



HAL
open science

Comparaison de la sécurité d'utilisation de l'ustekinumab et du vedolizumab chez les patients âgés atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : étude de cohorte bicentrique

Alice Burgevin

► **To cite this version:**

Alice Burgevin. Comparaison de la sécurité d'utilisation de l'ustekinumab et du vedolizumab chez les patients âgés atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : étude de cohorte bicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2022. hal-04042753

HAL Id: hal-04042753

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042753>

Submitted on 23 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2022

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 2 juin 2022

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Alice BURGEVIN

Née le 31 octobre 1994

**Comparaison de la sécurité d'utilisation de l'ustekinumab et du vedolizumab
chez les patients âgés atteints de maladies inflammatoires chroniques de
l'intestin : étude de cohorte bicentrique**

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Laurent Peyrin-Biroulet	Président du Jury
Monsieur le Professeur Pierre Gillet	Juge
Madame la Professeure Anne-Claire Bursztejn	Juge
Madame le Docteur Bénédicte Caron	Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Louise TYVAERT

Assesseurs :

- *Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER, Dr Thomas SCHWITZER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Interface avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Dr Jacques JONAS
- *ECOS* : Drs Eva FEIGERLOVA et Patrice GALLET
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Pr Pablo MAUREIRA, Drs Nicla SETTEMBRE et Fabienne LIGIER
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

Chargés de mission

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PASS : Pr Mathias POUSSEL

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE – Gilbert FAURE - Jean-Pierre KAHN - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Jean-Luc SCHMUTZ - Paul VERT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *Anatomie*

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : *Histologie, embryologie et cytogénétique*

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : *Anatomie et cytologie pathologiques*

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : *Biophysique et médecine nucléaire*

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : *Radiologie et imagerie médicale*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : *Biochimie et biologie moléculaire*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR –

Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : *Physiologie*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section : *Biologie cellulaire*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : *Nutrition*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : *Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : *Parasitologie et Mycologie*

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : *Maladies infectieuses ; maladies tropicales*

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *Épidémiologie, économie de la santé et prévention*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE

2^e sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3^e sous-section : *Immunologie*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : *Génétique*

Professeur Philippe JONVEAUX

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2° sous-section : Médecine intensive-réanimation

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4° sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5° sous-section : Médecine d'urgence

Professeur Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : Neurologie

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2° sous-section : Neurochirurgie

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4° sous-section : Pédoopsychiatrie ; addictologie

Professeur Bernard KABUTH

5° sous-section : Médecine physique et de réadaptation

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : Rhumatologie

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2° sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3° sous-section : Dermato-vénéréologie

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4° sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : Pneumologie ; addictologie

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2° sous-section : Cardiologie

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3° sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4° sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2° sous-section : Chirurgie viscérale et digestive

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3° sous-section : Néphrologie

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4° sous-section : Urologie

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : Médecine générale

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : Pédiatrie

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : Chirurgie infantile

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : Oto-rhino-laryngologie

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2° sous-section : Ophtalmologie

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3° sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : Médecine générale

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : Anatomie

Docteur Bruno GRIGNON

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : Physiologie

Docteure Iulia-Cristina IOAN (stagiaire) - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : Parasitologie et mycologie

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN –

Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU (stagiaire)

2° sous-section Médecine et Santé au Travail

Docteure Isabelle THAON

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : Hématologie ; transfusion

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : Cancérologie ; radiothérapie

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : Immunologie

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : Génétique

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Docteur Philippe GUERCI

3° sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : Neurochirurgie

Docteur Fabien RECH

3° sous-section : Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Docteur Thomas SCHWITZER

4° sous-section : Pédiopsychiatrie ; addictologie

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1° sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Docteur Anthony LOPEZ

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : Pédiatrie

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU (stagiaire)

3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Docteur Charline BERTHOLD (stagiaire)

4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1° sous-section : Oto-Rhino-Laryngologie

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63^e Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN (stagiaire) - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –
Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE (stagiaire)

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Cédric BERBE – Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences
de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL

(2007)

*Université de Dundee (Royaume-
Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

*Université de Bonn
(ALLEMAGNE)*

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN BIROULET

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier d’Hépatogastro-entérologie.

Vous me faites l’honneur de présider cette thèse et de juger mon travail. Vos connaissances dans le domaine des maladies inflammatoires chroniques de l’intestin, votre renommée internationale et vos précieux conseils sur les dossiers les plus complexes suscitent ma plus grande admiration et mon profond respect. Merci de la bienveillance que vous avez portée à mon travail et à la confiance que vous m’avez faite en me proposant ce sujet.

Veillez recevoir Monsieur et cher Professeur mon profond respect et mes sincères considérations.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Pierre GILLET

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Pharmacologie fondamentale et clinique.

Vous me faites l'honneur de siéger parmi les membres de ce jury, veuillez trouver ici le témoignage de ma plus grande reconnaissance.

En espérant que ce travail suscitera votre intérêt, Monsieur et cher Professeur, recevez à cette occasion mes sincères remerciements.

A notre Maître et Juge

Madame la Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

Professeure des Universités - Praticienne Hospitalière en Dermatologie.

Vous me faites l'honneur d'accepter d'examiner et de juger mon travail.

En espérant que ce travail suscitera votre intérêt, veuillez recevoir, Madame et chère Professeure, l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance la plus sincère.

A notre Maître et Directrice de Thèse

Madame le Docteur Bénédicte CARON

Praticienne Hospitalière d'Hépatogastro-Entérologie

Je te remercie pour ta gentillesse, ta disponibilité permanente, tes nombreuses relectures et pour les encouragements que tu m'as prodigués. Ce fut un réel plaisir et un honneur d'avoir réalisé ce travail avec toi. J'ai beaucoup d'admiration pour ton investissement et ta pédagogie auprès des internes.

Que ce travail soit pour toi, l'expression de ma reconnaissance la plus sincère et de ma profonde estime.

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier d'Hépatogastro-entérologie, Chef du service d'Hépatogastro-entérologie du CHU de Nancy.

Je vous remercie de m'avoir partagé votre enseignement et votre attachement à l'hépatologie. Merci de l'attention que vous portez à la formation des internes, et de la confiance que vous m'avez accordée pour les représenter.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et mes sincères considérations.

A l'équipe d'HGE du CHR de Mercy,

Aux Dr Kull, Dr D'Huart, Dr Collet-Fenêtrier, Dr Conroy, Dr Delique, Dr Geist, Dr Rivals, Dr Thiriet, Dr Morin, merci pour cet accueil si chaleureux en Moselle, pour votre encadrement toujours bienveillant lors de mon premier semestre. Vous m'avez fait apprécier notre belle spécialité.

A l'équipe d'HGE du CHRU de Nancy,

Aux Dr Andrianjafy, Dr Bensenane, Dr Chevaux, Dr Hadj Rhouma, Dr Lawton, Dr Lopez, Dr Marechal, Dr Muller, Dr Sitte, Dr Zallot, merci pour votre encadrement et pour votre partage de connaissances pendant ces semestres d'internat dans les différents domaines qui vous sont propres. Au plaisir de continuer à échanger et à travailler ensemble.

Au Dr Lamoureux, merci pour ces séances de ragots de fin de journée, merci d'avoir toujours cru en moi et su me reconforter dans les moments difficiles.

Au Dr Schaefer, merci à toi d'être tous les jours un modèle de rigueur et de travail. Merci d'avoir su me convaincre de venir vivre ces belles années en Lorraine. Merci pour ta franchise, j'espère continuer à travailler et à trinquer avec toi.

A l'équipe de réanimation du CHR de Thionville,

Aux Dr Delaveuve, Dr Jaud Fischer, Dr Le Gall, Dr Tahon, Dr Youssef, merci de m'avoir fait découvrir les joies et les déboires de la réanimation. Merci également à **toute l'équipe paramédicale** pour son aide précieuse lors des longues journées et nuits de garde.

A Félicie, Guillaume, Nassim, Virginie et Pierre, merci pour tous ces bons moments partagés en tant qu'apprentis réanimateurs.

A l'équipe d'HGE de l'Hôpital Robert Schuman,

Aux Dr Mougénel, Dr Réville, Dr Sava, Dr Yacoub et Dr Zirabe, merci pour ce semestre hivernal placé sous le signe de la bonne humeur. Votre expérience m'a beaucoup apporté, grâce à vous j'ai appris la « générosité ». **Aux infirmières du secteur et d'endoscopie,** merci pour leur accueil et leur soutien au quotidien.

A l'équipe d'HGE du Centre Hospitalier Émile Durkheim,

Au Dr Frédéric, merci pour votre gentillesse, pour la confiance que vous m'avez accordée et de m'avoir partagé votre passion du métier. **Aux Dr Naude et Dr Vaillant**, merci pour votre compagnonnage lors de ce semestre vosgien. Merci aussi **à toute l'équipe paramédicale du secteur et du bloc.**

A l'équipe du CHU de Montpellier,

Au Pr Pageaux, au Pr Blanc ainsi qu'aux Dr Altwegg, Dr Bozon, Dr Bismuth, Dr Debourdeau, Dr Esperance, Dr Faure, Dr Meszaros, Dr Meunier, Dr Rollin, Dr Rudler, Dr Valats, Dr Ursic Bedoya, merci pour votre accueil si chaleureux et votre accessibilité pendant ces 6 mois de sudiste. J'ai énormément appris auprès de vous grâce à votre goût de l'enseignement et vos connaissances sans limite. Merci également **à toute l'équipe infirmière** pour sa confiance et son accueil.

A Émilie, Karim, Léa, Léonard, Maud, Noémie, Pauline et Thibaud, merci pour votre bonne humeur quotidienne, vous m'avez intégré et permis de profiter de ce semestre d'interCHU dans les meilleures conditions.

A mes anciens co-internes devenus chefs, Célia, Lucie, Pierre-Antoine, Raphaëlle, Sarah, Sébastien, Vincent et Yousra, merci de ce que vous avez su me partager en vous souhaitant de poursuivre une belle carrière.

A mes anciens et nouveaux co-internes d'HGE, Margaux, Mathilde, Olivier, Rémy, Alexandre H, Laurine, Simon B, Clothilde, Pierre-Alexandre, Jeannie, Julie et Nicolas, merci pour ces moments partagés en stage, lors des journées de DES, au JFOHD ou autour d'un verre, en espérant qu'ils soient encore nombreux.

A ma promotion, Alexandre pour ton sourire, ta gentillesse et ta motivation à toujours organiser la prochaine activité, **Lina** pour ton enthousiasme et tes précieux gâteaux qui savent remonter le moral, **Mélissa**, parce que si tu n'avais pas autant râlé au cours de cet internat rien n'aurait été pareil, **Julia**, pour nos débuts en tant que « petite pomme ».

A Coralie, pour les stages vécus ensemble, pour ton aide organisationnelle, pour ton sourire, et toutes tes intarissables questions.

A Élise, merci pour ta douceur et ta bonne humeur. C'est un plaisir de t'avoir rencontré, en espérant que nos chemins continuent de se croiser.

A Jeannie, merci pour ton aide ces derniers mois et d'accepter la lourde tâche de reprendre le flambeau de référente.

A Manon, amie et co-interne depuis les débuts, j'apprécie ton petit accent qui sent bon les cigales et les pins. Merci pour ton écoute, ta franchise et tous ces moments partagés ensemble dans les différents moments de notre vie lorraine.

A Mathilde, une amitié qui dure depuis maintenant 4 ans. Merci pour ton aide, de m'avoir écouté me plaindre, beaucoup me plaindre, et surtout merci de me faire rire toujours autant.

A Marie, amie, voisine, co-interne, chef, autant de casquettes que tu as su porter. Merci pour tes précieux conseils, ton calme et toutes ces heures passées à discuter sur le palier de ta porte.

A Simon, mon binôme, tu as été un co-interne pendant 2 ans et bientôt pour 6 mois supplémentaires. Tu as su me guider, me rassurer, m'écouter. Merci d'avoir été à mes côtés et de m'avoir fait tant aimer notre belle place Stanislas.

A Benjamin, Elena, Léo, Pierrick, Thibaud, Thomas et Victor, sans qui ces années nancéennes n'auraient pas eu le même goût. Et tout particulièrement à **Camille, Lucile et Margaux** merci pour votre amitié si précieuse.

A Pauline, Elise, Ioana, Bénédicte et Alix, vous êtes une de mes plus belles rencontres d'externat, merci pour tous ces moments partagés de travail, de soirée, de vacances. Je suis fière de voir ce que nous sommes devenues. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs avons passés ensemble, je vous dédie ce travail.

A Camille, Clément, Marion, Thibaud et Thomas qui m'accompagnent depuis l'externat, merci.

A Manon, même si tu es bien loin de tout cet univers, je te remercie pour ton soutien infaillible et ton amitié de longue date.

Aux « cat's people », Alexis, Antoine A, Antoine C, Charlotte, Colombe, Joy, Louis, Mahaut, Max, Rémy, merci pour ces 10 ans d'amitiés, de partage, d'aventures et pour tous les prochains moments à venir.

Aux exilés lyonnais, **Benoît, Hugo, Vianney, Coline** et à **Axelle, Camille, Clément et Jules**, merci de m'avoir si bien accueilli et pour tous ces moments passés.

A mes frères et ma sœur adorés, Hubert, Jeanne et Paul-Emile, vous m'avez permis de devenir celle je suis ici aujourd'hui, merci de m'avoir écouté pleurer, râler, d'avoir supporté mes histoires infâmes tout au cours de ces longues études.

A mes parents, à qui je dédie cette thèse, merci de m'avoir toujours apporté ce dont j'ai besoin, d'avoir toujours cru en moi. Merci pour votre écoute toujours attentive, pour vos petits soins pendant ces années d'études et encore aujourd'hui.

Enfin, à **Thomas**, ces quelques lignes ne suffiront pas à décrire tout ce que nous avons partagé. Merci d'être à mes côtés depuis le début de cette belle aventure, merci pour ton soutien et ton amour infaillible pendant toutes ces années. Que notre vie à deux soit belle, longue et heureuse.

Et à tous ceux que j'oublie, qui ont fait un bout de chemin avec moi, merci.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	19
PARTIE 1 : MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN	20
1. Généralités.....	20
1.1. Épidémiologie	20
1.2. Maladie de Crohn.....	21
1.2.1. Physiopathologie.....	21
1.2.2. Diagnostic.....	21
1.2.3. Évolution	22
1.3. Rectocolite hémorragique	23
1.3.1. Physiopathologie.....	23
1.3.2. Diagnostic.....	23
1.3.3. Évolution	23
1.4. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin du sujet âgé	24
1.4.1. Définition du sujet âgé	24
1.4.2. Physiopathologie.....	24
1.4.3. Diagnostic.....	24
1.4.4. Évolution	24
2. Thérapeutique	25
2.1. Molécules disponibles sur le marché.....	25
2.1.1. Stéroïdes	25
2.1.2. Immunosuppresseurs	26
2.1.3. Biothérapies	27
2.2. Objectifs et modalités de traitement.....	29
2.2.1. Dans la maladie de Crohn	30
2.2.2. Dans la rectocolite hémorragique.....	30
2.2.3. Chez le sujet âgé	31
PARTIE 2 : ÉTUDE	33
1. Problématique et objectifs de l'étude	33
2. Article.....	34
Abstract.....	36
Introduction	37
Materials and Methods.....	38
Results.....	40
Discussion	42
References	49
3. Discussion et conclusion	52
REFERENCES	55

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AINS, anti-inflammatoire non stéroïdien

HAS, Haute Autorité de Santé

HBI, Harvey Bradshaw Index

IL, interleukine

JAK, Janus kinase

MC, maladie de Crohn

MICI, maladie chronique inflammatoire de l'intestin

ORL, otho-rhino-laryngo

RCH, rectocolite hémorragique

TNF, tumour necrosis factor

UST, ustekinumab

VDZ, vedolizumab

PARTIE 1 : MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

1. Généralités

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent deux grandes entités que sont la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC). Ces maladies résultent d'une inflammation chronique digestive secondaire à un système immunitaire aberrant chez des individus génétiquement prédisposés.[1]

1.1. Épidémiologie

Les études épidémiologiques suggèrent qu'il existe une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Les facteurs de risques clairement identifiés sont l'appendicectomie et le tabagisme qui réduisent le risque de RCH, tandis que le tabagisme actif augmente le risque de développer une MC.[2,3]

Le diagnostic de MICI peut survenir à tout âge, mais il est le plus souvent fait entre 20 et 30 ans. Un second pic d'incidence est décrit à 50-60 ans.[4] Au total 10 à 30 % des cas de MICI concernent les plus de 60 ans.[5]

L'incidence annuelle de la maladie est en augmentation, et plus particulièrement dans les pays industrialisés (notamment en Europe du Nord-Ouest et aux États-Unis), avec des taux de prévalence autour de 5,6/100 000 habitants en France.[6,7]

Du fait du vieillissement global de la population, la prévalence et l'incidence des MICI augmentent parallèlement chez les sujets âgés.[8] Au cours des 50 dernières années, l'incidence de la RCH a d'abord augmenté puis s'est stabilisée alors que l'incidence de la MC n'a cessé d'augmenter.

La RCH touche un peu plus fréquemment les hommes (60 %) alors que la MC touche 20-30% plus souvent les femmes (sex ratio 0.8).[9]

1.2. Maladie de Crohn

1.2.1. Physiopathologie

La MC se caractérise par l'inflammation d'un ou plusieurs segments du tube digestif (de la bouche à l'anus). Elle se localise le plus souvent au niveau de l'intestin grêle, plus fréquemment dans sa portion terminale, et du côlon. Cette inflammation conduit à une perte du fonctionnement physiologique de la muqueuse intestinale.[10]

La classification de Montréal permet de distinguer trois phénotypes selon les caractéristiques initiales de la maladie (sténosante, fistulisante et inflammatoire) et leur localisation (iléale, colique, iléo-colique, atteinte du tractus digestif haut).[11]

1.2.2. Diagnostic

Sur le plan clinique, la MC se manifeste par des symptômes digestifs (douleurs abdominales, diarrhée glairo-sanglante, douleurs anales), mais aussi des symptômes généraux (asthénie, amaigrissement, anorexie, fièvre chronique, anémie, etc).[12] Il existe des manifestations extra-digestives qui doivent faire évoquer le diagnostic et être systématiquement recherchées, tel que des rhumatismes articulaires inflammatoires, des lésions dermatologiques (érythème noueux, *pyoderma gangrénosum*, aphtes...) ou une atteinte oculaire (uvéite, etc).[13]

Le bilan morphologique initial comprenant l'iléo-coloscopie totale et la gastroscopie, qui sont indispensables à la fois pour le diagnostic (morphologique et histologique) et l'évaluation de l'étendue et de la sévérité de l'atteinte. Les lésions les plus spécifiques sont la présence d'ulcérations d'atteinte discontinue, associées ou non à la présence de sténose ou de fistule, ou la présence d'une atteinte périnéale (orifice de fistule, abcès, fissure anale).[14]

L'endoscopie est également l'examen de référence pour le suivi de la cicatrisation muqueuse, et elle permet au-delà de 8-10 ans d'évolution de la maladie de dépister les zones de dysplasie et le cancer colorectal.[15]

La vidéo-capsule endoscopique permet de fournir une exploration endoluminale et non invasive de l'intestin grêle et son indication au diagnostic est retenu en cas de suspicion de la maladie sans lésion identifiée en endoscopie.[16] Elle n'a pas d'indication dans le suivi.

Le diagnostic est également aidé par l'imagerie, avec notamment l'échographie abdominale qui peut renseigner sur l'inflammation de la paroi intestinale et sur la présence de complications (sténose et abcès). Elle est encore peu standardisée, mais cet outils se développe dans le suivi.[17,18]

L'entéroscanner ou tomодensitométrie abdominale est souvent privilégié en première intention, c'est un examen très sensible et très spécifique (> 80 %) pour le diagnostic de la maladie.[19]

Enfin, l'entéroIRM, dont le principe repose sur l'ingestion orale de 1 litre de PEG 4000, permet d'obtenir des résultats comparables (sensibilité et spécificité de 93 %) à ceux obtenus avec l'entéroscanner avec une moindre irradiation.[19]

Sur le plan biologique, il existe le plus souvent des signes d'inflammation biologique aspécifiques (thrombocytose, anémie, ascension de la CRP).[15]

La calprotectine fécale (protéine liée au calcium dérivé des polynucléaires neutrophiles (PNN)) permet de différencier une atteinte inflammatoire vraie d'un éventuel trouble fonctionnel intestinal. Elle a également un rôle de monitoring.[20]

La biologie aide aussi à l'évaluation du patient sur le plan nutritionnel et carenciel, et permet de réaliser un bilan en prévision de l'initiation d'un traitement.

1.2.3. Évolution

L'activité de la maladie est partagée entre rémission, atteinte chronique bénigne/modérée/sévère et poussée,[21] elle est évaluée sur des critères hétérogènes cliniques (qualité de vie, complications, manifestations cliniques), endoscopiques, biologiques et d'imagerie.

Les scores cliniques les plus utilisés pour évaluer l'activité sont l'index de Harvey Bradshaw (HBI) et le score Crohn's Disease Activity Index (CDAI).[22] Le score endoscopique le plus utilisé est le score CDEIS.[23]

L'évolution de la maladie au cours du temps est associée à l'apparition de complications intestinales représentées par les sténoses, les perforations et les abcès abdominaux ou pelviens.[21]

1.3. Rectocolite hémorragique

1.3.1. Physiopathologie

La RCH est caractérisée par une atteinte inflammatoire rétrograde continue du rectum et/ou d'une partie ou totalité du côlon.[24] Les lésions sont généralement diffuses et superficielles, et les ulcérations profondes sont plus souvent observées dans les formes sévères.[14]

1.3.2. Diagnostic

Comme dans la MC, la RCH se manifeste par des symptômes digestifs, type douleurs abdominales ou diarrhée glairo-sanglante chronique. Le plus souvent, on ne retrouve pas de manifestation extra-digestive.[24]

Le bilan biologique est le même que celui de la MC.[15]

L'iléo-coloscopie complète est également nécessaire au moment du diagnostic de RCH, mais une recto-sigmoïdoscopie peut suffire pour la surveillance. De la même façon que dans la MC, l'endoscopie permet de dépister les zones de dysplasie.[15]

L'échographie abdominale semble être un autre moyen non invasif d'évaluer la maladie notamment dans les atteintes coliques gauche et sigmoïdiennes.

1.3.3. Évolution

L'évolution de la RCH est caractérisée par une alternance entre poussée et rémission, certains patients présentent néanmoins une activité continue. La gravité des poussées va de symptômes mineurs (rectorragies, émissions de glaires, douleurs abdominales, etc.) à la colite aiguë grave.[25] L'activité de la maladie est évaluée avec le score de Mayo, (activité modérée à sévère définie par un score Mayo entre 6 et 12 avec un

sous-score endoscopique supérieur ou égal à 2).[26] Cette activité tend à diminuer avec le temps.

1.4. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin du sujet âgé

1.4.1. Définition du sujet âgé

L'HAS définit le sujet âgé comme ayant 65 ans ou plus et le sujet très âgé au-delà de 85 ans. Les études concernant les pathologies chroniques de l'intestin ont plutôt pour usage de considérer les sujets de 60 ans et plus.[27]

1.4.2. Physiopathologie

Les MICI développées après 60 ans se présenteraient plus fréquemment avec une atteinte colique isolée et des fistules périanales, et une moindre atteinte grêlique ou digestive haute.[27,28]

Les atteintes extra-digestives sont aussi fréquentes que chez le sujet jeune.[29]

1.4.3. Diagnostic

Il existe le plus souvent un retard diagnostique lorsque la maladie se manifeste après 60 ans car les symptômes sont plus insidieux (douleurs abdominales et rectorragies moins fréquentes).[27]

Il est important de savoir éliminer les diagnostics différentiels, comme la colite ischémique ou infectieuse, la colite à AINS, la colite radique ou encore l'inflammation liée aux diverticules.

1.4.4. Évolution

Plusieurs études ont suggéré que l'évolution des MICI chez les patients âgés qui développent des symptômes tardivement est différente de celle observée chez les individus plus jeunes, avec notamment une moindre extension de la maladie et moins de changement de phénotype au cours de l'évolution.[27,28]

D'autres études ont identifié des besoins plus faibles en immunosuppression chez les patients âgés atteints de MICI, suggérant également une évolution plus légère de la maladie.[30]

Néanmoins pour les MICI vieillissante, l'évolution se fait classiquement vers les complications de type sténose, fistule et cancer colorectal.[27]

Il est important de prendre en compte le poids des comorbidités dans l'évolution des MICI chez le sujet âgé. Environ 38 % des sujets présentent une maladie coronaire ou une insuffisance cardiaque, 23 % une insuffisance respiratoire, 7 % une maladie vasculaire périphérique, 13 % une maladie vasculaire cérébrale, 2 % du diabète de type 2, 13 % un antécédent d'AVC, 12 % une insuffisance rénale modérée, 10 % une pathologie rhumatismale et 3 % une démence.[31] La mortalité augmente chez les sujets de plus de 80 ans, surtout au cours de la première année du diagnostic.[32]

D'autre part, les patients âgés atteints d'une MICI ont un taux accru de complications postopératoires ainsi qu'une augmentation de la durée d'hospitalisation, cet effet négatif de l'âge persiste après ajustement en fonction des comorbidités et du traitement immunosuppresseur.[33]

2. Thérapeutique

Les thérapeutiques disponibles pour traiter les MICI sont nombreuses. L'usage des molécules les plus anciennes est très bien établi, tandis que l'utilisation des biothérapies les plus récentes nécessite d'être mieux codifié.

2.1. Molécules disponibles sur le marché

2.1.1. Stéroïdes

Les stéroïdes comprennent les corticoïdes systémiques (méthylprednisolone, prednisolone et prednisone), et les corticoïdes à libération intestinale (budésonide), et enfin les corticoïdes topiques (suppositoires, mousses ou lavements).

Ils sont utilisés en cures courtes dans la poussée aiguë de MICI, et ne sont pas indiqués pour le traitement d'entretien. Leur efficacité est évaluée au bout de 2 à 4 semaines dans la MC,[34] dans la RCH elle est évaluée après 5 à 7 jours, et plus particulièrement en cas de poussée sévère.

Les stéroïdes sont responsables de nombreux effets indésirables : infectieux (effet immunosuppresseur au-delà de 20 mg par jour pendant plus de 2 semaines d'équivalent prednisolone), esthétiques (prise de poids, œdèmes, faciès cushingoïde, acné, vergetures pourpres, hirsutisme), psychologiques (troubles du sommeil, de l'humeur, hyperphagie, accès maniaques ou délirants), métaboliques (intolérance au glucose et diabète induit ou déséquilibré, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, hypokaliémie, insuffisance corticosurrénalienne secondaire), ostéoarticulaires (fractures, ostéoporose, ostéonécrose aseptique de la tête fémorale/humérale, myopathies) et oculaires (cataracte, glaucome).[35]

2.1.2. Immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs utilisés dans les MICI sont essentiellement le méthotrexate et les purines (azathioprine et 6-mercaptopurine), aussi appelés anti-métabolites. A l'exception du méthotrexate dans la RCH, leur efficacité a été démontrée par plusieurs études dans la MC.[36,37] Les purines sont indiquées en cas de cortico-résistance/cortico-dépendance. L'absence d'efficacité à 3 mois permet de parler d'échec thérapeutique.

Les effets secondaires mineurs du méthotrexate sont fréquents (leucopénies, nausées, vomissements, stomatite, diarrhée), imposant parfois l'arrêt du traitement ou une adaptation de dose. La toxicité grave est rare, et le risque néoplasique globalement faible, mais il existe un risque tératogène. Il existe néanmoins un faible risque d'hépatotoxicité motivant une surveillance biologique. Comme avec tout immunosuppresseur, il existe une augmentation du risque d'infection.[38]

Concernant les purines, les infections opportunistes (méningite, abcès profond) ou sévères sont assez rares et souvent augmentées par la combothérapie.[39] En revanche, il existe un sur-risque de cancers cutanés non mélaniques (baso/spino-cellulaires), il existe un risque de cancer des voies urinaires, particulièrement chez les plus de 65 ans mais à mettre en corrélation avec la consommation de tabac.[40] Il existe également un sur-risque de dysplasie du col liée au virus herpès simplex, qui impose un suivi gynécologique annuel,[41] par ailleurs le risque de lymphome est clairement établi notamment le lymphome B à grandes cellules chez les sujets jeunes présentant une séroconversion EBV en cours de

traitement[42] et le lymphome T chez les patients en combothérapie prolongée, le sur-risque global de lymphome étant maximal chez les sujets de plus de 65 ans.[43]

2.1.3. Biothérapies

2.1.3.1. *Anti-TNF alpha*

Les anti-TNF α sont des biothérapies qui bloquent l'action du TNF α (protéine sécrétée par les lymphocytes T, actrice dans l'inflammation et l'immunité cellulaire). Il s'agit d'anticorps dirigés contre cette molécule et qui bloquent son action, entraînant une diminution de l'inflammation des tissus et une diminution de l'immunité systémique.[44]

En France, trois anti-TNF ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prise en charge des MICI : l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab. L'infliximab et l'adalimumab sont indiqués dans le traitement de la MC active, modérée à sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. L'infliximab est indiqué dans le traitement de la MC active fistulisante, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel bien conduit. L'infliximab, l'adalimumab et le golimumab sont indiqués dans le traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et les immunosuppresseurs, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.[38]

Les effets indésirables les plus décrits dans les études sont les infections (environ 2 % des patients)[45], elles concernent en particulier un risque de réactivation de la tuberculose ou du VHB ou toute autre infection virale ou bactérienne évolutive, d'où la nécessité d'un dépistage préalable. Il existe une augmentation des infections opportunistes notamment virales (VZV, CMV), parfois favorisées par la combothérapie. Il existe aussi un risque d'immunisation, à l'origine de réactions allergiques ou de baisse d'efficacité. Il existe d'autres effets indésirables, en particulier dermatologiques (psoriasis ou d'eczéma), ou des céphalées passagères. Des cas d'insuffisance cardiaque chez des patients cardiopathes ont été décrit, mais également des cas d'hépatite, de pancytopenie, de maladies neurologiques

démyélinisantes ou de lupus. Il existe un risque de cancer (mélanome et cancers cutanés non mélaniques), et un risque de faciliter la survenue de lymphomes ne peut être écarté.[38,46,47]

2.1.3.2. Anti-interleukines

L'ustekinumab (UST) est un anticorps monoclonal conçu pour se lier à deux cytokines du système immunitaire, appelées interleukine-12 (IL-12) et interleukine-23 (IL-23).[48,49]

Cette molécule a obtenu une AMM dans le traitement de la MC depuis novembre 2016 et depuis 2019, pour le traitement de la RCH. L'indication concerne les maladies modérées à sévères chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel parmi les anti-TNF α ou le védolizumab (VDZ), ou qui présentent une contre-indication à ces traitements.[38]

Son action étant très sélective, elle ne perturbe pas les autres mécanismes immunitaires, les taux d'infections sévères sont donc les mêmes que les patients recevant le placebo. D'autres facteurs tels que la maladie elle-même ou les autres traitements peuvent favoriser la survenue d'infections, qui sont le plus souvent bénignes (infections dentaires ou virales des voies aériennes, rhinopharyngites, sinusites). Plus rarement sont décrits des cas d'infection opportuniste. Les autres effets indésirables décrits dans la littérature sont des céphalées, des vertiges, des nausées, des myalgies et des arthralgies. D'autres effets indésirables ont été signalés notamment dermatologiques (infection de la peau, zona, psoriasis) mais ils sont beaucoup plus rares et la responsabilité du médicament dans leur survenue reste encore incertaine.[50,51] Comme tous les traitements immunosuppresseurs, il pourrait théoriquement augmenter le risque de cancer mais les dernières études de suivi à 3 ans sont rassurantes et ne montrent pas de sur-risque vs placebo.[51]

2.1.3.3. II.1.III.3 Anti-intégrines

Le vedolizumab (VDZ) est un anticorps monoclonal qui a pour fonction de bloquer l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$ (molécule permettant le passage des lymphocytes du système vasculaire vers la muqueuse digestive et ORL) et dont le recrutement est plus important dans les MICI.[48,49]

Il existe un risque théorique d'augmentation de la fréquence des infections non graves au niveau ORL (infections respiratoires hautes : pharyngites, angines, laryngites) ou digestif (colite à *Clostridium Difficile*)[52], ainsi qu'un risque de réactivation d'une infection latente.[38]

Les autres effets indésirables décrits dans la littérature, sont les arthralgies, les nausées, les céphalées, les paresthésies post-perfusion, les manifestations dermatologiques (éruptions cutanée et eczéma entre autre).[53]

Le risque tumoral a été estimé comme nul en monothérapie, mais le maintien du traitement en cas de cancer colo-rectal est contre-indiqué, et son emploi doit être discuté en cas de néoplasie extra-digestive active.[54]

2.1.3.4. *Anti-JAK1*

Le tofacitinib est une molécule inhibitrice des Janus kinases (JAK) 1 et 3.[55] Le traitement a obtenu récemment une AMM et le remboursement dans la RCH.[56]

Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, des épisodes infectieux type nasopharyngite, infection urinaire, grippe, zona, des douleurs articulaires, mais aussi des cas de leucopénie, de dyslipidémie et enfin un risque thromboembolique.[57] Il existe un risque de perforation digestive majoré par l'association avec des corticoïdes ou des AINS.[38]

De nombreuses autres molécules ciblant la protéine JAK, sont en cours de développement.

2.2. Objectifs et modalités de traitement

L'approche du traitement des MICI englobe trois objectifs principaux : induire et maintenir la rémission, prévenir les complications liées à la maladie et améliorer la qualité de vie tout en minimisant les événements indésirables. Les stratégies de traitement sont basées sur la localisation et la gravité de l'inflammation et prennent en considération l'histoire naturelle de la maladie.

2.2.1. Dans la maladie de Crohn

Le traitement dépend de la sévérité de l'atteinte, sa localisation et des comorbidités du patient.[58]

En cas de maladie légère, si l'atteinte est localisée au niveau iléo-cæcal avec une activité modérée, le traitement recommandé est le budésotide (à 9mg/j en induction), pour une durée maximale de 4 mois.[59] En cas d'échec, une corticothérapie systémique par voie orale ou intraveineuse doit être proposée. Et chez les patients ne répondant pas aux corticoïdes, l'utilisation des anti-TNF est préconisée.[48]

En cas de maladie modérée à sévère, la corticothérapie systémique par voie orale ou intraveineuse est recommandée en première intention, pour un équivalent de 40 à 60mg/j de prednisolone, puis avec une décroissance progressive pour une durée maximale de 3 mois. Les immunosuppresseurs sont indiqués en cas de corticorésistance mais n'ont pas d'indication en induction.[60,61]

Les anti-TNF restent la meilleure option thérapeutique chez les patients ne répondant pas aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs.[62–65] La combinaison est recommandée compte tenu du risque d'immunogénicité.[66] Parfois il n'existe pas d'alternative à la résection chirurgicale, d'autant plus sur des lésions peu étendues et fibrosantes.

Le VDZ est indiqué pour la rémission et l'entretien des formes modérées à sévères en cas d'échec ou de contre-indication à un anti-TNF.[67,68] Attention en France ce produit n'est remboursé qu'en cas d'échec d'au moins un anti-TNF.

L'UST est indiqué en induction et en entretien des patients avec une atteinte modérée à sévère en échec des traitements conventionnels +/- des anti-TNF.[69] Les formes fistulisantes ou sténosantes sont prises en charge par chirurgie ou par les anti-TNF.[48]

2.2.2. Dans la rectocolite hémorragique

Beaucoup de patients présentent une maladie faiblement active pour laquelle le traitement repose essentiellement sur les dérivés des 5-aminosalicylés (5-ASA) oraux et/ou topiques.[70]

Dans les formes modérées à sévères, les anti-TNF ont démontrés leur efficacité pour induire et maintenir la rémission clinique chez les patients n'ayant pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.[71]

En France, depuis septembre 2020, le VDZ peut être utilisé en première ligne de biothérapie dans la RCH modérée à sévère.

2.2.3. Chez le sujet âgé

Déterminer l'approche thérapeutique la plus appropriée chez le sujet âgé est complexe en raison de multiples facteurs. D'une part du fait du manque d'essais sur l'efficacité des médicaments dans cette population.[72] D'autre part du fait des nombreuses comorbidités et de la polymédication fréquemment associées de la personne âgée, qui augmentent la complexité des décisions thérapeutiques (interaction médicamenteuse, inobservance thérapeutique).[31]

En pratique, les patients âgés atteints de MICI sont autant traités médicalement et chirurgicalement que les sujets plus jeunes,[29] et les indications thérapeutiques sont les mêmes.

Il existe néanmoins quelques données qui semblent indiquer une moindre efficacité des anti TNF à court terme.[73]

Le VDZ et l'UST ont tous deux présenté un profil de sécurité favorable dans les essais et les cohortes d'observation.[68,68,69,74,75]

Cependant, dans ces études, les patients d'âge avancé et ceux présentant des comorbidités importantes étaient exclus. Asscher *et al*, ont ainsi démontrés que les comorbidités étaient indépendamment associées à la survenue de toute infection pendant le traitement par VDZ, et à l'hospitalisation toutes causes confondues pendant le traitement par VDZ (OR 1,45) et par UST (OR 1,59).[76]

En dehors des études sur les anti-TNF, quelques études ont étudié la sécurité et l'efficacité du védolizumab[77–79] chez le sujet âgé. Kochar *et al*, ont montré que les patients atteints de MICI de plus de 65 ans traités par VDZ avaient un risque plus faible d'hospitalisation liée à une infection par rapport à ceux initiant des anti-TNF, y compris dans les sous-groupes atteints de comorbidités sévères. Par ailleurs, ils ne retrouvaient aucune

différence d'efficacité entre les anti-TNF- α et le VDZ en termes d'efficacité dans cette même population.[79]

Seule une étude a évalué les données de l'UST. Garg *et al*, ont ainsi montré qu'il n'y avait pas de différence significative en termes d'infections (5,2 % contre 7,7 %, $p = 0,7$) ou de complications post-chirurgicales ($p = 0,99$) entre sujets jeunes ou âgés (≥ 65 ans). Dans l'étude, près de 90 % des patients dans des deux groupes (sujets âgés ou non) ont présenté une réponse clinique à l'UST. Néanmoins, par rapport aux sujets de < 65 ans, les patients âgés étaient moins susceptibles d'obtenir une rémission clinique complète (28,2 % contre 52,6 %, $p = 0,01$).[80]

Basé sur ces quelques études, les deux molécules semblent présenter un profil d'efficacité et de sécurité comparable aux anti-TNF chez le sujet âgé.

PARTIE 2 : ÉTUDE

1. Problématique et objectifs de l'étude

Les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin sont des pathologies chroniques à médiation immunitaire qui affectent principalement le tractus gastro-intestinal et qui débutent généralement dans les 3 premières décennies et durent toute la vie.[1] Néanmoins, les sujets de plus de 60 ans représentent entre 10 et 30 % des patients diagnostiqués d'une MICI.[72,81]

Comme développé dans l'introduction, en raison des différences de phénotype de la maladie, des comorbidités potentielles mais aussi de la polymédication, la prise en charge des sujets âgés atteints de MICI peut être différente de celle proposée dans les essais cliniques.[73,82]

Les options thérapeutiques validées chez l'adulte comprennent les traitements conventionnels (corticostéroïdes, aminosalicylés et immunosuppresseurs) et les biothérapies (anti-TNF, anti-intégrine et les anti-IL-12 et IL-23, anti JAK1 et JAK3).[57,83] De nouvelles thérapeutiques comme le VDZ[68,84] ou l'UST[69,85] offrent des options de traitement avec un mécanisme d'action différent de celui, par exemple, des anti-TNF α .

Les patients âgés traités par biothérapie pour une MICI courent un risque accru de complications, en particulier d'infections,[86–88] et seules quelques études ont porté sur la prise en charge des patients âgés avec ces médicaments,[89,90] car les patients âgés ou présentant des comorbidités importantes sont souvent exclus des essais cliniques.[72]

La majorité des données sur l'innocuité des produits biologiques chez les personnes âgées concernent les anti-TNF. Il existe très peu de données sur les anti-intégrines et l'UST.[77–80]

L'objectif de cette étude est donc d'évaluer la sécurité du traitement par VDZ et UST chez les patients âgés atteints de MICI.

2. Article

Comparative Safety of Ustekinumab and Vedolizumab in Older Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Bicentric Cohort Study

Alice Burgevin^a, Bénédicte Caron^a, Alexa Sasson^b, Amandine Luc^c, Cédric Baumann^c, Ashwin N Ananthkrishnan^b, Laurent Peyrin-Biroulet^a

^aDepartment of Gastroenterology, University Hospital of Nancy, Nancy, France and NGERE, U1256 INSERM, Université de Lorraine, Nancy, France

^bDivision of Gastroenterology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, United States.

^cMPI Department, Methodology, Data Management and Statistic Unit, University Hospital of Nancy, Vandœuvre-Lès-Nancy, France

Short title: Comparative Safety of Vedolizumab and Ustekinumab in Older Patients with Inflammatory Bowel Disease.

Corresponding author:

Prof. Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD

Inserm NGERE U1256 and Department of Gastroenterology

Nancy University Hospital, University of Lorraine

1 Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Tel: (+33) 383153661 Fax: (+33) 383153633

E-mail: peyrinbiroulet@gmail.com

Conflict of Interest Statement

A Burgevin declares no conflict of interest. B Caron has received lecture and/or consulting fees from Abbvie, Amgen, Celltrion, Ferring, Janssen, Takeda. A Sasson declares no conflict of interest. A Luc declares no conflict of interest. C Baumann - personal fees from Takeda. A Ananthakrishnan has served on advisory board for Abbvie, Takeda, and Ikena Oncology. L Peyrin-Biroulet - personal fees from Galapagos, AbbVie, Janssen, Genentech, Ferring, Tillots, Pharmacosmos, Celltrion, Takeda, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Index Pharmaceuticals , Sandoz, Celgene, Biogen, Samsung Bioepis, Alma, Sterna, Nestle, Inotrem, Enterome, Allergan, MSD, Roche, Arena, Gilead, Hikma, Amgen, BMS, Vifor, Norgine ; Mylan, Lilly, Fresenius Kabi, Oppilan Pharma, Sublimity Therapeutics, Applied Molecular Transport, OSE Immunotherapeutics, Entera, Theravance ; Pandion Therapeutics - grants from Abbvie, MSD, Takeda, Fresenius Kabi - stock options : CTMA.

Funding: None

Author Contributions

Concept and design of the study: LPB. Generation, collection, assembly, analysis and/or interpretation of data: AB, BC, AS, AL, CB, AA, LPB. Drafting the manuscript: AB, BC. Revision and approval of the final version of the manuscript: AB, BC, AS, AL, CB, AA, LPB.

Data Availability Statement

The data underlying this article are available in the article.

Number of Tables: 3

Word count: 1996

Abbreviations: AEs, adverse events; CD, Crohn's disease; HBI, Harvey Bradshaw Index; IBD, inflammatory bowel disease; IPW, inverse probability weighting; patient-years (PYs) RR, relative risks; TNF, tumour necrosis factor; UC, ulcerative colitis; UST, ustekinumab, VDZ, vedolizumab

Abstract

Introduction: Data about the safety of vedolizumab and ustekinumab are lacking in older patients with inflammatory bowel disease. The objective was to compare safety of vedolizumab and ustekinumab therapies in older patients (> 60 years) with inflammatory bowel disease.

Methods: This retrospective study included patients with Crohn's disease or ulcerative colitis initiating vedolizumab, ustekinumab or anti-TNF therapy at > 60 years of age. We examined occurrence of adverse events within one year after therapy.

Results: This study included 163 patients, 49 were treated with vedolizumab (19 patients with Crohn's disease and 30 with ulcerative colitis), 26 with ustekinumab (25 Crohn's disease and 1 ulcerative colitis) and 88 with anti-TNF (56 Crohn's disease and 32 ulcerative colitis). At one year, there were no difference in terms of safety in Crohn's disease patients between vedolizumab and ustekinumab considering the number of adverse events per year of follow-up ($p=0.65$). For ulcerative colitis and Crohn's disease, the occurrence of adverse events per year of follow-up was similar between vedolizumab and anti-TNF ($p=0.85$ and $p=0.10$, respectively).

Conclusion: Safety was similar between vedolizumab and ustekinumab in older patients with inflammatory bowel disease.

Keywords: Crohn's disease; ulcerative colitis; older, biologics, safety

Introduction

Inflammatory bowel diseases (IBD), mainly comprising Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), are chronic immune-mediated diseases predominantly affecting the gastrointestinal tract that generally begin in young adulthood and lasts throughout life.[1] Between 10 to 30% of IBD patients are diagnosed at an age of over 60 years.[2,3]

Therapeutic options include conventional treatments (corticosteroids, 5-aminosalicylates and immunosuppressants) and biologics.[4] Vedolizumab (VDZ) is a monoclonal antibody that targets the $\alpha4\beta7$ integrin and selectively prevents the infiltration of leucocytes into the gastrointestinal submucosa. Ustekinumab (UST) is a human IgG antibody targeting the p40 subunit of IL-12 and IL-23,17.[5,6] These drugs were introduced for the treatment of IBD offering an alternative treatment option with a different mechanism of action than, for example, anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy. Both VDZ and UST have displayed favourable safety profiles in randomized controlled trials and observational cohorts. [7–10]

Due to the differences in disease phenotype and their potential comorbidity, the management of older patients with IBD (> 60 years) might be different.[11] Only few studies have focused on the management of older patients with these drugs,[12,13] as older patients or patients with significant comorbidities are often excluded from clinical trials.[3] In a systematic review and meta-analysis, it was observed an almost threefold higher risk of serious infections among older IBD patients exposed to biologics as compared to the unexposed.[4] For opportunistic infections, the authors identified three times higher risk among older patients exposed to biologics. In this study, there was no evidence of an increased risk of malignancies.[4] The majority of evidence about safety of biologics in older patients with IBD concerns anti-TNF. There is very limited data for anti-integrins,[14–16] and UST.[17]

The objective of this study was to assess the safety of VDZ and UST therapy in older patients with IBD.

Materials and Methods

Study population

We conducted a retrospective observational multicenter study in two centers, the Nancy University Hospital and the Massachusetts General Hospital, including consecutive older patients with IBD who started treatment with UST, VDZ or anti-TNF from June 2014 to May 2020.

Patients were eligible if they were more than 60 years old at the time of the first injection of treatment, a confirmed diagnosis of UC or CD, had received at least one injection of VDZ, UST or anti-TNF, and were followed for at least one year. Inclusion date corresponded to the first infusion of VDZ or UST. Drugs were used according to licensed or published doses and frequency. UST was started by a first 6 mg/kg infusion at inclusion, followed by maintenance regimen. VDZ was started by three 300 mg infusions at weeks 0, 2 and 6 followed by infusions every 8 weeks as maintenance treatment.

Data collection

Patients' medical records were retrospectively reviewed and the following data at inclusion were collected through a standardized form: demographic characteristics, comorbidities, smoking status, disease duration, IBD phenotype according to the Montreal classification, medical and surgical treatment history. Adverse events were collected.

Outcomes measures

The primary endpoint was the safety of VDZ and UST assessed by the occurrence of adverse events (AEs) (infections, cancers or any other adverse event such as dermatological pathology, allergic reaction, rheumatic manifestation, ...) leading or not to drug withdrawal. The follow-up period started at inclusion until treatment discontinuation or end of the follow-up period in December 2020. Comparative safety between VDZ or UST and TNF-treated patients was assessed as secondary endpoints.

Statistical analysis

Safety data were reported based on patient years of exposure and after limiting the cohort to patients with at least 12 months of follow-up.

First, categorical variables were described by %, continuous variables by mean +/- standard deviation.

Second, a propensity score (PS), corresponding to the predicted probability of starting treatment with VDZ versus UST was calculated using a multivariable logistic model. Candidate variables were potential confounders or predictors for the outcome of interest, i.e. age at diagnosis, sex, disease duration, ano-perineal disease, prior TNF-antagonist exposure and prior exposition to VDZ or UST. Data used in the UC patient propensity score included gender, smoking status, exposure at baseline to corticosteroids, azathioprine and methotrexate.

Finally, safety of treatments was compared using a PS adjusted generalized linear model.

SAS v9.4 was used to performed statistical analysis.

Results

Baseline characteristics

A total of 163 patients were included, 49 were treated with VDZ, 26 with UST and 88 with anti-TNF. Baseline characteristics are reported in Table 1.

The mean age at first injection was similar in the 3 groups. Duration of disease at inclusion was similar in all three groups. There was a female predominance in the UST group (73%) versus the VDZ group (37%) and the anti-TNF group (30%). There was only one UC patient in the UST group while they were in majority in the VDZ group (61%). Only 8% of UST-treated patients were anti-TNF naïve compared with 22% of VDZ-treated patients. Steroids dependence at baseline was similar in the VDZ and the UST groups (33% and 31%). VDZ-treated patients were less often under concomitant immunosuppressant at baseline than UST-treated patients (24% vs 38%). No significant difference in the distribution of comorbidities was observed between the 3 groups, despite a slightly higher frequency of cardiovascular, respiratory and rheumatic pathologies in patients treated with UST.

Safety outcome

The safety of VDZ compared to UST could only be assessed in CD patients, given the absence of patients with UC in the UST group. A total of 4 AEs per year of follow-up occurred in the VDZ group and 7 AEs per year of follow-up occurred in the UST group. No severe AEs or discontinuation of treatment were reported. There was no significant difference in term of safety between the two groups ($p=0.65$) (Table 2). The most common AEs were infectious complications (pyelonephritis, urinary tract infections, pneumonia, shingles, infectious diarrhoea, or perianal abscesses) and dermatological manifestations (hair loss, aspecific skin rash). No neoplastic complication was reported in both groups.

When comparing older patients with CD treated with UST or anti-TNF, 7 AEs per year of follow-up occurred in UST-treated patients and 12 in anti-TNF-treated patients. No severe AEs or discontinuation of treatment were reported. There was no significant difference in terms of safety between these two groups ($p=0.32$). (Table 2). The described AEs were infectious (pyelonephritis, urinary tract infections, pneumonia or infectious diarrhoea), rheumatological (joint pains), and dermatological (hair loss, aspecific skin rash, paradoxical psoriasis). Patients treated with UST developed mainly infectious complications, while patients treated with anti-TNF developed mostly rheumatic and dermatological complications.

For CD, 4 AEs per year of follow-up occurred in the VDZ-treated group and 12 in the anti-TNF-treated group. No severe AEs or discontinuation of treatment were reported. There was no significant difference in terms of safety between these two groups ($p=0.10$). (Table 2). The AEs reported by patients were infectious (pyelonephritis, urinary tract infections, pneumonia, or perianal abscesses), dermatological (hair loss, aspecific skin rash, paradoxical psoriasis) and rheumatological (joint pains). Only one (5%) patient experienced a dermatological complication with VDZ, compared with 4 (8%) in patients treated with anti-TNF.

For UC, 30 patients were treated with VDZ and 29 patients with anti-TNF. The occurrence of AEs per year of follow-up was similar between the two groups ($p=0.85$). The rate of infections in both groups was similar around 10% (urinary tract infections, pneumonia, or perianal abscesses). In the VDZ group, one patient presented with dermatological complication, whereas in the anti-TNF group, there was none (Table 3).

Discussion

Biologic therapy has revolutionized the treatment of moderate to severe CD and UC.[18,19] The safety profile in randomized controlled trials and prospective registry studies is generally favorable with few patients experiencing severe adverse events.[18]

Several observational studies have shown that therapeutic management in older patients with IBD is complex, mainly due to a lack of data regarding the safety and efficacy of biologics in older patients.[10,13,14,20] The objective of this study was to assess the safety of VDZ and UST therapy in older patients with IBD.

In our study there is no significant difference between VDZ and UST therapy in terms of safety for older patients with CD. Asscher et al. assessed the impact of age and comorbidities on safety in VDZ and UST treated IBD patients using data from the Dutch ICC Registry. They found no association between age and safety outcomes.[21]

For UST, 30% of patients reported adverse events in this study. One of the theoretical advantages of UST is potentially lower rate of infectious events because of its highly selective action.[22] In our study, this rate was 26%. Garg et al. performed a retrospective study of CD patients classified as elderly (age ≥ 65 years) as UST initiation.[17] Two patients (5.2%) developed infectious complications, there was no difference with non-elderly patients.

In our study the rate of AEs per year was 21% in the VDZ group for CD patients, and 23% for UC patients. There was no difference in term of safety between VDZ and UST or anti-TNF. These finding are comparable with published studies which found no evidence of an increased risk of any adverse event in older patients with IBD treated with VDZ. Yajnik et al. investigated the safety of VDZ in patients stratified by age from the GEMINI trials.[14] Patients ≥ 65 years old reported a generally similar adverse event profile to patients < 65 years old. In a retrospective study included patients with CD or UC initiating anti-TNF or VDZ therapy ≥ 60 years of age, there were no significant differences in safety profile between the two therapeutic classes at one year.[15]

Because VDZ acts by preventing lymphocytes from reaching target organs through the $\alpha 4\text{-}\beta 7$ integrin, as it is involved in the body's defenses against infection, there is a theoretical risk of increased frequency of infections in these target organs.[23] Kochar et al. showed that older IBD patients (≥ 65 years) treated with VDZ had a lower risk of infection-related hospitalization compared

with those initiating anti-TNFs.[16] In our cohort there was no difference in infection rate between patients treated with VDZ (10%) or anti-TNF (10%).

Our study has some limitations. First related to the retrospective design of the cohort, selection of VDZ or UST or anti-TNF agent for treatment was non-random and at the discretion of the treating physician. Second, assessment of adverse events may have been incomplete due to missing information. As data was from referral medical centres, our findings may not be generalizable to population-based IBD cohorts.

In conclusion, the therapeutic management of older IBD patients is challenging, particularly due to the lack of evidence-based guidelines for these patients. This study presents a bicentric retrospective cohort demonstrating that both VDZ and UST therapy are comparably safe in older patients with IBD. With the increase in the number of patients treated after 60 years of age for IBD, there is a need to include older adults with IBD in clinical trials.

Table 1. Baseline characteristics

	Total n= 163		
	Vedolizumab n = 49	Ustekinumab n = 26	Anti-TNF n = 88
Gender, n (%)			
Male	31 (63)	7 (27)	62 (70)
Female	18 (37)	19 (73)	26 (30)
Mean age, y (SD)	67 (5)	67 (6)	67 (6)
Unknown n (%)			2 (2)
Smoking status n (%)			
Current smoker	4 (8)	1 (4)	5 (6)
Former smoker	19 (39)	8 (31)	52 (59)
Never smoked	26 (53)	17 (65)	35 (34)
Unknown			1 (1)
Age (y) at diagnosis, (SD)	50 (16)	52 (14)	55 (17)
Unknown n (%)		1 (4)	1 (1)
Duration of disease (SD)	17 (14)	14 (12)	13 (16)
Unknown n (%)		1 (4)	2 (2)
Type of inflammatory bowel disease, (%)			
Crohn's disease	19 (30)	25 (96)	56 (64)
Ulcerative colitis	30 (61)	1 (4)	32 (36)
History of surgery, n (%)			
Yes	4 (8)	10 (38)	8 (9)
None	18 (37)	5 (19)	11 (13)
Unknown	27 (55)	11 (42)	69 (78)
Previous treatment, n (%)			
Corticoids			
Yes	42 (86)	26 (100)	12 (14)
No	6 (12)		3 (3)
Unknown	1 (2)		73 (83)
Immunosuppressant			
Yes	30 (61)	16 (62)	44 (50)
No	18 (37)	9 (35)	41 (47)
Unknown	1 (2)	1 (4)	3 (3)
Anti-TNF			
Yes	37 (76)	24 (92)	6 (7)
No	11 (22)	2 (8)	79 (90)
Unknown	1 (2)		3 (3)
Vedolizumab			
Yes	0	8 (30)	0
No	49 (100)	18 (70)	85 (97)
Unknown			3 (3)

Ustekinumab			
Yes	0	0	0
No	48 (98)	26 (100)	85 (97)
Unknown	1 (2)		3 (3)
Investigational drugs			
Yes	1 (2)	1 (4)	0
No	47 (96)	25 (96)	85 (97)
Unknown	1 (2)		3 (3)
Concomitant treatment, n (%)			
Baseline corticosteroids			
Yes	16 (33)	8 (31)	46 (52)
No	33 (67)	18 (69)	34 (39)
Unknown			8 (9)
Baseline immunosuppressant			
Yes	12 (24)	10 (38)	23 (26)
No	37 (76)	16 (62)	60 (68)
Unknown			5 (6)
Comorbidities, n (%)			
Cardiovascular	28 (57)	17 (65)	56 (64)
Metabolic	22 (45)	12 (46)	41 (47)
Respiratory	11 (22)	9 (35)	20 (23)
Cancer	16 (33)	6 (23)	17 (19)
Reumatismal	12 (24)	10 (38)	21 (24)
Dermatological	4 (8)	2 (8)	7 (8)
Other gastrointestinal disease	15 (31)	11 (42)	20 (23)
Neurological	7 (14)	3 (12)	17 (19)
Auto-immune	4 (8)	0	0
Others	23 (47)	9 (35)	48 (56)

SD (Standard Deviation), TNF (Tumor Necrosis Factor), y (years)

Table 2A. Comparative safety in patients with Crohn's disease treated with vedolizumab or ustekinumab.

	Vedolizumab	Ustekinumab	<i>p</i>
	n = 19	n = 23	
Adverse event per year of follow-up, n (%)			
Total	4 (21)	7 (30)	0,65
Dermatological	1 (5)	1 (4)	
Infectious	3 (16)	6 (26)	
Rheumatological			
Dermatological + Infectious			

Table 2 B. Comparative safety in patients with Crohn's disease treated with vedolizumab or anti-TNF.

	Vedolizumab	Anti TNF	<i>p</i>
	n = 19	n = 50	
Adverse event per year of follow-up, n (%)			
Total	4 (21)	12 (24)	0,10
Dermatological	1 (5)	3 (6)	
Infectious	3 (16)	4 (8)	
Rheumatological		4 (8)	
Dermatological + Infectious		1 (2)	

Table 2C. Comparative safety in patients with Crohn's disease treated with ustekinumab or anti-TNF.

	Ustekinumab	Anti TNF	<i>p</i>
	n = 23	n = 50	
Adverse event per year of follow-up, n (%)			
Total	7 (30)	12 (24)	0,32
Dermatological	1 (4)	3 (6)	
Infectious	6 (26)	4 (8)	
Rheumatological		4 (8)	
Dermatological + Infectious		1 (2)	

Table 3. Comparative safety of vedolizumab and anti-TNF in patients with ulcerative colitis.

	Vedolizumab n = 30 (51%)	Anti-TNF n = 29 (49%)	
Adverse event per year of follow-up, n (%)			<i>p</i>
Total	7 (23)	7 (24)	0,85
Dermatological	1 (3)	0	
Rheumatological	0	2 (7)	
Infectious	3 (10)	3 (10)	
Other adverse event	2 (7)	2 (7)	
Dermatological + Infectious	1 (3)	0	
Missing	0	20 (69)	

References

- 1 Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785–94.
- 2 Piront P, Louis E, Latour P, Plomteux O, Belaiche J. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in the elderly in the province of Liège. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002 Feb;26(2):157–61.
- 3 Katz S, Pardi DS. Inflammatory bowel disease of the elderly: frequently asked questions (FAQs). *Am J Gastroenterol*. 2011 Nov;106(11):1889–97.
- 4 Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Bonovas S. Systematic review with meta-analysis: biologics and risk of infection or cancer in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 May;51(9):820–30.
- 5 Nguyen NH, Singh S, Sandborn WJ. Positioning Therapies in the Management of Crohn’s Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;18(6):1268–79.
- 6 Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L. Positioning Therapies in Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;18(6):1280-1290.e1.
- 7 Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug;369(8):699–710.
- 8 Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn’s Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov;375(20):1946–60.
- 9 Biemans VBC, Woude CJ, Dijkstra G, Meulen-de Jong AE, Oldenburg B, Boer NK, et al. Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease: Two-Year Results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC) Registry, A Nationwide Prospective Observational Cohort Study: ICC Registry – Vedolizumab. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 May;107(5):1189–99.

- 10 Biemans VBC, van der Meulen - de Jong AE, van der Woude CJ, Löwenberg M, Dijkstra G, Oldenburg B, et al. Ustekinumab for Crohn's Disease: Results of the ICC Registry, a Nationwide Prospective Observational Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan;14(1):33–45.
- 11 Lobatón T, Ferrante M, Rutgeerts P, Ballet V, Van Assche G, Vermeire S. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Aug;42(4):441–51.
- 12 Meserve J, Aniwaniwan S, Kolianni-Pace JL, Shashi P, Weiss A, Faleck D, et al. Retrospective Analysis of Safety of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jul;17(8):1533-1540.e2.
- 13 Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017 May;66(5):839–51.
- 14 Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, Axler J, James A, Abhyankar B, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. *Adv Ther*. 2017 Feb;34(2):542–59.
- 15 Adar T, Faleck D, Sasidharan S, Cushing K, Borren NZ, Nalagatla N, et al. Comparative safety and effectiveness of tumor necrosis factor α antagonists and vedolizumab in elderly IBD patients: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Apr;49(7):873–9.
- 16 Kochar B, Pate V, Kappelman MD, Long MD, Ananthakrishnan AN, Chan AT, et al. Vedolizumab Is Associated With a Lower Risk of Serious Infections Than Anti-TNF Agents in Older Adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Sep;S1542356521009277.
- 17 Garg R, Aggarwal M, Butler R, Achkar JP, Lashner B, Philpott J, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Elderly Crohn's Disease Patients. *Dig Dis Sci*. 2021 Jun DOI: 10.1007/s10620-021-07117-9

- 18 De Felice KM. Patients Perception of Risks and Benefits of Biologic Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Jul;izz122.
- 19 D’Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn’s disease: an open randomised trial. *The Lancet*. 2008 Feb;371(9613):660–7.
- 20 Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, O’Brien CD, Ott E, Marano C, et al. Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Pooled Safety Analysis of Results from Phase 2/3 Studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Sep DOI: 10.1093/ibd/izaa236
- 21 Asscher VER, Biemans VBC, Pierik MJ, Dijkstra G, Löwenberg M, van der Marel S, et al. Comorbidity, not patient age, is associated with impaired safety outcomes in vedolizumab- and ustekinumab-treated patients with inflammatory bowel disease-a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Sep DOI: 10.1111/apt.16073
- 22 stelara-epar-product-information_en.pdf. [cited 2022 Jan 28]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_en.pdf
- 23 entyvio-epar-product-information_en.pdf. [cited 2022 Jan 28]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_en.pdf

3. Discussion et conclusion

Les biothérapies ont révolutionné le traitement de la MC et de la RCH modérées à sévères.[91,92] Le profil de sécurité dans les essais contrôlés randomisés et les études de cohortes prospectives est généralement rassurant, avec un faible nombre de patients présentant des effets secondaires graves.[91]

Plusieurs études observationnelles ont montré que la prise en charge thérapeutique des patients âgés atteints de MICI est complexe, principalement en raison du manque de données concernant l'innocuité et l'efficacité des biothérapies dans cette catégorie de population.[74,77,90,93]

L'objectif de cette étude était d'évaluer la sécurité du traitement par VDZ et UST chez les patients âgés atteints de MICI.

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en termes de sécurité entre les traitements par VDZ et UST. Asscher *et al* ont évalué l'impact de l'âge et des comorbidités sur la sécurité d'utilisation du VDZ et de l'UST chez des patients atteints de MICI en utilisant les données du registre néerlandais ICC. Ils n'ont trouvé aucune association entre l'âge et la sécurité d'utilisation de ces molécules.[82]

Dans notre étude, le pourcentage d'événements indésirables chez les patients atteints de MC traité par UST était de 30 % par année de suivi. L'un des avantages théoriques de l'UST est le taux potentiellement plus faible d'événements infectieux en raison de son action hautement sélective.[38] Garg *et al*, ont réalisé une étude rétrospective chez des patients atteints de la MC classés comme âgés (âge ≥ 65 ans) lors de l'initiation de l'UST.[80] Deux patients (5,2 %) ont développé des complications infectieuses et il n'y avait pas de différence avec les patients non âgés.

Comme le VDZ agit en empêchant les lymphocytes d'atteindre les organes cibles par l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$, celle-ci étant impliquée dans les défenses de l'organisme contre les infections, il existe un risque théorique d'augmentation de la fréquence des infections dans ces organes cibles.[38] Dans notre étude, le taux d'EI était de 21 % par année de suivi dans

le groupe VDZ pour les patients atteints de MC, et de 23 % par année de suivi pour les patients atteints de RCH. Il n'y avait pas de différence en termes de sécurité entre le VDZ et l'UST ou les anti-TNF.

Ces résultats sont comparables à ceux des études publiées qui n'ont trouvé aucune preuve d'un risque accru d'événement indésirable chez les patients âgés atteints de MICI et traités par VDZ. Yajnik *et al* ont étudié la sécurité du VDZ chez des patients stratifiés par âge à partir des essais GEMINI.[77] Les patients ≥ 65 ans ont rapporté un profil d'événements indésirables généralement similaire à celui des patients < 65 ans. Dans une étude rétrospective incluant des patients atteints de MC ou de RCH initiant un traitement par anti-TNF ou VDZ ≥ 60 ans, il n'y avait pas de différences significatives entre les profils de sécurité des deux classes thérapeutiques à un an.[78] Kochar *et al*, ont montré que les patients atteints de MICI plus âgés (≥ 65 ans) traités par VDZ avaient un risque plus faible d'hospitalisation liée à une infection par rapport à ceux initiant des anti-TNF.[79] Dans notre cohorte, il n'y avait pas de différence des taux d'infection entre les patients traités par VDZ ou anti-TNF.

Notre étude présente néanmoins certaines limites. Premièrement, en raison du caractère rétrospectif de la cohorte, deuxièmement le choix du VDZ, de l'UST ou d'un anti-TNF pour le traitement n'était pas aléatoire et était à la discrétion du gastro-entérologue référent.

Troisièmement, l'évaluation des événements indésirables peut avoir été incomplète en raison d'informations manquantes. Enfin, comme les données provenaient de centres médicaux de référence, nos résultats peuvent ne pas être extrapolables en population générale.

En conclusion, la prise en charge thérapeutique des patients âgés atteints de MICI est un défi, notamment en raison de l'absence de lignes directrices fondées sur des preuves pour ces patients. Cette étude présente une cohorte rétrospective bicentrique qui suggère que les traitements par VDZ et UST sont comparativement sûrs chez les patients âgés atteints de MICI.

Avec l'augmentation du nombre de patients traités après 60 ans pour une MICI, mais aussi la diversification des classes thérapeutiques, il est nécessaire d'inclure les adultes plus âgés atteints de MICI dans les essais cliniques.

REFERENCES

- 1 Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785–94.
- 2 Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989 Dec;34(12):1841–54.
- 3 Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol*. 2000 Jan;95(1):171–6.
- 4 Robertson DJ, Grimm IS. INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN THE ELDERLY. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001 Jun;30(2):409–26.
- 5 Katz S, Feldstein R. Inflammatory bowel disease of the elderly: a wake-up call. *Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;4(5):337–47.
- 6 Colombel J-F, Vernier-Massouille G, Cortot A, Gower-Rousseau C, Salomez J-L. [Epidemiology and risk factors of inflammatory bowel diseases]. *Bull Acad Natl Med*. 2007 Jun;191(6):1105–18; discussion 1118-1123.
- 7 Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1504–17.
- 8 Taleban S, Colombel J-F, Mohler MJ, Fain MJ. Inflammatory Bowel Disease and the Elderly: A Review. *J Crohns Colitis*. 2015 Jun;9(6):507–15.
- 9 Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Canada: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1559–68.
- 10 Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Schulz T, Vatn MH, et al. Clinical course in Crohn's disease: Results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol*. 2007 Jan;42(5):602–10.

- 11 Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, 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):5A-36A.
- 12 Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 2017 Apr;389(10080):1741–55.
- 13 Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The Prevalence of Extraintestinal Diseases in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1116–22.
- 14 Bouhnik Y, Bitoun A. [Endoscopy of chronic intestinal inflammatory diseases: basic semiology and usefulness for diagnosis]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1999 Jun;23(5 Pt 2):B143-151.
- 15 Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019 Feb;13(2):144-164K.
- 16 Capsule Endoscopy in Patients with Suspected Crohn's Disease and Negative Endoscopy. *Endoscopy*. 2003 Jul;35(7):564–8.
- 17 Gasche C, Moser G, Turetschek K, Schober E, Moeschl P, Oberhuber G. Transabdominal bowel sonography for the detection of intestinal complications in Crohn's disease. *Gut*. 1999 Jan;44(1):112–7.
- 18 Migaletto V, Scanu AM, Quaia E, Rocca PC, Dore MP, Scanu D, et al. Contrast-Enhanced Ultrasonographic Evaluation of Inflammatory Activity in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):43–52.
- 19 Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory Bowel Disease Diagnosed with US, MR, Scintigraphy, and CT: Meta-analysis of Prospective Studies. *Radiology*. 2008 Apr;247(1):64–79.
- 20 Kennedy NA, Clark A, Walkden A, Chang JCW, Fasci-Spurio F, Muscat M, et al. Clinical utility and diagnostic accuracy of faecal calprotectin for IBD at first presentation to gastroenterology services in adults aged 16–50years. *J Crohns Colitis*. 2014 Aug;S1873994614002189.
- 21 Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, Sandborn WJ. The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010 Feb;105(2):289–97.

- 22 Harvey RF, Bradshaw JM. A SIMPLE INDEX OF CROHN'S-DISEASE ACTIVITY. *The Lancet*. 1980 Mar;315(8167):514.
- 23 Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*. *Gut*. 1989 Jul;30(7):983–9.
- 24 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2017 Apr;389(10080):1756–70.
- 25 Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: Analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994 Jul;107(1):3–11.
- 26 Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 1987 Dec;317(26):1625–9.
- 27 Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberrenne J-E, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut*. 2014 Mar;63(3):423–32.
- 28 Lakatos PL, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, et al. IBD in the elderly population: Results from a population-based study in Western Hungary, 1977–2008. *J Crohns Colitis*. 2011 Feb;5(1):5–13.
- 29 Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CBHW, van Hogezaand RA. Crohn's Disease in the Elderly: A Comparison With Young Adults. *J Clin Gastroenterol*. 1998 Sep;27(2):129–33.
- 30 Heresbach D, Alexandre J-L, Bretagne J-F, Cruchant E, Dabadie A, Dartois-Hoguin M, et al. Crohn's disease in the over-60 age group: a population based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jul;16(7):657–64.
- 31 Juneja M, Baidoo L, Schwartz MB, Barrie A, Regueiro M, Dunn M, et al. Geriatric Inflammatory Bowel Disease: Phenotypic Presentation, Treatment Patterns, Nutritional Status, Outcomes, and Comorbidity. *Dig Dis Sci*. 2012 Sep;57(9):2408–15.
- 32 Jess T, Frisch M, Simonsen J. Trends in Overall and Cause-Specific Mortality Among Patients With Inflammatory Bowel Disease From 1982 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan;11(1):43–8.

- 33 Page M. Factors Affecting Surgical Risk in Elderly Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Gastrointest Surg.* 2002 Aug;6(4):606–13.
- 34 Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, Amarante H, Miheller P, Feagan B, et al. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: A physician's perspective. *J Crohns Colitis.* 2013 Sep;7(8):653–69.
- 35 Catherine Reenaers. Conseil de pratique, indications et suivi des corticoïdes. 2019 Apr
- 36 Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, et al. Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2016 Feb;150(2):380-388.e4.
- 37 Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug;2014(8). DOI: 10.1002/14651858.CD006884.pub3
- 38 Fiches médicament [Internet]. GETAID. [cited 2022 Mar 10]. Available from: <https://www.getaid.org/fiches-medicament>
- 39 Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E, et al. Maintenance Treatment With Azathioprine in Ulcerative Colitis: Outcome and Predictive Factors After Drug Withdrawal. *Am J Gastroenterol.* 2009 Nov;104(11):2760–7.
- 40 Bourrier A, Carrat F, Colombel J-F, Bouvier A-M, Abitbol V, Marteau P, et al. Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jan;43(2):252–61.
- 41 O'Connor A, Qasim A, O'Moráin CA. The long-term risk of continuous immunosuppression using thioguanides in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2010 May;1(1):7–16.
- 42 Dayharsh GA, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Witzig TE, et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology.* 2002 Jan;122(1):72–7.
- 43 Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K, Jess T, Hviid A. Use of Azathioprine and the Risk of Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Epidemiol.* 2013 Jun;177(11):1296–305.

- 44 Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008 Feb;117(2):244–79.
- 45 Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel J. Efficacy and Safety of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Crohn’s Disease: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jun;6(6):644–53.
- 46 Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA.* 2017 Nov;318(17):1679.
- 47 Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Trial of Infliximab, a Chimeric Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor- α , in Patients With Moderate-to-Severe Heart Failure: Results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart failure (ATTACH) Trial. *Circulation.* 2003 Jul;107(25):3133–40.
- 48 Nguyen NH, Singh S, Sandborn WJ. Positioning Therapies in the Management of Crohn’s Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;18(6):1268–79.
- 49 Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L. Positioning Therapies in Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;18(6):1280-1290.e1.
- 50 Strober BE, Bissonnette R, Fiorentino D, Kimball AB, Naldi L, Shear NH, et al. Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: Results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). *J Am Acad Dermatol.* 2016 May;74(5):851-861.e4.
- 51 Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, et al. IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn’s Disease. *J Crohns Colitis.* 2020 Jan;14(1):23–32.
- 52 Kopylov U, Ron Y, Avni-Biron I, Koslowsky B, Waterman M, Daher S, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease—the Israeli Real-World Experience: *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Mar;23(3):404–8.
- 53 Amiot A, Grimaud J-C, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Nov;14(11):1593-1601.e2.

- 54 Card T, Ungaro R, Bhayat F, Blake A, Hantsbarger G, Travis S. Vedolizumab use is not associated with increased malignancy incidence: GEMINI LTS study results and post-marketing data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Jan;51(1):149–57.
- 55 Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rouseff S, et al. Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Active Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2012 Aug;367(7):616–24.
- 56 Chaparro M, Garre A, Mesonero F, Rodríguez C, Barreiro-de Acosta M, Martínez-Cadilla J, et al. Tofacitinib in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence From the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis.* 2021 Jan;15(1):35–42.
- 57 D’Amico F, Parigi TL, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Ther Adv Gastroenterol.* 2019 Jan;12:175628481984863.
- 58 Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn’s Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018 Apr;113(4):481–517.
- 59 Moja L, Danese S, Fiorino G, Del Giovane C, Bonovas S. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jun;41(11):1055–65.
- 60 Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct DOI: 10.1002/14651858.CD000067.pub3
- 61 McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug DOI: 10.1002/14651858.CD003459.pub4
- 62 Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003 Oct;2009(4). DOI: 10.1002/14651858.CD003574.pub2
- 63 Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan DOI: 10.1002/14651858.CD006893

- 64 Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):52–65.
- 65 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet*. 2002 May;359(9317):1541–9.
- 66 Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007 Apr;56(9):1226–31.
- 67 Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel J-F, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology*. 2014 Sep;147(3):618-627.e3.
- 68 Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2013 Aug;369(8):711–21.
- 69 Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov;375(20):1946–60.
- 70 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl*. 2017 Apr;389(10080):1756–70.
- 71 Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020 Apr;158(5):1465-1496.e17.
- 72 Katz S, Pardi DS. Inflammatory bowel disease of the elderly: frequently asked questions (FAQs). *Am J Gastroenterol*. 2011 Nov;106(11):1889–97.
- 73 Lobatón T, Ferrante M, Rutgeerts P, Ballet V, Van Assche G, Vermeire S. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Aug;42(4):441–51.
- 74 Biemans VBC, van der Meulen - de Jong AE, van der Woude CJ, Löwenberg M, Dijkstra G, Oldenburg B, et al. Ustekinumab for Crohn's Disease: Results of the ICC Registry, a Nationwide Prospective Observational Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan;14(1):33–45.

- 75 Biemans VBC, Woude CJ, Dijkstra G, Meulen-de Jong AE, Oldenburg B, Boer NK, et al. Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease: Two-Year Results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC) Registry, A Nationwide Prospective Observational Cohort Study: ICC Registry – Vedolizumab. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 May;107(5):1189–99.
- 76 Asscher VER, Biemans VBC, Pierik MJ, Dijkstra G, Löwenberg M, van der Marel S, et al. Comorbidity, not patient age, is associated with impaired safety outcomes in vedolizumab- and ustekinumab-treated patients with inflammatory bowel disease-a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Sep DOI: 10.1111/apt.16073
- 77 Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, Axler J, James A, Abhyankar B, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn’s Disease Patients Stratified by Age. *Adv Ther.* 2017 Feb;34(2):542–59.
- 78 Adar T, Faleck D, Sasidharan S, Cushing K, Borren NZ, Nalagatla N, et al. Comparative safety and effectiveness of tumor necrosis factor α antagonists and vedolizumab in elderly IBD patients: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Apr;49(7):873–9.
- 79 Kochar B, Pate V, Kappelman MD, Long MD, Ananthakrishnan AN, Chan AT, et al. Vedolizumab Is Associated With a Lower Risk of Serious Infections Than Anti-TNF Agents in Older Adults. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Sep;S1542356521009277.
- 80 Garg R, Aggarwal M, Butler R, Achkar JP, Lashner B, Philpott J, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Elderly Crohn’s Disease Patients. *Dig Dis Sci.* 2021 Jun DOI: 10.1007/s10620-021-07117-9
- 81 Piront P, Louis E, Latour P, Plomteux O, Belaiche J. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in the elderly in the province of Liège. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002 Feb;26(2):157–61.
- 82 Asscher VER, Biemans VBC, Pierik MJ, Dijkstra G, Löwenberg M, van der Marel S, et al. Comorbidity, not patient age, is associated with impaired safety outcomes in vedolizumab- and ustekinumab-treated patients with inflammatory bowel disease-a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Oct;52(8):1366–76.
- 83 Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Bonovas S. Systematic review with meta-analysis: biologics and risk of infection or cancer in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 May;51(9):820–30.

- 84 Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug;369(8):699–710.
- 85 Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep;381(13):1201–14.
- 86 Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious Infections and Mortality in Association With Therapies for Crohn's Disease: TREAT Registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 May;4(5):621–30.
- 87 Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk Factors for Opportunistic Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):929–36.
- 88 Khan N, Vallarino C, Lissos T, Darr U, Luo M. Risk of Infection and Types of Infection Among Elderly Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Database Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Apr;izz065.
- 89 Meserve J, Aniwan S, Koliiani-Pace JL, Shashi P, Weiss A, Faleck D, et al. Retrospective Analysis of Safety of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jul;17(8):1533-1540.e2.
- 90 Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017 May;66(5):839–51.
- 91 De Felice KM. Patients Perception of Risks and Benefits of Biologic Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Jul;izz122.
- 92 D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *The Lancet*. 2008 Feb;371(9613):660–7.
- 93 Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, O'Brien CD, Ott E, Marano C, et al. Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Pooled Safety Analysis of Results from Phase 2/3 Studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Sep DOI: 10.1093/ibd/izaa236

VU

NANCY, le **27 avril 2022**

Le Président de Thèse

NANCY, le **06 mai 2022**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **12469C**

NANCY, le **12 mai 2022**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Contexte et objectifs : Les données sur la sécurité d'utilisation du vedolizumab et de l'ustekinumab manquent chez les patients âgés atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique). L'objectif de cette étude était de comparer la sécurité des traitements par vedolizumab et ustekinumab chez les patients de plus de 60 ans atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Méthode : Cohorte rétrospective incluant des patients atteints d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique ayant initié un traitement par vedolizumab, ustekinumab ou anti-TNF à 60 ans ou plus. Nous avons examiné la survenue d'événements indésirables dans l'année qui a suivi le traitement.

Résultats : Cette étude a porté sur 163 patients, dont 49 ont été traités par vedolizumab (19 patients atteints de la maladie de Crohn et 30 d'une rectocolite hémorragique), 26 par ustekinumab (25 atteints de la maladie de Crohn et 1 d'une rectocolite hémorragique) et 88 par anti-TNF (56 atteints de la maladie de Crohn et 32 d'une rectocolite hémorragique). A un an, il n'y avait pas de différence en termes de sécurité entre le vedolizumab et l'ustekinumab, en considérant le nombre d'effets indésirables par année de suivi chez les patients atteints d'une maladie de Crohn ($p=0,65$). Pour la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn, la survenue d'événements indésirables par année de suivi était similaire entre le vedolizumab et les anti-TNF ($p=0,85$ et $p=0,10$ respectivement).

Conclusion : Il ne semble pas y avoir de différence en termes de sécurité entre le VDZ et l'UST chez les patients âgés atteints de maladies inflammatoires de l'intestin.

MOTS CLÉS : Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, patients âgés, biothérapie, sécurité.

TITRE EN ANGLAIS: "Comparative Safety of Ustekinumab and Vedolizumab in Older Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Bicentric Cohort Study"

Thèse : Médecine spécialisée, Hépatogastro-entérologie, Année 2022.

INTITULE ET ADRESSE :

Université de Lorraine

Faculté de Médecine, maïeutique et métiers de la santé

9 avenue de la forêt de Haye,

54505, VANDŒUVRE-LÈS-NANCY
