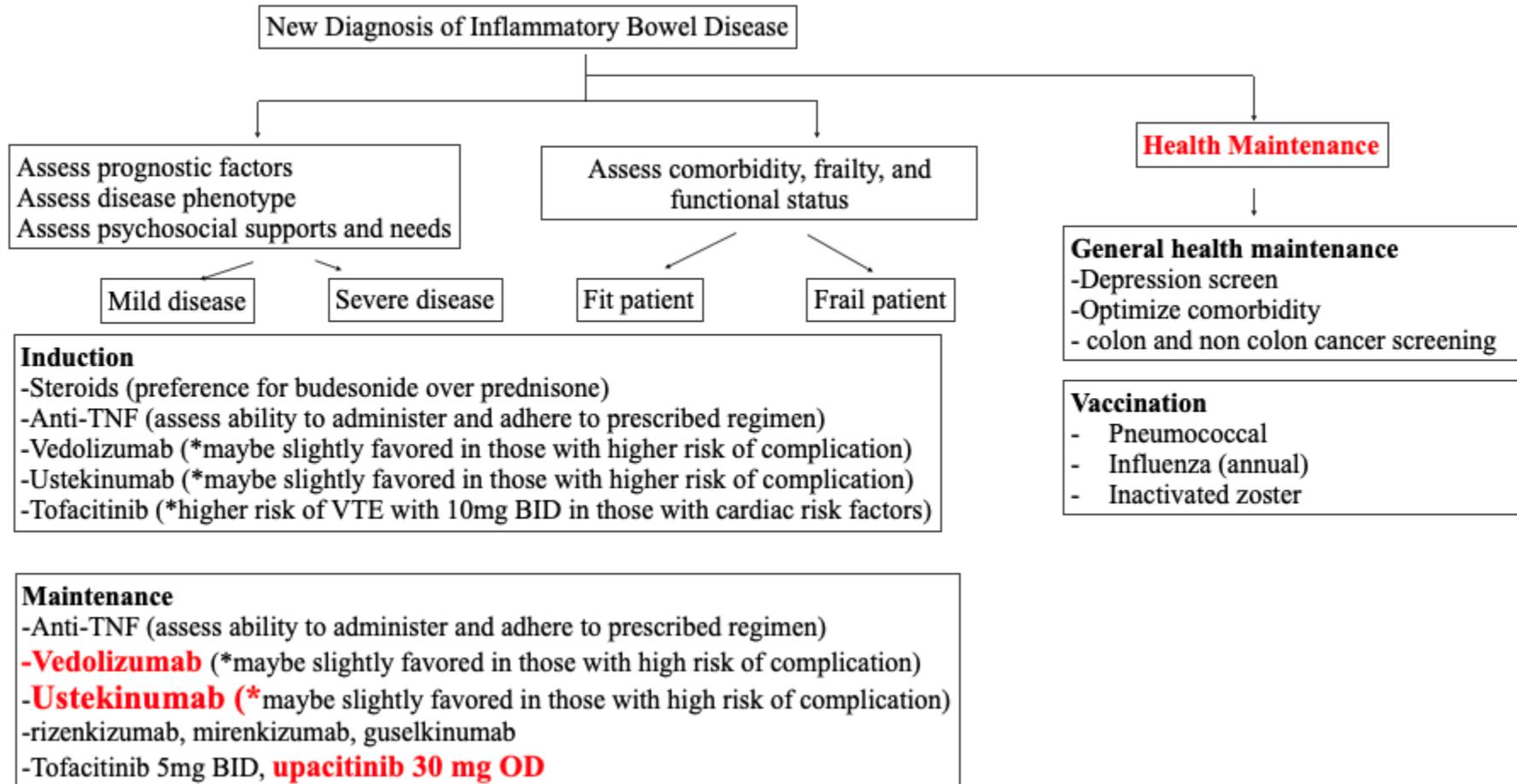
Chirurgie chez les patients âgés

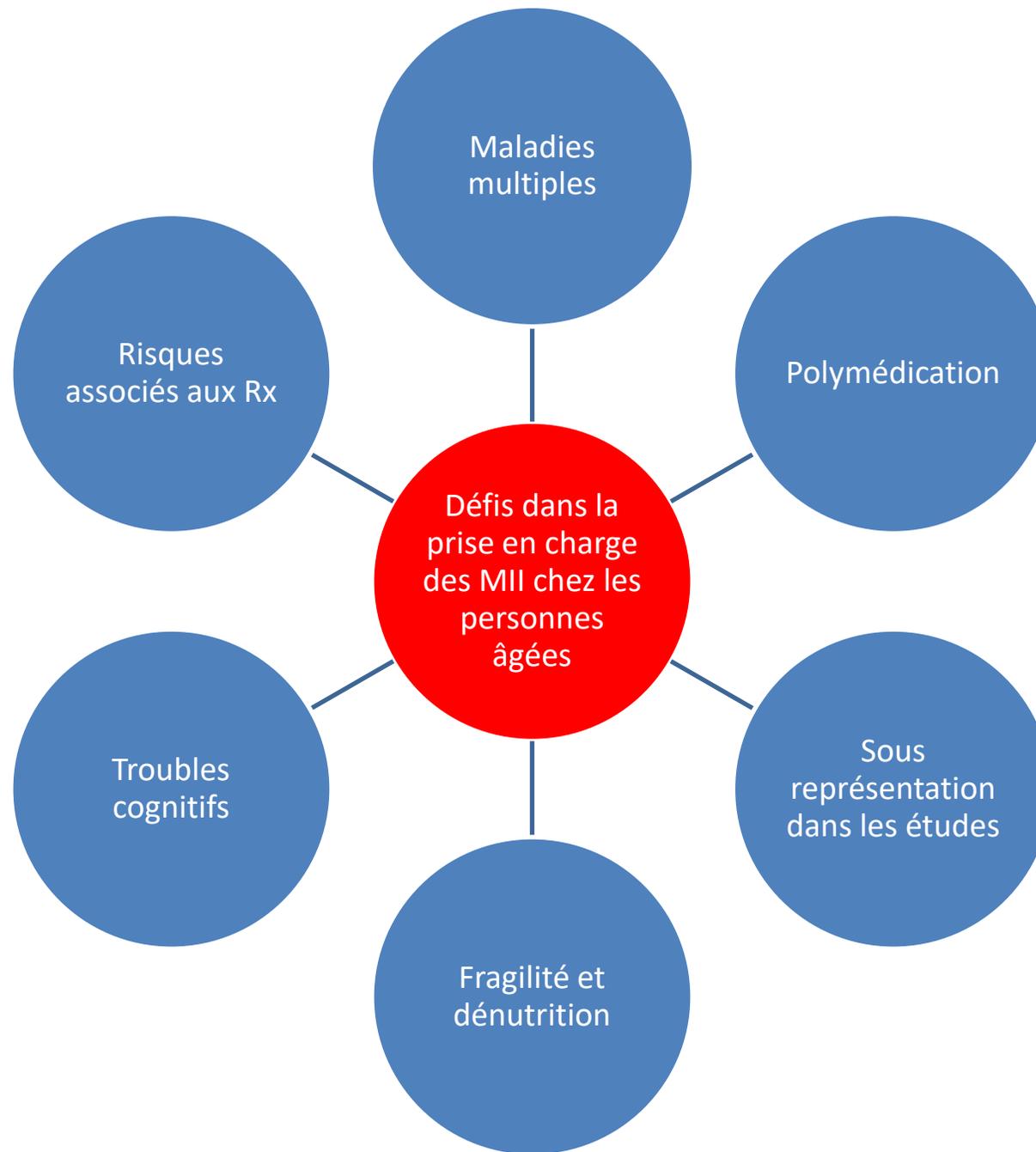
- Risque chirurgical égal aux patients plus jeunes
- Un peu plus de complications post-opératoires et plus long séjour hospitalier
- Diminutions de moitié des complications chirurgicales chez les > 60 ans depuis 30 ans
 - Meilleures techniques chirurgicales
 - Meilleure prise en charge post-op
 - Amélioration de l'état nutritionnel
 - Choisir le bon 'timing'

Prévenir les complications

- Bonne évaluation nutritionnelle et correction des carences
- Thromboprophylaxie adéquate
- Pas de contre-indication à l'usage de l'asa/clopidogrel
- Vaccination complète (incluant Zona)
- Penser au dépistage des cancers
- Être proactif, impliquer **équipes multi**

Algorithme de prise en charge des MICI chez les personnes âgées





Points à retenir

- Près du quart de nos patients MII sont des séniors
- La présentation clinique peut différer et rendre le diagnostic difficile à poser
- Individualiser la thérapie en fonction des comorbidités et pas seulement de l'âge chronologique
- Savoir reconnaître les risques associés au traitement et prévenir les complications

