

Gastroentérologie : what's new ?

Prof. hon. Pierre Michetti



Liens d'intérêts

- **Consulting:** AbbVie, Ferring Pharmaceuticals, Janssen, MSD, Nestlé Health Sciences, Pfizer, Takeda, UCB Pharma, et Vifor Pharma.
- **Fonds de recherche:** iQone.
- **Honoraires conférences:** AbbVie, Bristol-Myers-Squibb, Ferring Pharmaceuticals, Janssen, Hospira, MSD, Pfizer, Takeda, UCB Pharma, et Vifor Pharma

Un patient de 70 ans

- Lors d'une consultation de contrôle, ce patient rapporte des douleurs abdominales avec des diarrhées 2-4x/j qui durent depuis 3 semaines.
- Pas de méléna ni rectorragies.
- Examen général sp. Abdomen sensible, sans organomégalie ni masse palpable.
- CRP 34 mg/L et VS à 37mm à 1 heure.



Un patient de 70 ans

- Antécédents:
 - Status après EP massive et ACR en 1998, sous Sintrom.
 - Polymyalgia rheumatica depuis 2007, cortico-dépendante, prednisone 4mg/j.
 - Hypertension artérielle traitée par Cosaar.
 - Status après post-hémi-colectomie D et chimiothérapie adjuvante pour adénoCA colique pT1N1M0 en 2005.
 - Status après néphrectomie D pour CA rénal D en 2002.



Que voulez-vous savoir de lui?

1. A-t-il voyagé ou mangé un «truc bizarre»?

Aucun voyage ni comptage récent

2. Quel est son mode de vie?

Vit dans le Valais central, très actif, nombreux repas d'affaires

3. Prise de médicaments nouveaux, AINS?

Aucun, patient prudent car sous Sintrom

4. Est-ce qu'il est le seul dans la famille avec ce problème?

Une petite nièce avec maladie de Crohn, des cas de psoriasis

5. Autre question ?

Qu'est-ce qu'on fait ?

1. Bilan sanguin ?

Bilan usuel sans information nouvelle, pas de carences

2. Examen de selles ? Lesquels?

Recherche de pathogènes par PCR: panel 22 pathogènes négatif.
Calprotectine fécale 775 mcg/g (norme < 50 mcg)

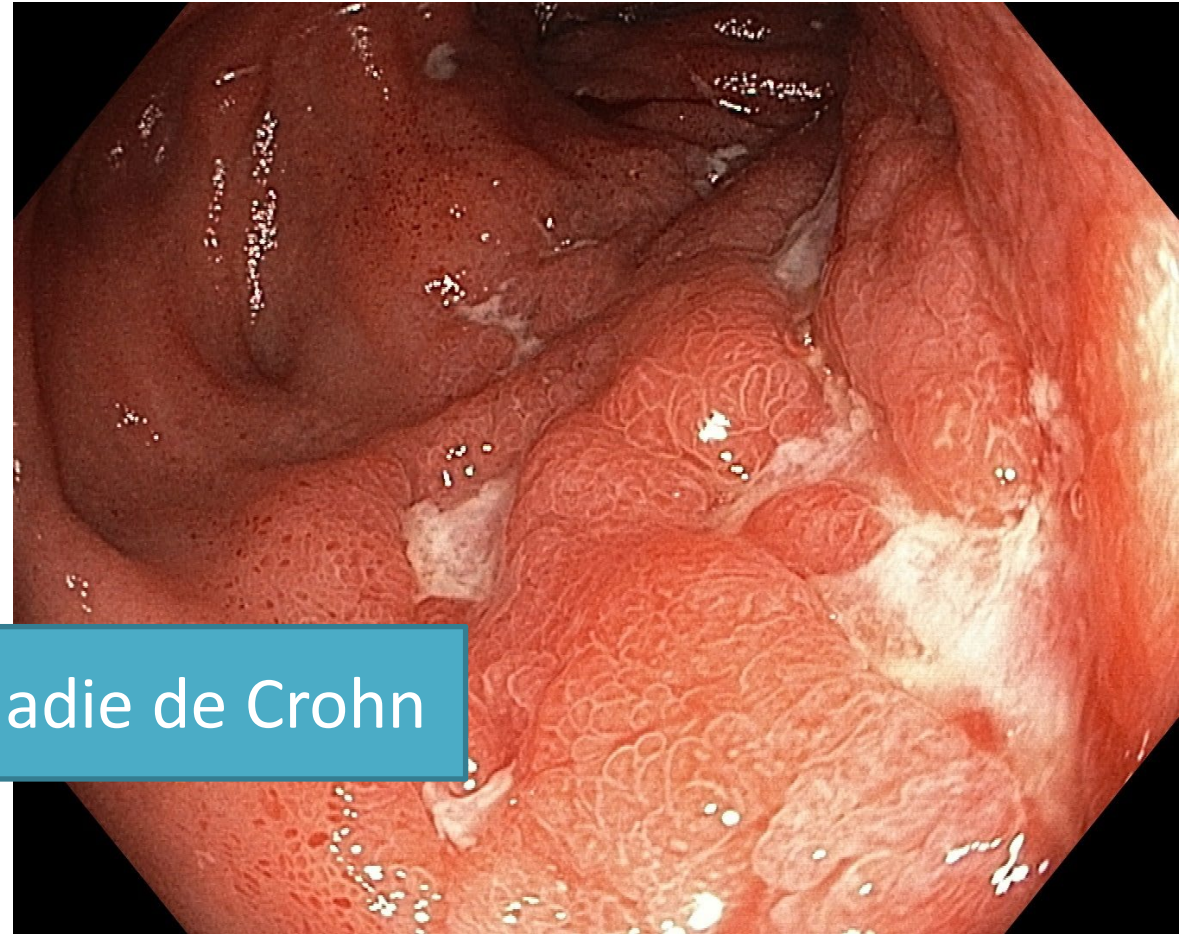
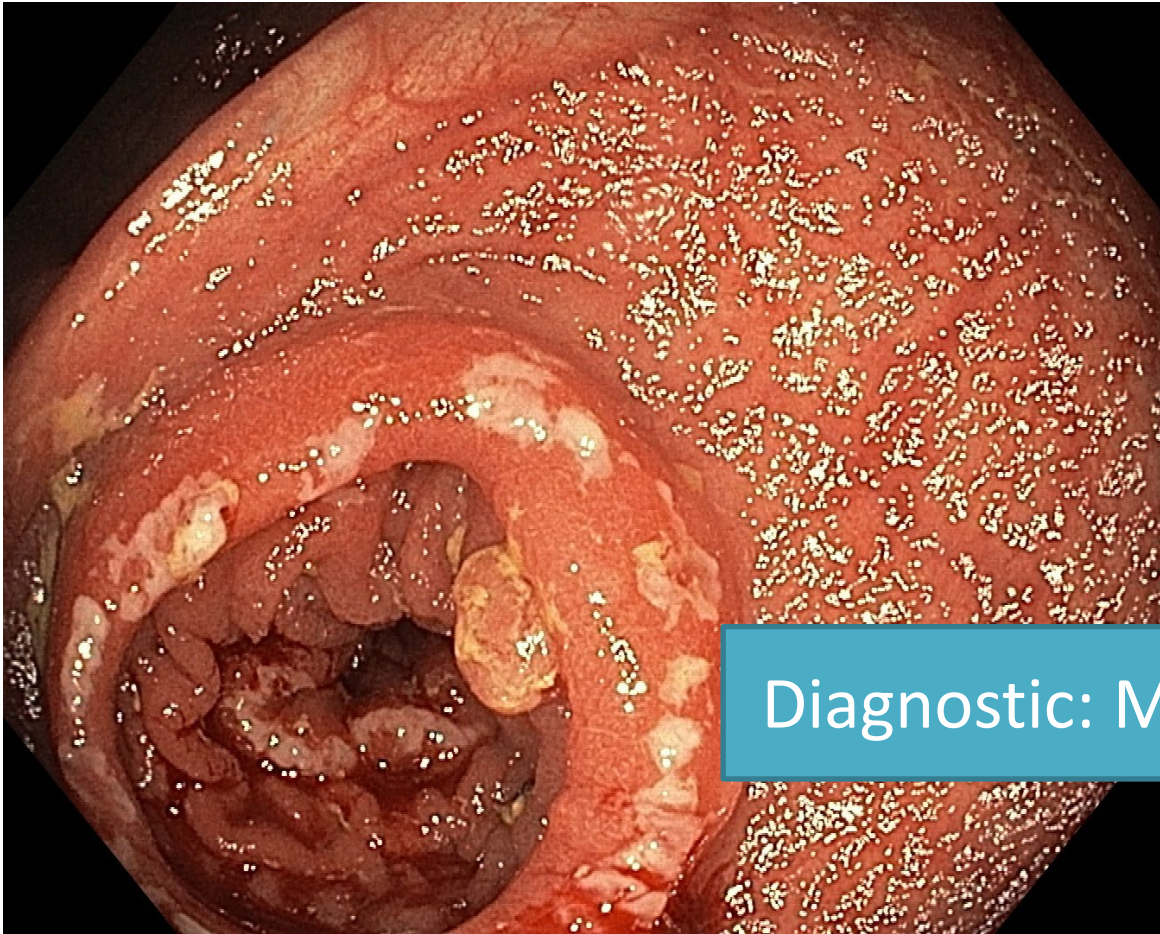
3. Imagerie ?

CT-scan: épaissement segmentaire de 15cm dans le sigmoïde,
diverticulose

4. Coloscopie ?

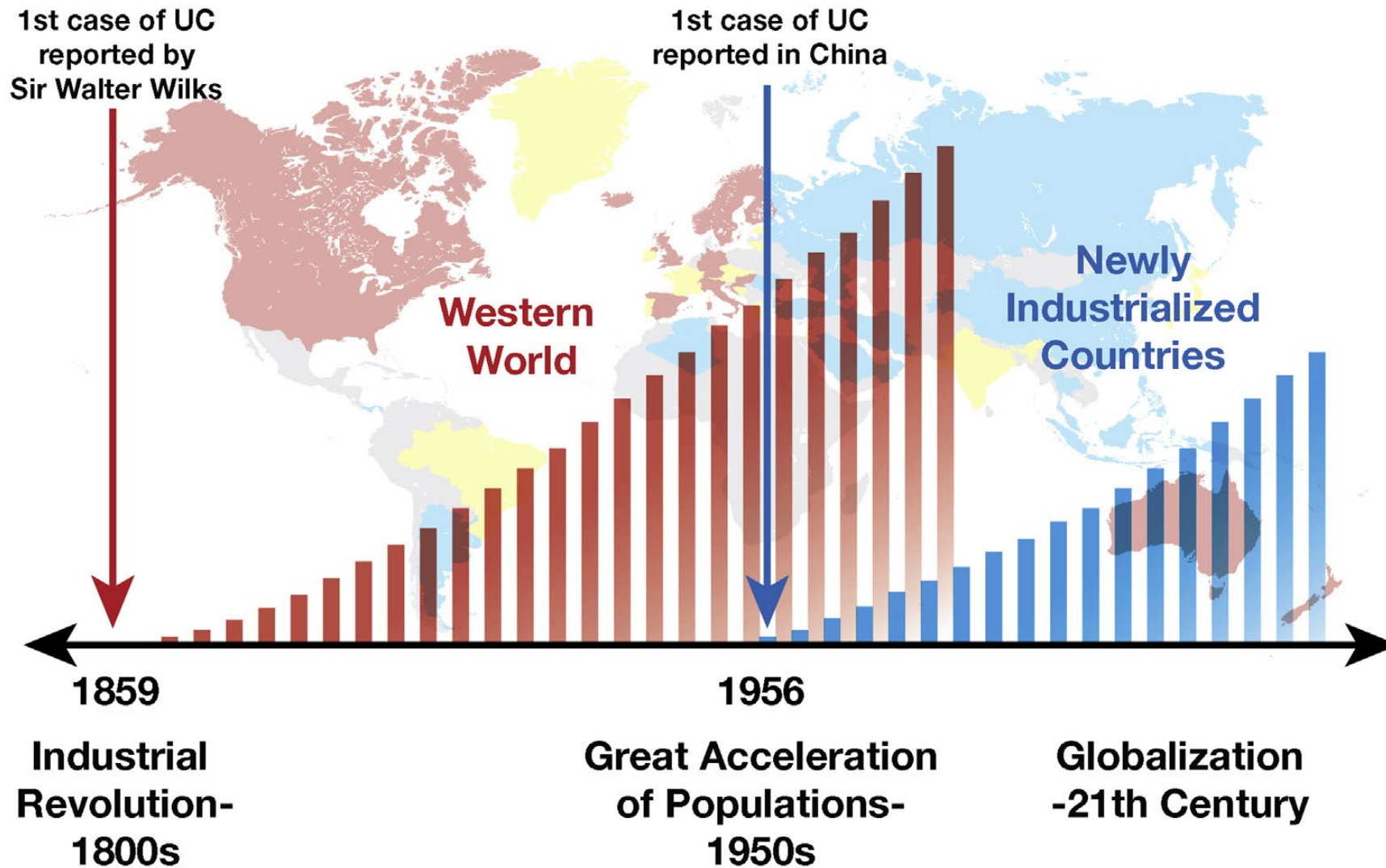
Coloscopie

Ulcères géographiques de l'iléon terminal et du sigmoïde



Diagnostic: Maladie de Crohn

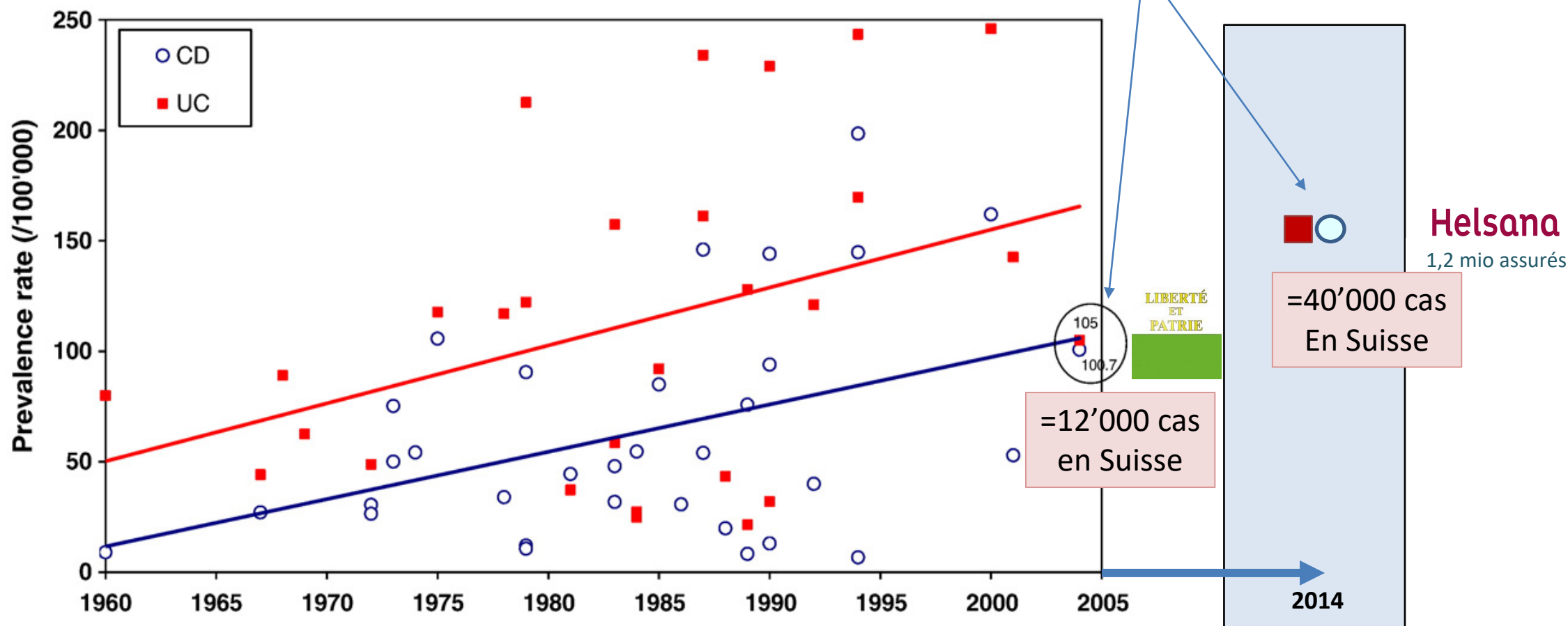
Les MICI, une pandémie en cours



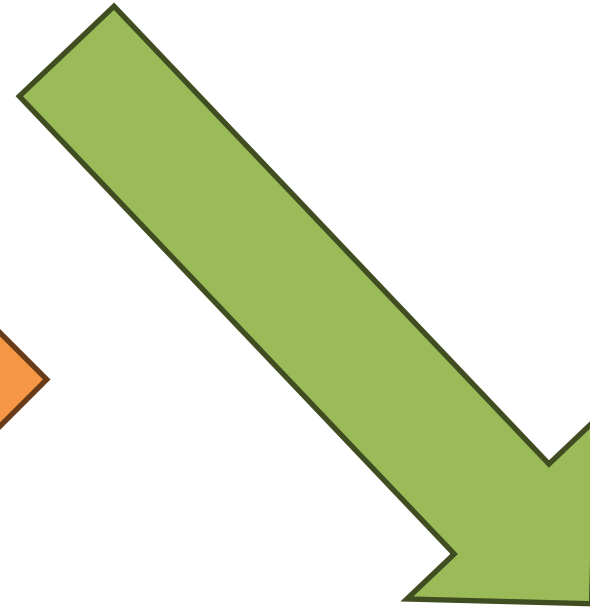
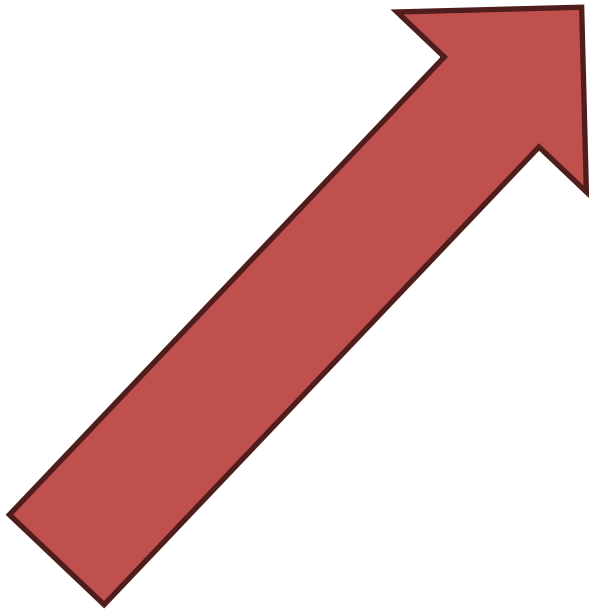
Forte progression de la prévalence des MICI dans les études populationnelles

Données EU et USA

Données suisses

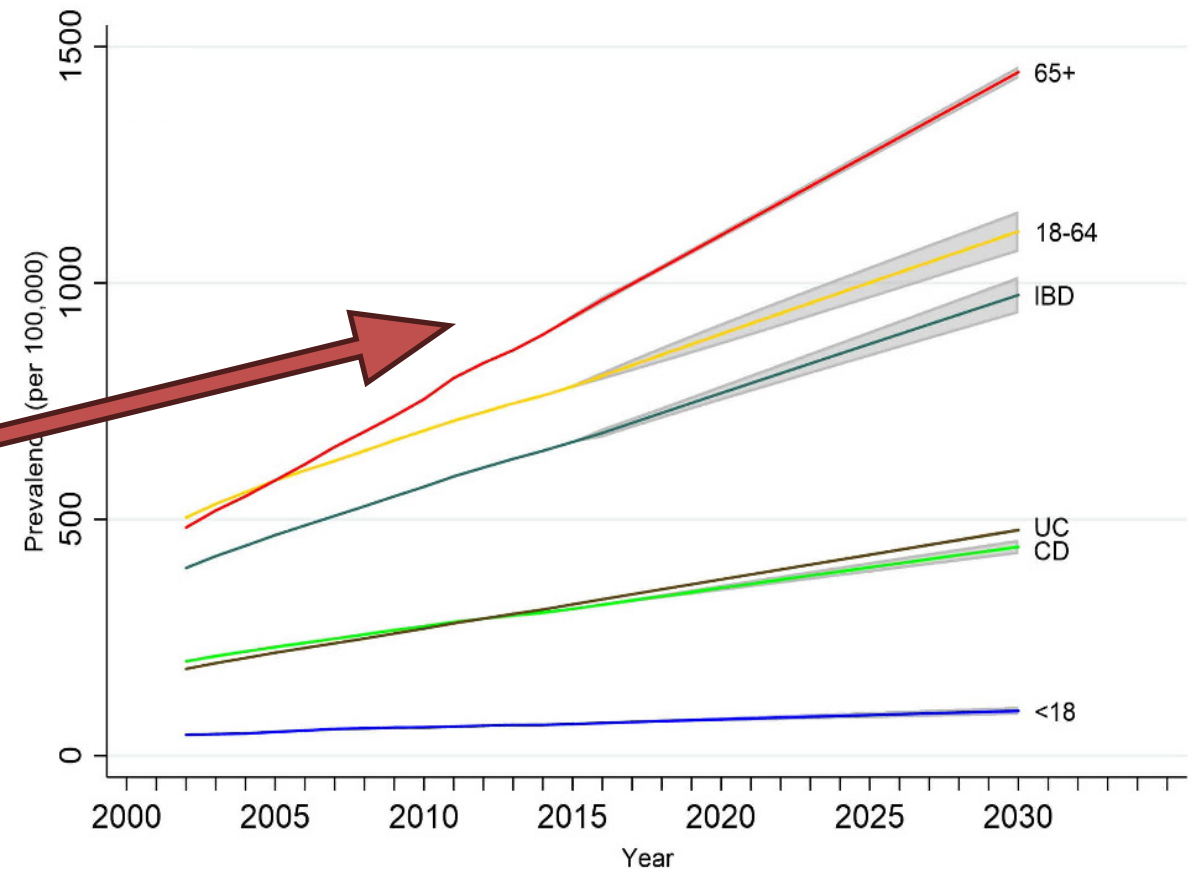


Quid des seniors ?
Pire que les autres groupes?



Prévalence des MICI au Canada

- La majorité des patients sont diagnostiqués avant 30 ans
- 15% sont diagnostiqués en pédiatrie
- 15-20% d'apparition chez les seniors, groupe avec la plus forte croissance !



Quand suspecter une MICI ?

- Diarrhées persistantes (> 3 semaines)
- Diarrhées sanglantes
- Patient/e jeune (ou âgé!)
- Baisse état général, surtout si perte de poids
- Etat fébrile, frissons, sudations nocturnes
- Manifestations extra-intestinales (arthralgies, psoriasis, érythème noueux)
- Fistules
- Histoire familiale de MICI ou d'autre maladie immuno-inflammatoire

MICI tardive? Attention au diagnostic!

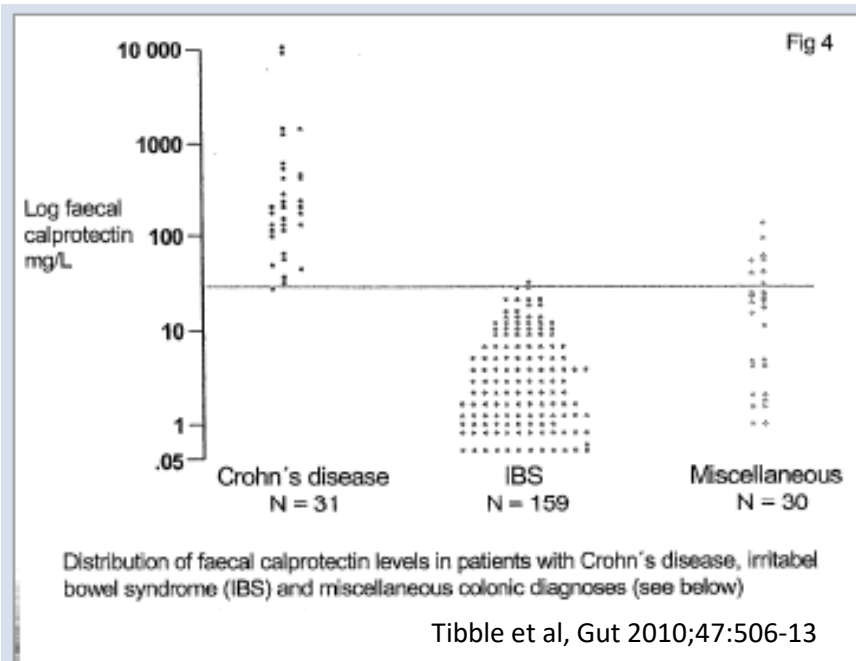
- Les maladies digestives « inflammatoires » des seniors sont multiples:
 - Colite ischémique (obstruction artérielle)*
 - Colite sur maladie diverticulaire
 - Colites infectieuses (notamment *Clostridium difficile*)*
 - Colite microscopique
 - Colite médicamenteuse (anti-inflammatoires, immunothérapie)*
 - Colite post-actinique (prostate, utérus)
 - Cancer

*connues pour se superposer à une MICI

Le test de choix: la calprotectine dans les selles

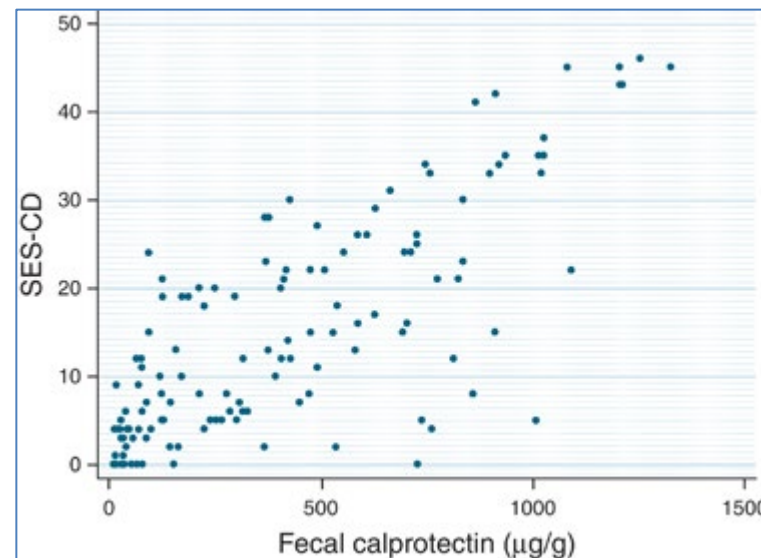
- La calprotectine représente 60% des protéines du cytosol des granulocytes
- Permet la distinction entre intestin irritable et inflammation intestinale (très probable si valeur > 250 $\mu\text{g/g}$ selles)

Vermeire et al, Gut 2006;55:426-31

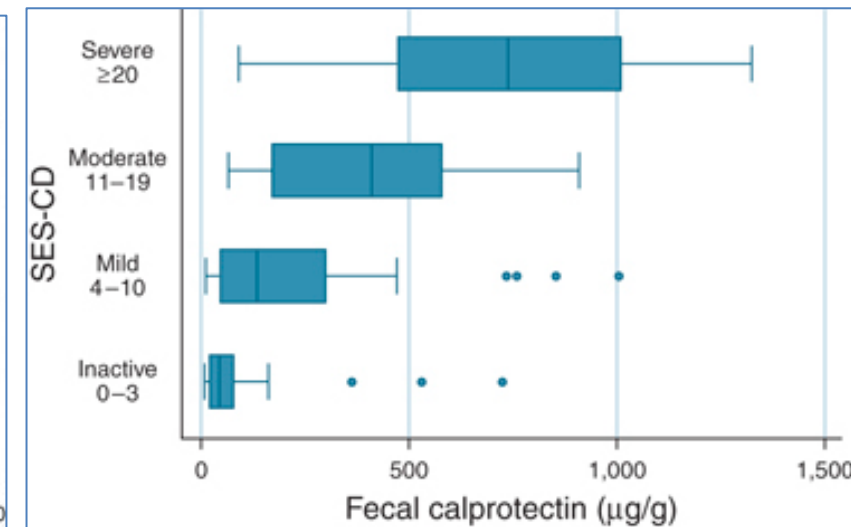


IBS: irritable bowel syndrome

Corrélation entre calprotectine fécale et activité endoscopique dans la maladie de Crohn



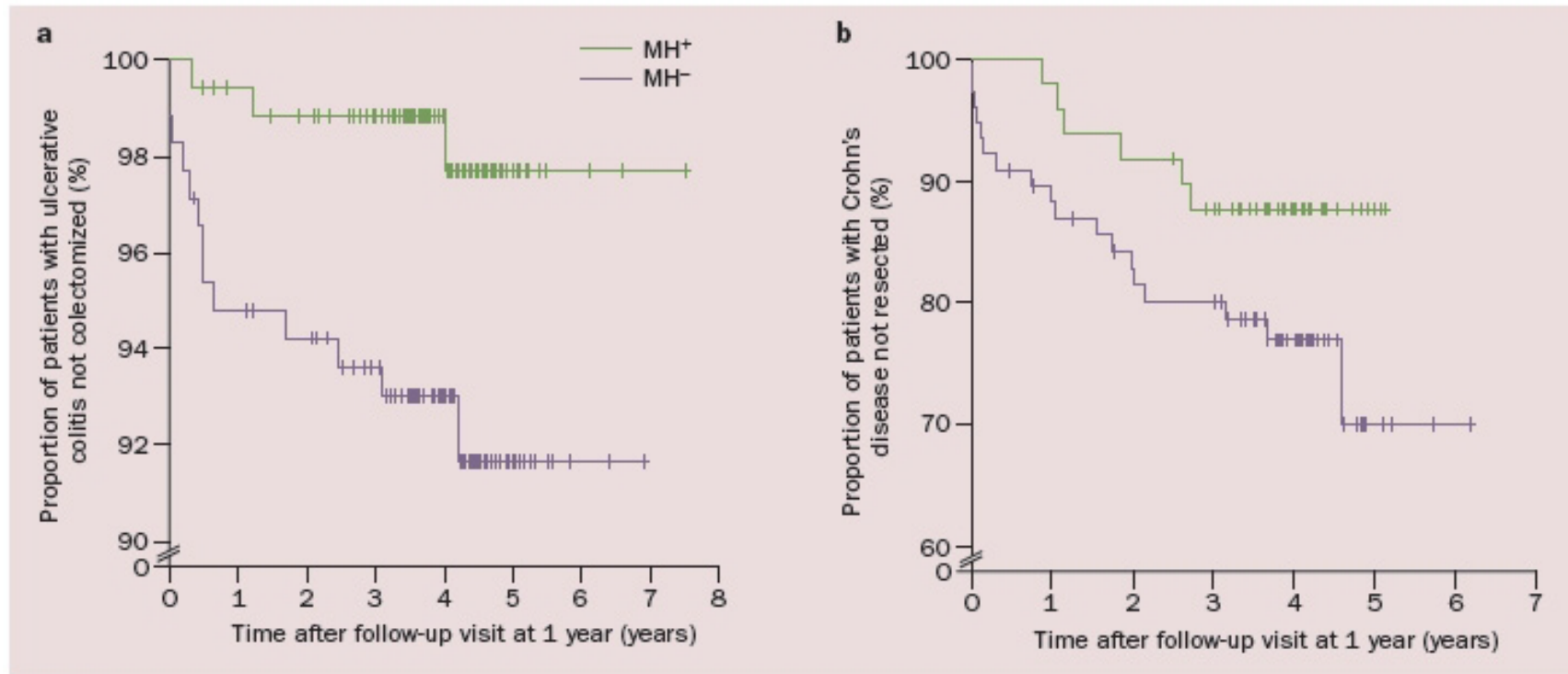
SES-CD est un score des lésions endoscopiques dans la maladie de Crohn



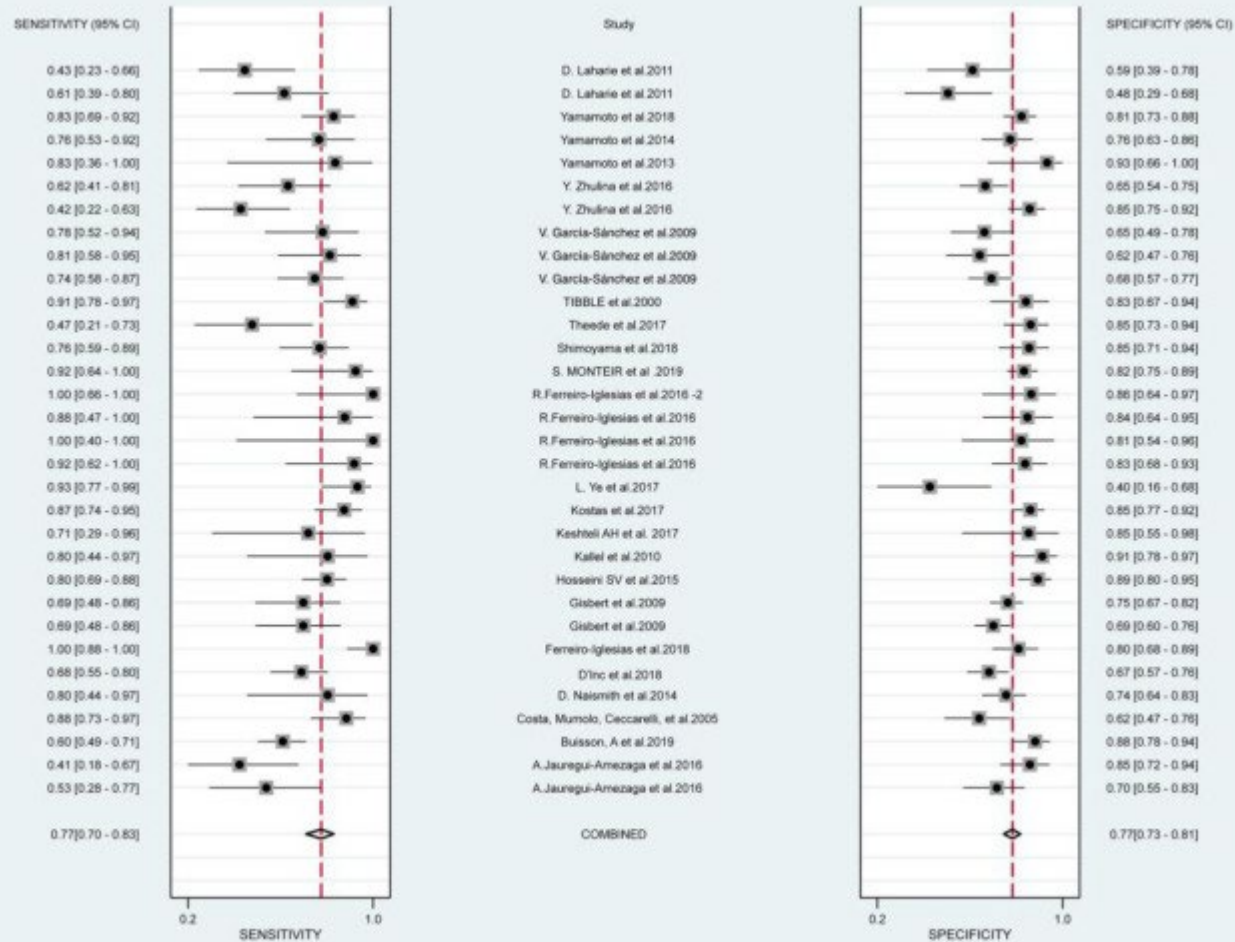
Schoepfer et al, AJG 2010;105:162-9

La guérison muqueuse est associée à un bon pronostic évolutif dans les MICI

Etude prospective de population (IBSEN-cohort) sur 458 patients MICI avec guérison muqueuse évaluée à l'an 1 (227 pts dans la cohorte CD initiale), patients sous thérapies conventionnelles (pas de biologiques)

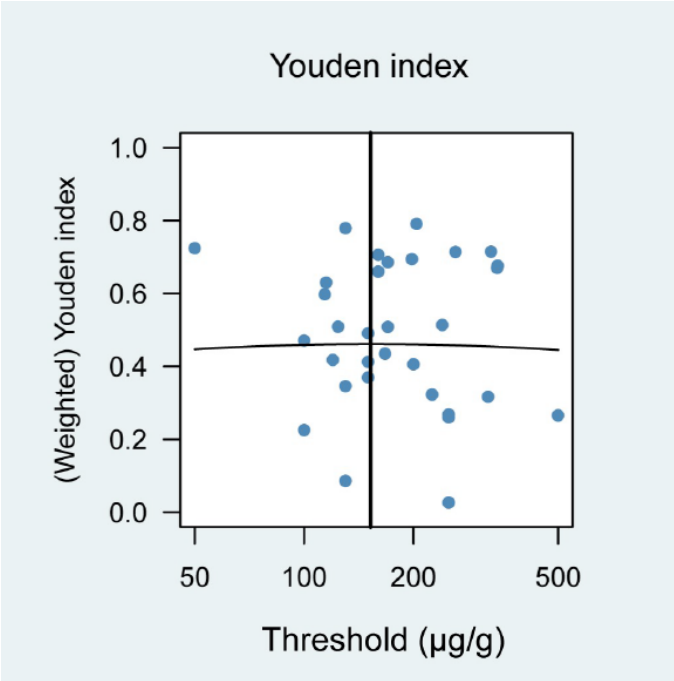


Précision diagnostique de la calprotectine pour la prédiction de rechute dans les MICI: Méta-analyse de 24 études prospectives



Pooled sensitivity:
0.720 (0.528 to 0.856)

Pooled specificity:
0.740 (0.618 to 0.834)



Optimal FC cut-off value:
152 µg/g

Shi JT, et al. J Clin Med. 2023 Feb 2;12(3):1206. doi: 10.3390/jcm12031206.

Le «kit calpro» pour la pratique

- La calprotectine est stable au moins 3 jours à température ambiante (Lasson et al, JCC 2015;9:26-32)
- C'est aussi le cas de l'ADN des pathogènes entériques



Messages

- Les MICI sont en forte progression et peuvent survenir à tous les âges, avec un second pic d'incidence chez les seniors.
- La calprotectine fécale a une valeur diagnostique pour étayer la suspicion de maladie inflammatoire de l'intestin.
- Dans les MICI, elle a une valeur prédictive de rémission et de rechute.



Risques spécifiques des seniors avec MICI

Les seniors, un groupe très hétérogène



ECCO position de pratique clinique 1

Dans la prise décision clinique, le praticien devrait évaluer la fragilité du patient IBD plutôt que de considérer son âge chronologique ou biologique

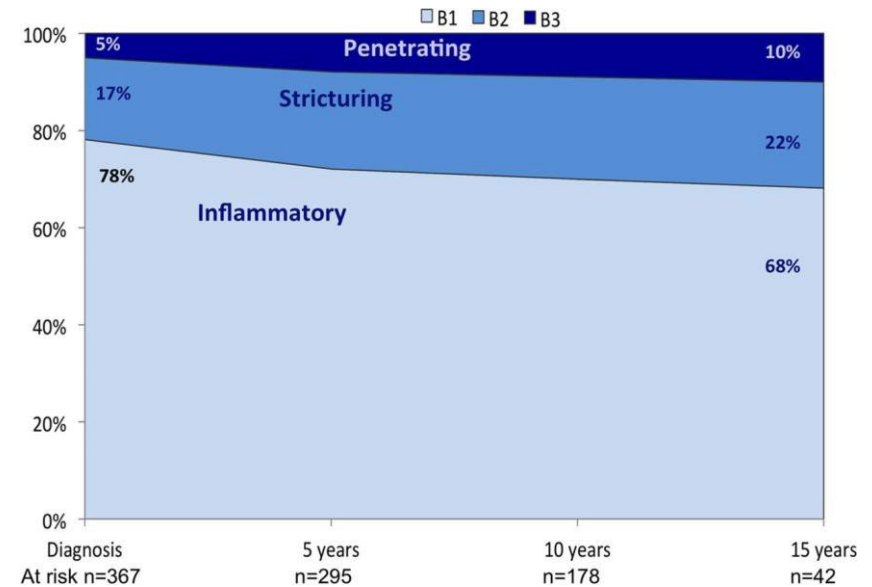
Moins de progression de la maladie de Crohn tardive

Diagnostic avant 17 ans



Vernier et al et al, Gastroenterology 2008

Diagnostic après 60 ans



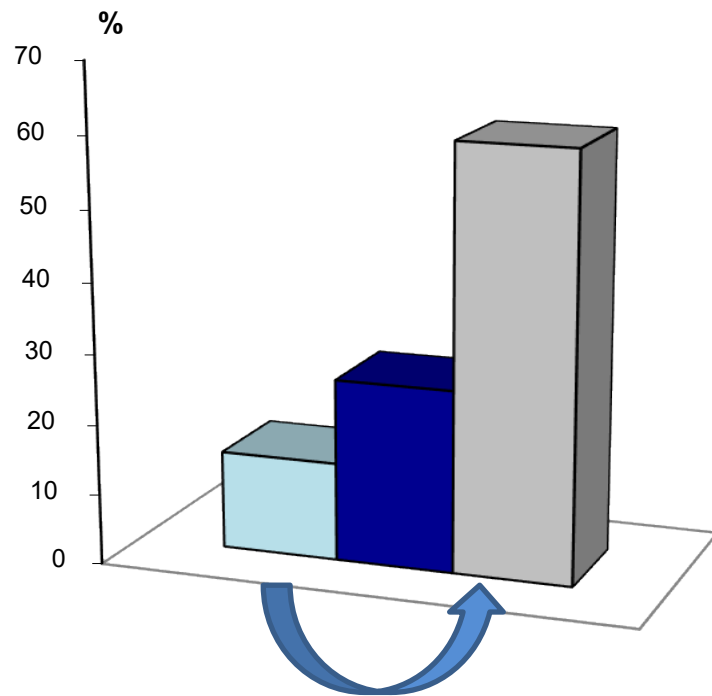
Charpentier et al. Gut 2014;63:423-432

Cosnes J, et al. Inflamm Bowel Dis 2002;8:244-250

Moins d'extension de la colite ulcéreuse tardive

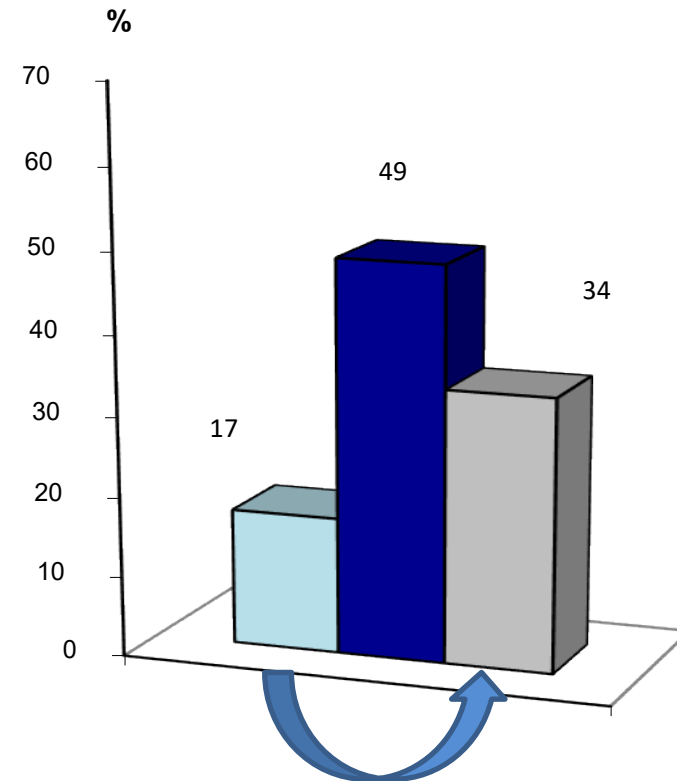
Suivi médian de 6 ans

Diagnostic avant 17 ans



Extension: 49%

Diagnostic après 60 ans



Extension: 16%

Co-morbidités fréquentes

Etude sur 393 patients MICI
avec un âge moyen de 72 ans

Prévalence des co-morbidités:

- maladie coronaire: 33.8%
- insuffisance cardiaque ou respiratoire: 22.6%
- maladie vasculaire périphérique: 7.4%
- maladie vasculaire cérébrale: 12.5%
- Diabète de type 2: 1.8% dont 9.4% de formes compliquées.
- Antécédent d'AVC : 12.5%
- Insuffisance rénale modérée : 11.5%
- Pathologie rhumatismale: 10.2%
- Démence : 2.5%

Charlson comorbidity index*

0 (N = 84) 21.4%

1 (N = 64) 16.3%

2 (N = 65) 16.5%

3 (N = 51) 13.0%

4 (N = 129) 54.2%

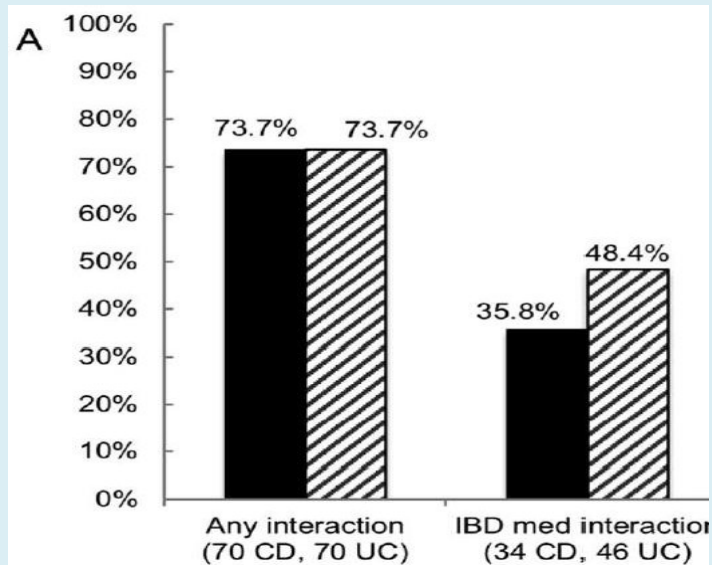
83,7%

Score 3-4 = 52% de mortalité à 1 an

Comorbidité est synonyme de polymédication

128 patients MICI de plus de 65 ans
En moyenne: 9 principes actifs différents!

Risque d'interactions médicamenteuses

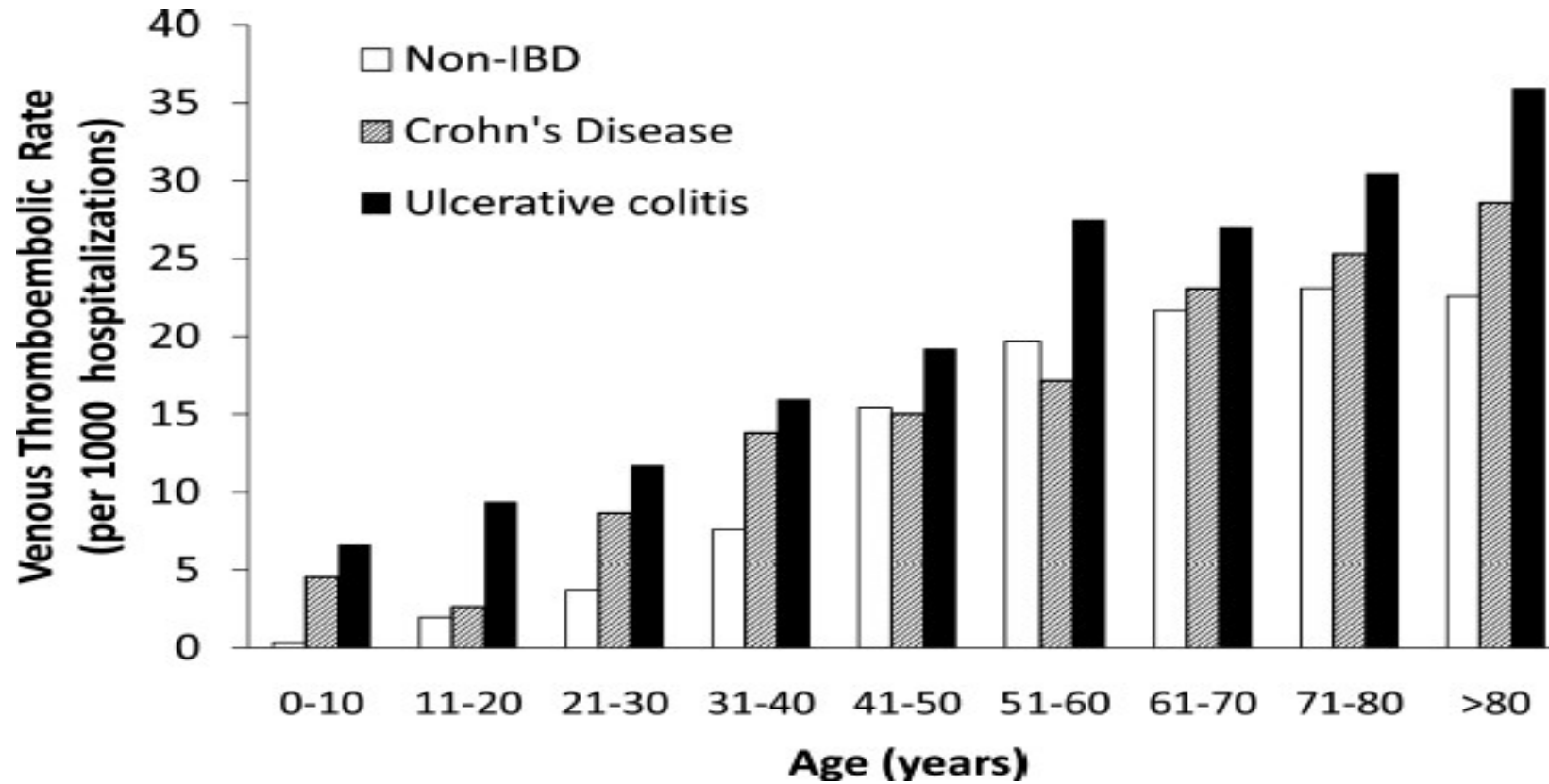


Parian et al, Inflamm Bowel Dis 2015;21:1392–1400



Age et score de comorbidités sont les déterminants majeurs de la polymédication

La fréquence des complications thrombo-emboliques est augmentée dans les MICI et suit les classes d'âge

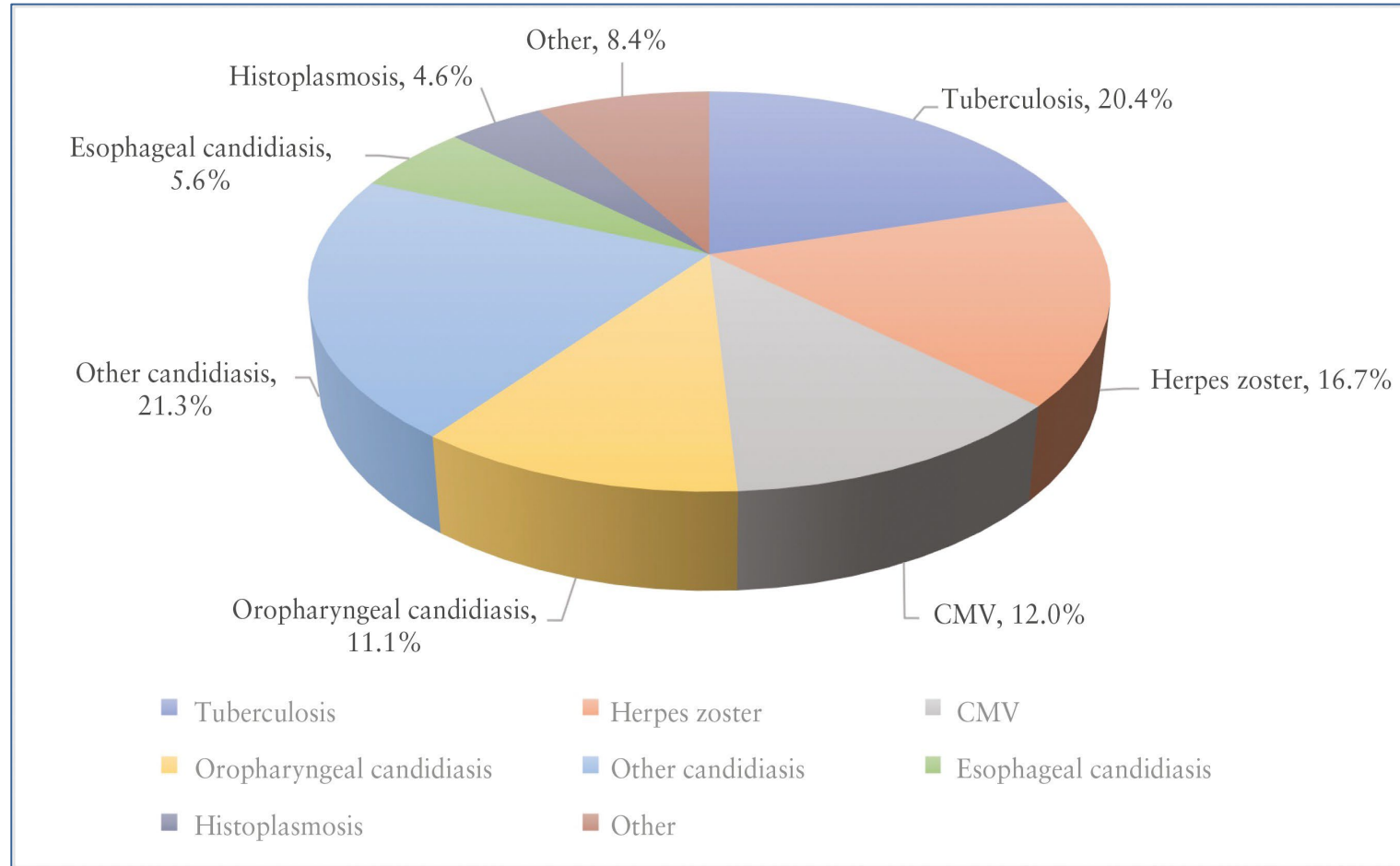


Opportunistic Infections in Patients with IBD a systematic review and meta-analysis of 90 RCTs

Incidence rates per 100 person-year

	Exposed to biologics/SMD	Exposed to placebo
Overall 39,848 patients	0.42	0.21
UC population 21,523 patients	0.42	0.23
CD population 18,325 patients	0.41	0.16

Distribution of Opportunistic Infections (39,848 patients)



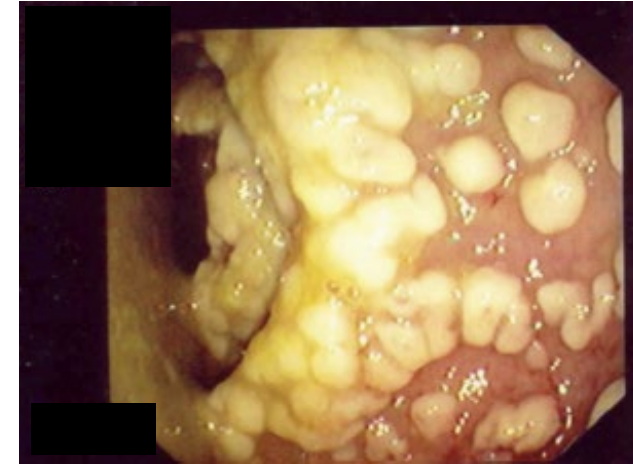
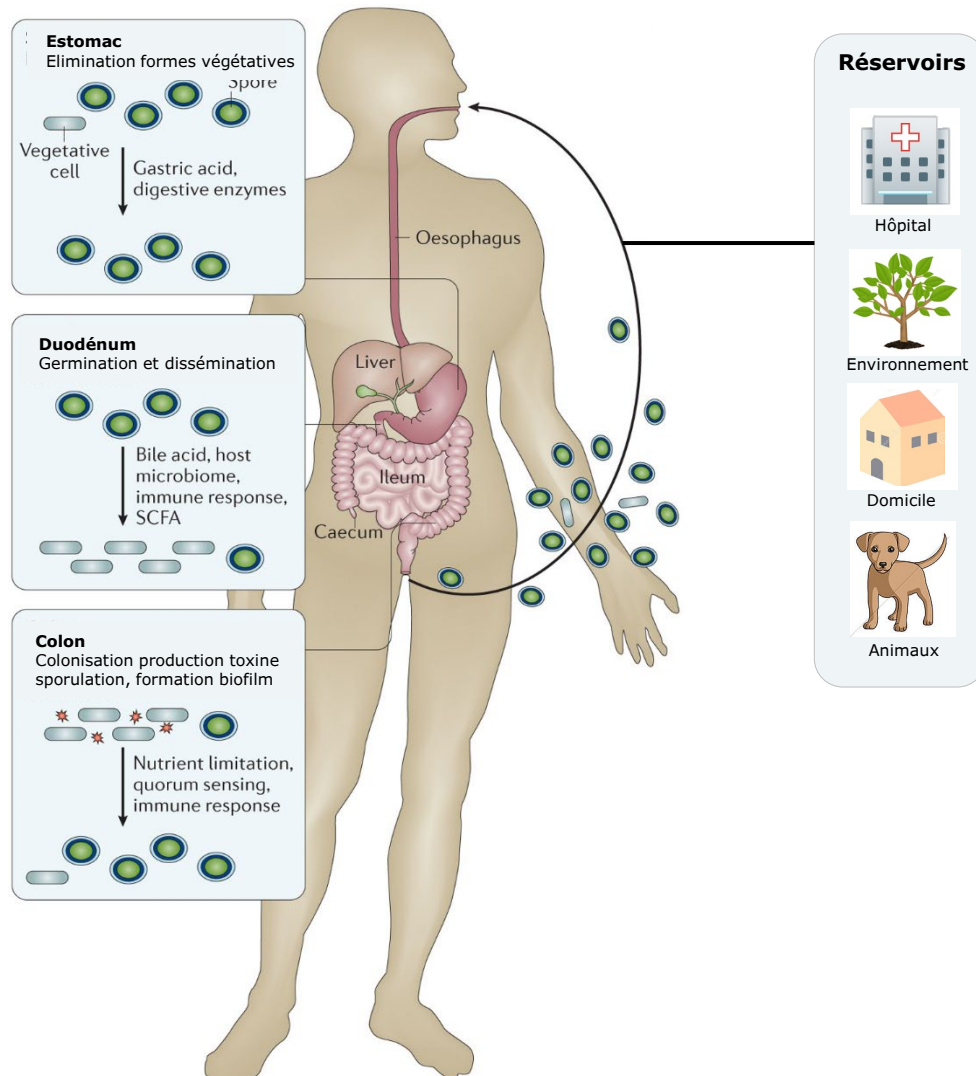
Exposed to:	biologics/SMD
Patients number:	22,828/6,336
Anti-TNF	0.83
Anti-integrin	0.05
Anti-IL12/23	0.27
JAK inhibitor	0.53
S1P modulator	0

Complications infectieuses des traitements des MICI

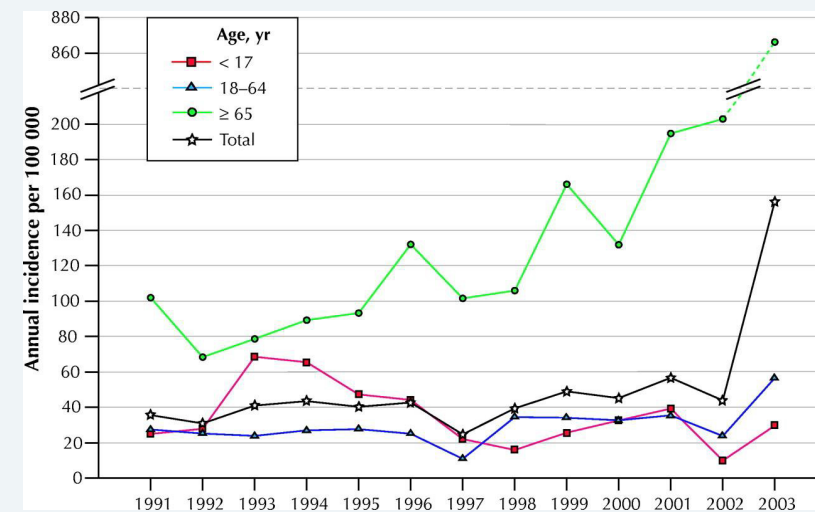
- Les infections sévères sont plus fréquentes chez les malades MICI seniors.
- Infections urinaires, pneumonies et septicémies augmentent avec l'âge.
- *Clostridium difficile* est une cause de morbidité et de mortalité chez les patients MICI âgés.¹

1) Ananthakrishnan A et al *Gut* 2008;57:205–210

Clostridium difficile – le grand méchant!



Incidence de cas à Sherbrooke, Canada 1991-2003



Pépin et al. CMAJ 2004;171:466-472

Adapté de Smits, W. K. et al. (2016) *Clostridium difficile* infection
Nat. Rev. Dis. Primers doi:10.1038/nrdp.2016.20

Excès d'hospitalisations dues à *C. difficile* chez les patients MICI

Table 1 Characteristics of patients admitted with primary diagnosis of *Clostridium difficile*, inflammatory bowel disease (IBD), or both (*C difficile*-IBD)

Characteristics	<i>C difficile</i> (n = 44 400)	IBD (n = 77 366)	<i>C difficile</i> -IBD (n = 2804)
Median age (years)	73	42	54
Age group (years)			
18–35	2 420 (5.5)	28 223 (36.5)	734 (26.2)
36–50	4 888 (11.0)	22 622 (29.2)	553 (19.7)
51–65	8 036 (18.1)	14 444 (18.7)	491 (17.5)
>65	29 060 (65.5)	12 077 (15.6)	1023 (36.5)

Table 3 Multivariate analysis of predictors of in-hospital mortality

Predictor	Adjusted odds ratio* (95% CI)
Age (years)	
18–35	1.0
36–50	1.4 (0.7 to 2.8)
51–65	4.1 (2.2 to 7.6)
>65	10.0 (4.8 to 20.9)

10x le risque de décès des jeunes

Facteurs de risques de l'infection par *C. difficile*

- Utilisation d'antibiotiques dans les 30 jours (surtout céphalosporines, co-amoxicilline, clindamycine, quinolones)
- Hospitalisation récente
- Age supérieur à 65 ans
- Immunosuppression
- Comorbidités sévères
- Chirurgie gastro-intestinale récente
- Utilisation d'IPP
- Alimentation entérale
- Promiscuité avec personne infectée par *C. difficile*

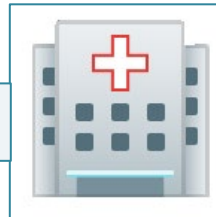
Castrillon B et al, Rev Med Suisse 2013;9:2044-2048

Cas classique

Patient MICI sous traitement immunosuppresseur

Pneumonie

Hôpital



Antibiotiques

Infection par *C. difficile*



Vaccination pneumonie

Le vaccin Prevenar-13 fonctionne aussi bien chez les patients MICI sous immunosuppression ou anti-TNF que chez les patients MICI sans immunosuppression.

Pittet et al, *Am J Gastroenterol* 114(7):p 1130-1141, July 2019.

Messages

- Les patients MICI seniors ont une maladie à évolution plutôt moins compliquée, mais un risque élevé d'infections menant à la prise d'antibiotiques et à un risque élevé de colite à *C. difficile*.
- Le risque de pneumonie étant élevé, la vaccination anti-pneumococcique et la vaccination anti-grippale constituent d'excellentes protections.

Traitements médicamenteux des MICI
Quid chez les seniors?

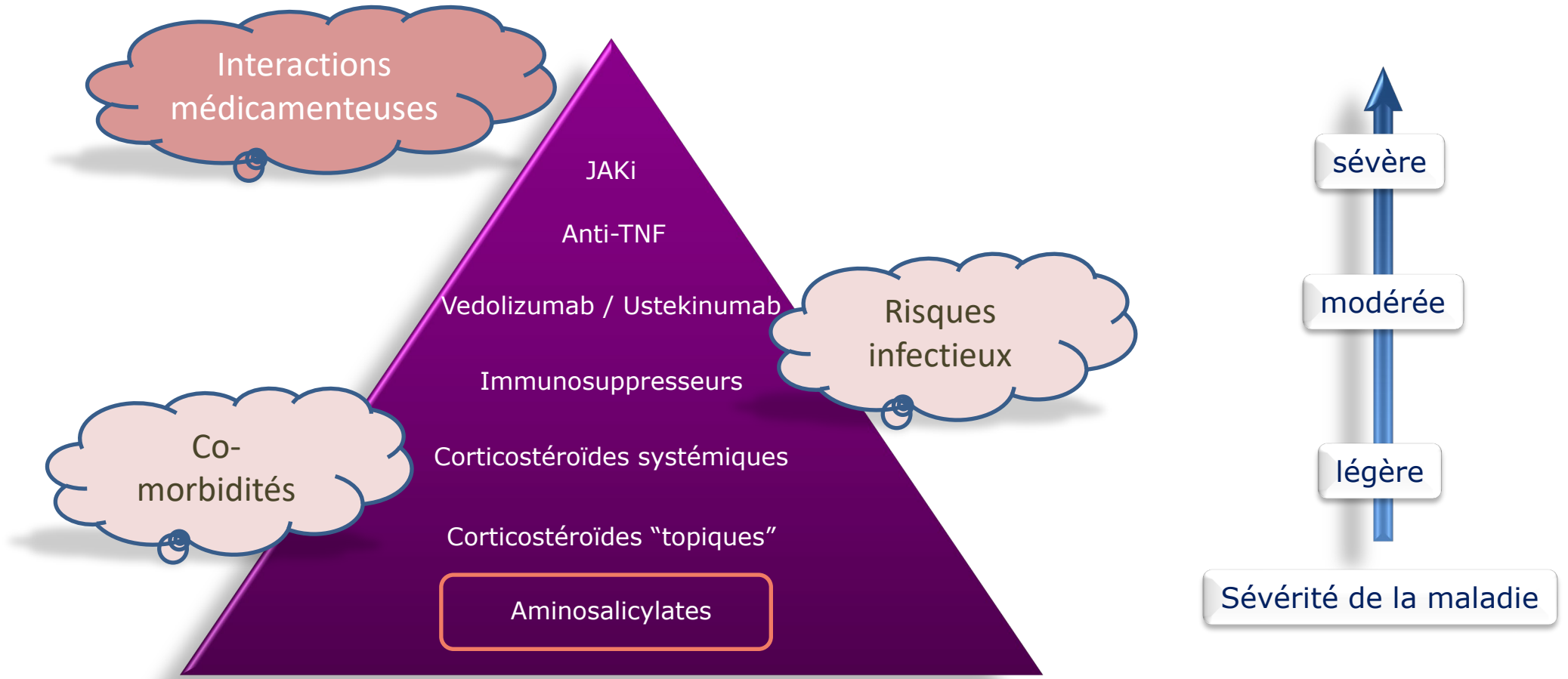
Les défis du traitement des seniors

- Il n'est pas établi si les buts thérapeutiques devraient être différents chez les seniors, notamment en termes de rémission clinique ou endoscopique.
- Les essais cliniques de nouveaux médicaments ne nous renseignent pas car les patients >65 ans en sont pratiquement toujours exclus.
- les études rétrospectives mélangent les seniors avec MICI depuis longtemps et ceux avec MICI à début tardif.

ECCO position de pratique clinique 8

Il n'y a pas d'évidence que l'efficacité des traitements chez les patients MICI seniors diffère que celle des adultes plus jeunes

Une approche thérapeutique « step-up » basée sur la gestion des risques

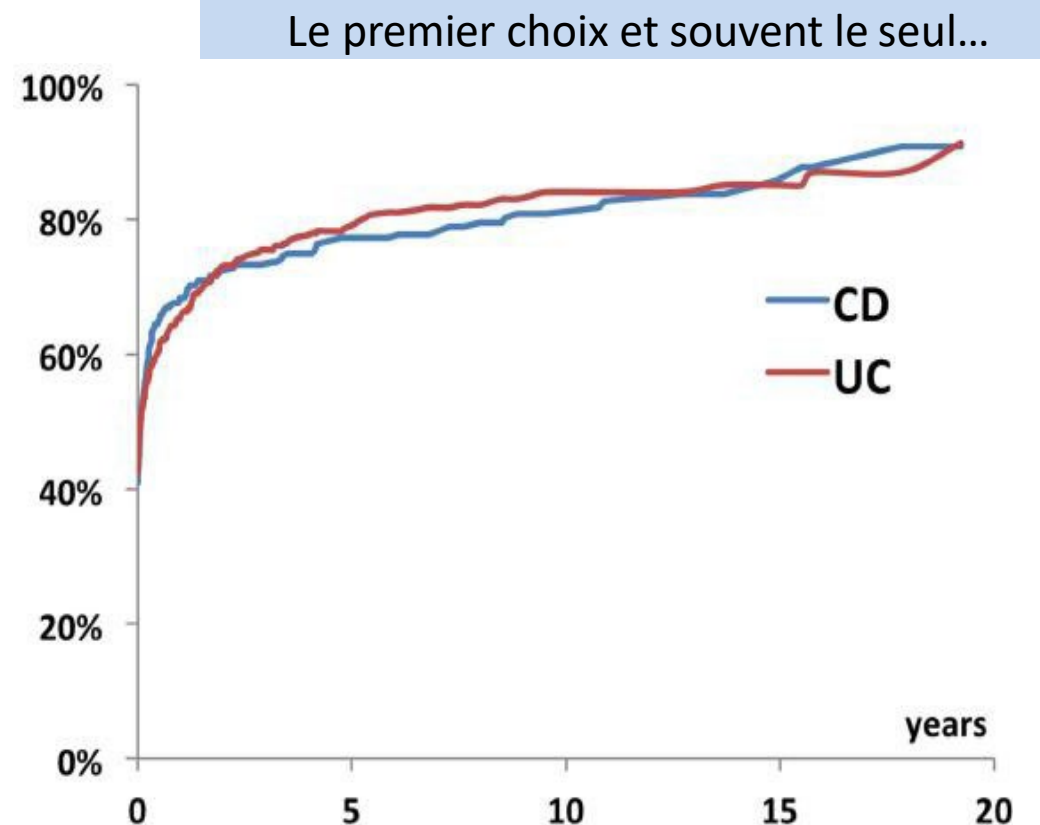


Aminosalicylates

(Pentasa, Salofalk, Asacol, Mezavant, autres)

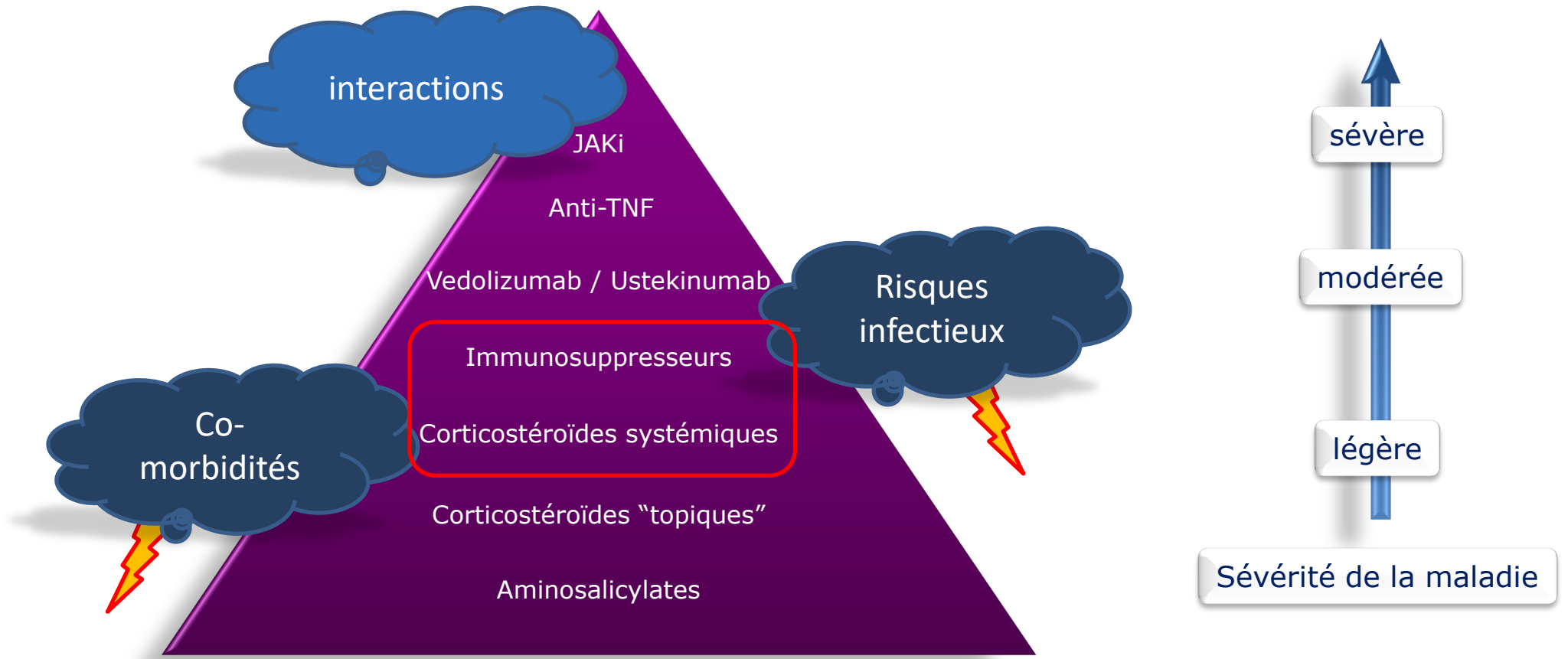
- Efficacité similaire dans la colite ulcéreuse chez patients jeunes et âgés
- Efficacité chez les Crohn colique d'apparition tardive
- Dosage une fois par jour pour augmenter l'adhérence
- Surveiller fonction rénale car élimination ralentie chez seniors et possibles interactions médicamenteuses (warfarin)

Dignass A et al J Crohn's Colitis 2012
Muller AF et al Aliment Pharmacol 2005
Limdi JK, Vasant DH. J Crohns Colitis. 2016

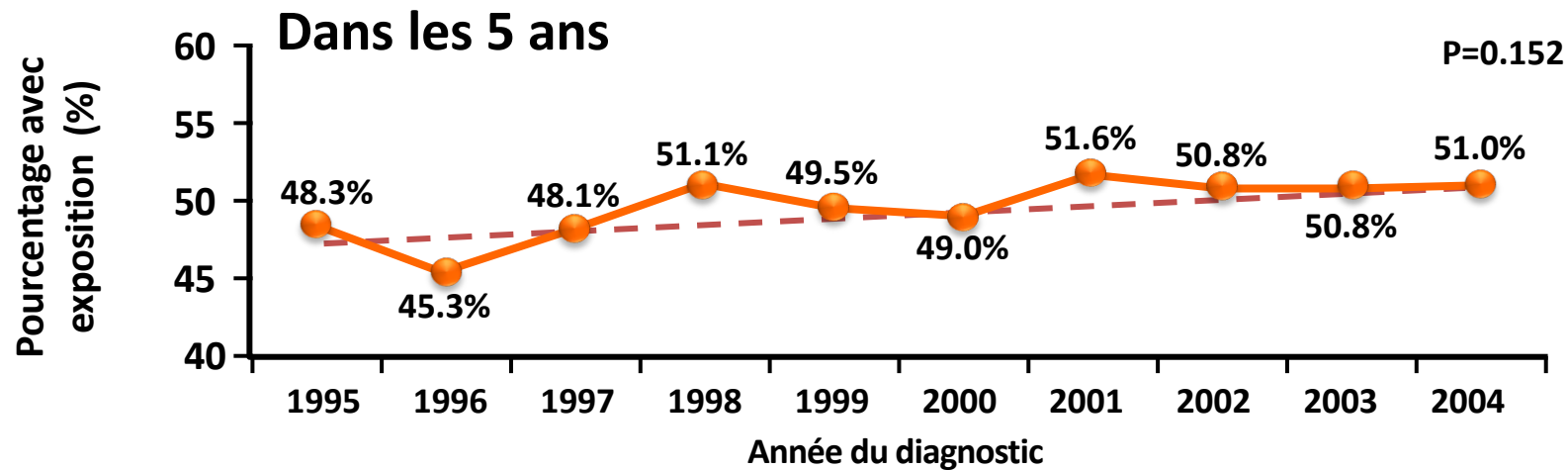
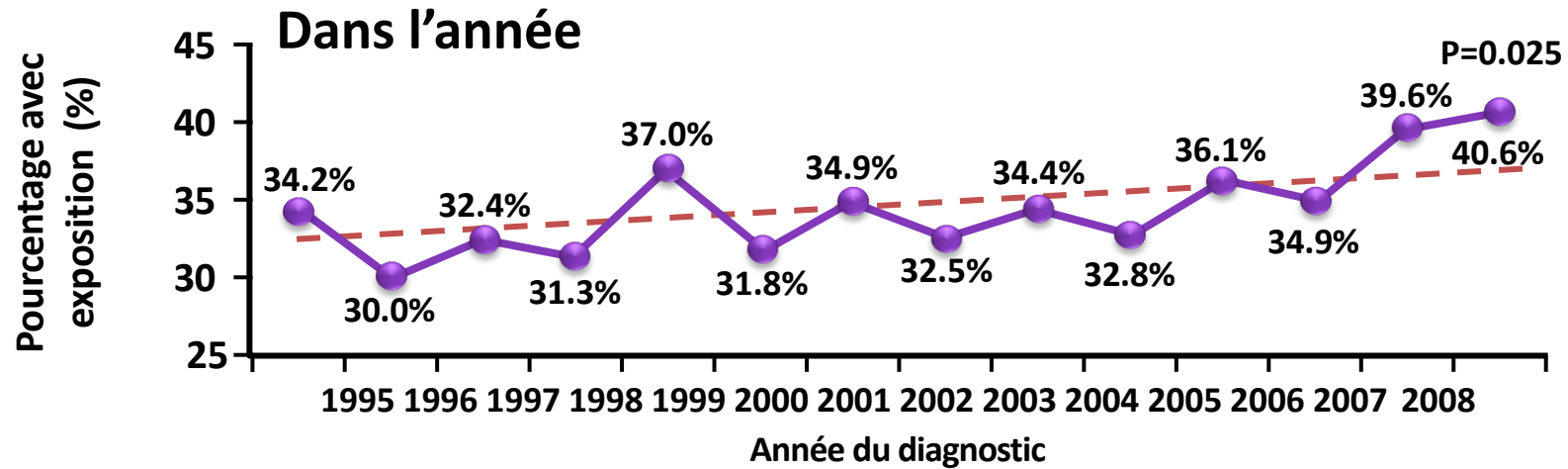


Charpentier C et al, *Gut* 2014; 63: 423-232

Une approche thérapeutique « step-up » basée sur la gestion des risques

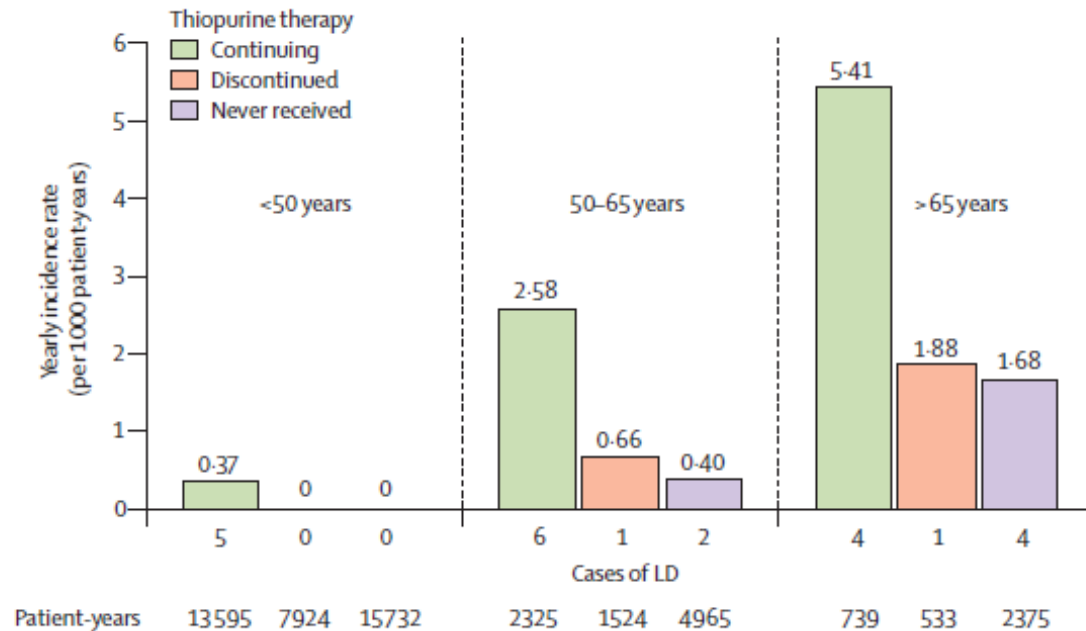


Prévalence de prescription et risque de ré-utilisation des corticostéroïdes dans les MICI



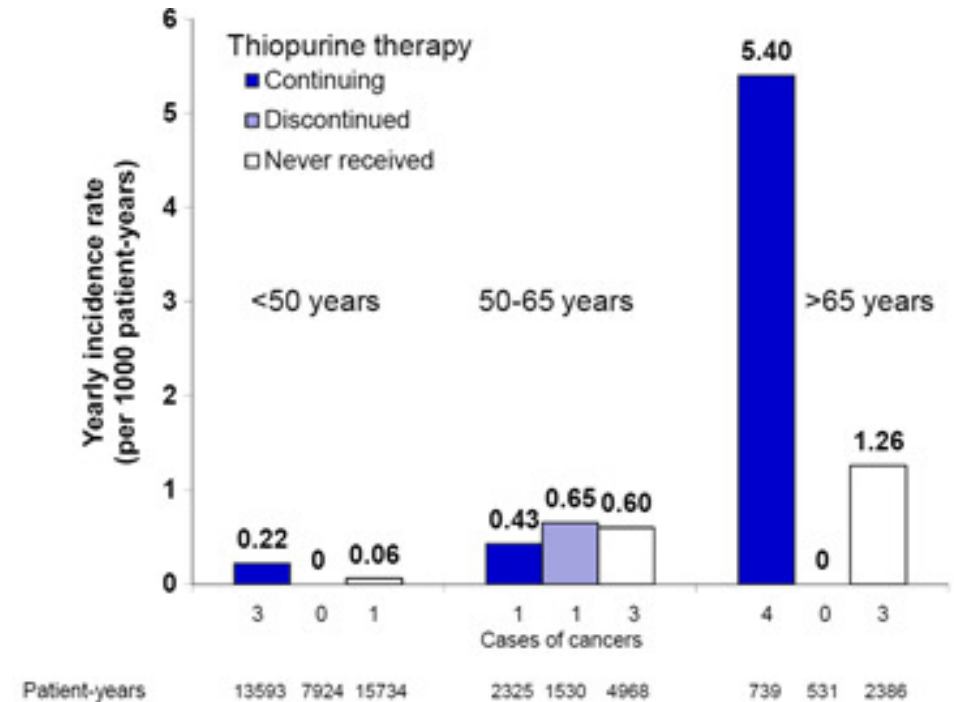
Les risques de cancers avec les thiopurines (Imurek, Azarek, Puri-Nethol)

Lymphomes



Beaugerie et al, *Lancet* 2009; 374: 1617–25

Voies urinaires



Bourrier et al., *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 252-261

Le risque de cancers cutanés et thiopurines...

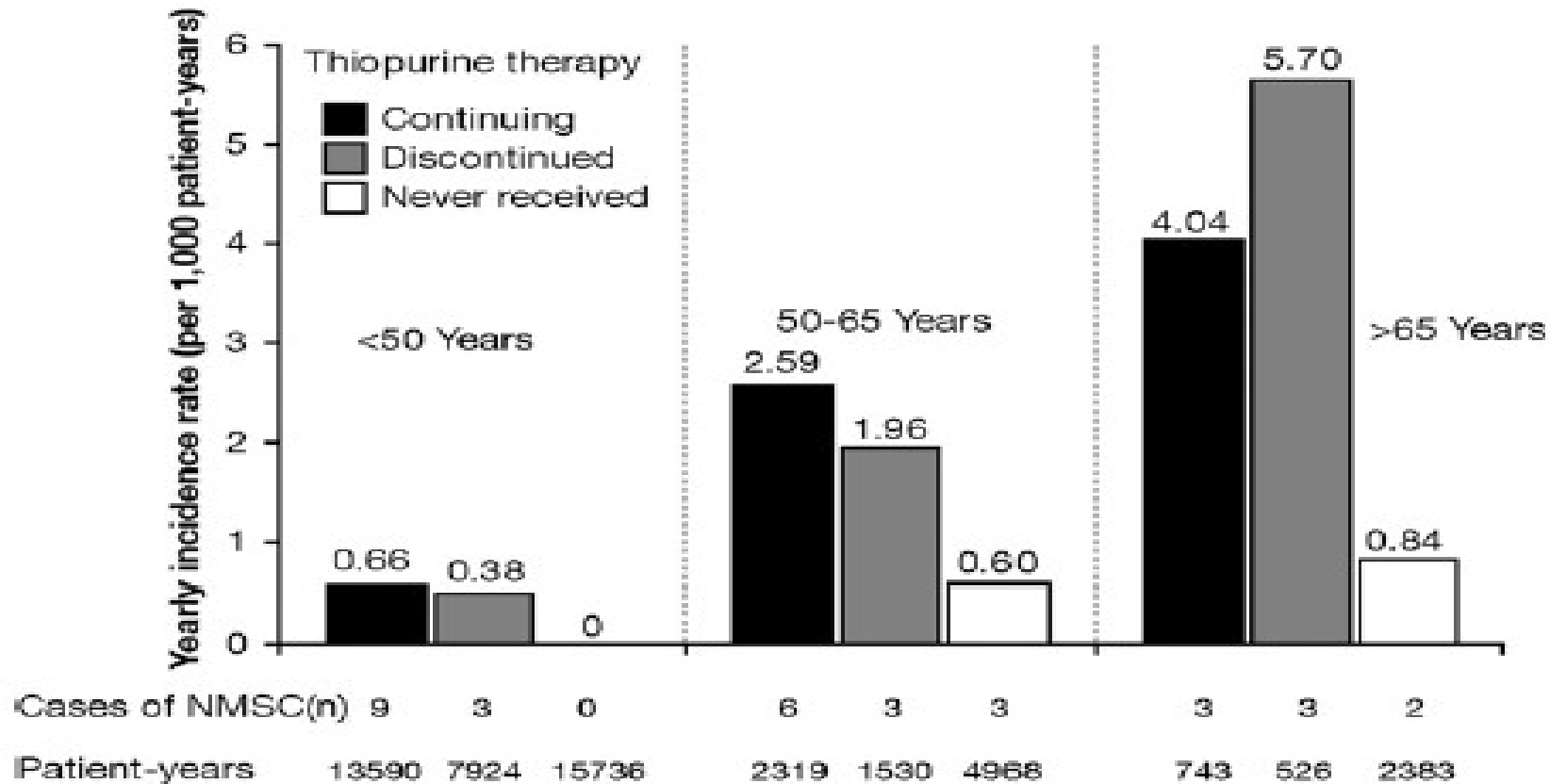
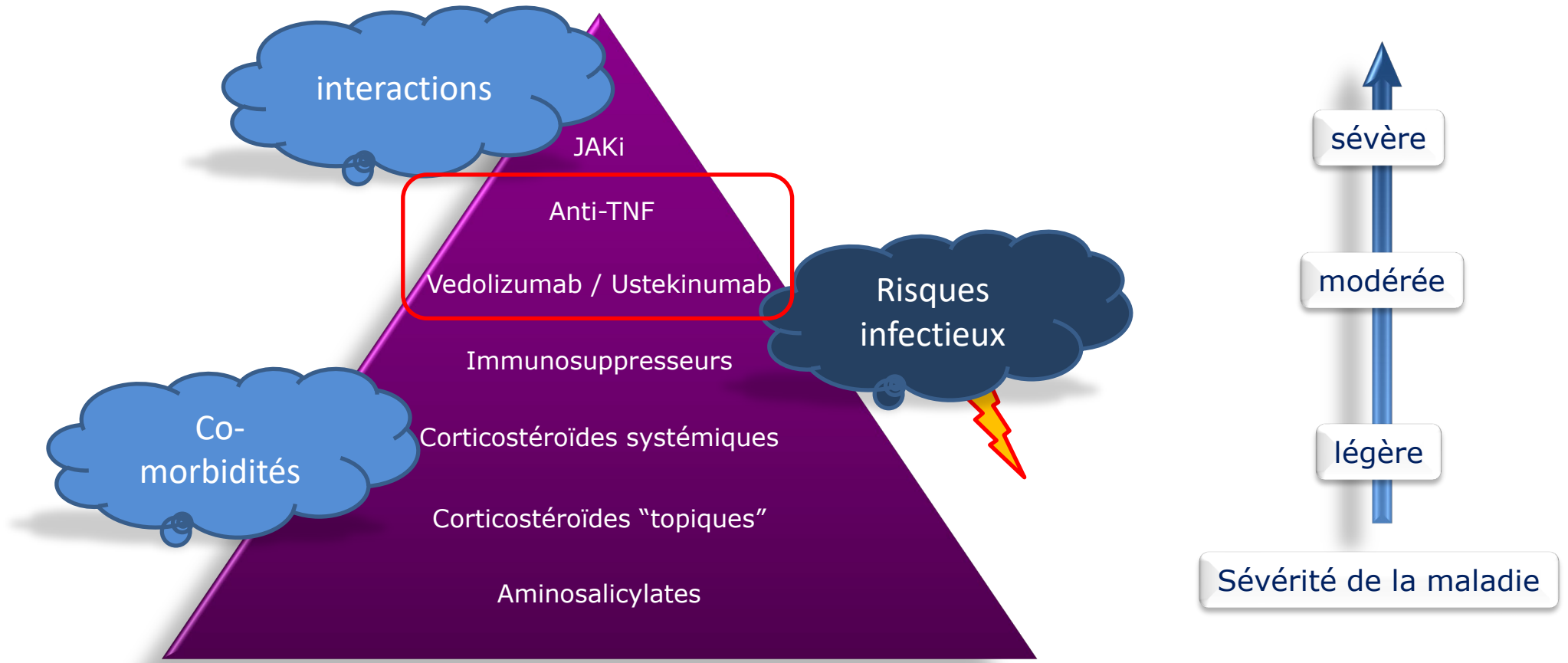


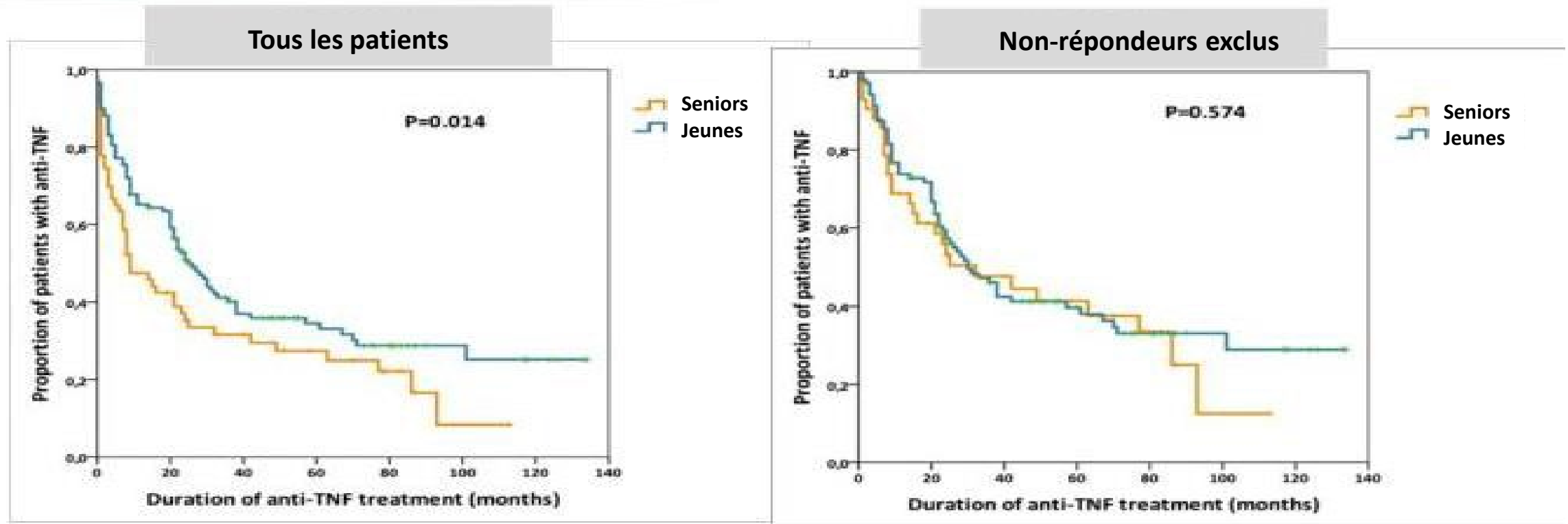
Figure 1. Incidence rates of NMSC according to thiopurine exposure grouped by age at entry in the cohort.

Une approche thérapeutique « step-up » basée sur la gestion des risques



Anti-TNF chez les patients seniors

Davantage de non-réponses

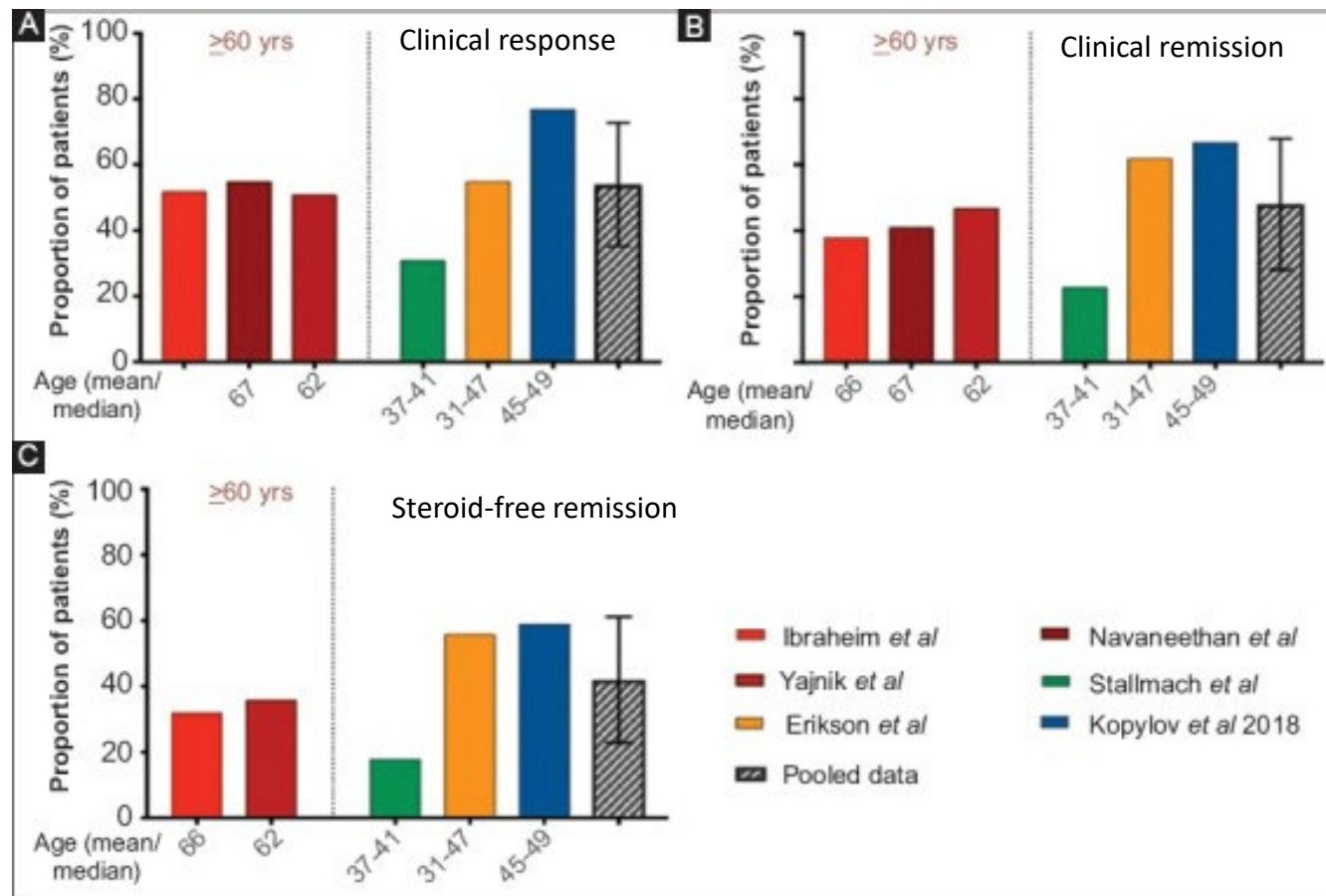


Reason for stopping the anti-TNF	≥65 (n=63)	<65 (n=118)
Primary NR (%)	44	19
Loss of response (%)	6	37

P < 0.001

Efficacité pratique du vedolizumab chez les patients MICI seniors

Expérience de 6 hôpitaux londoniens (n=74) et revue de la littérature

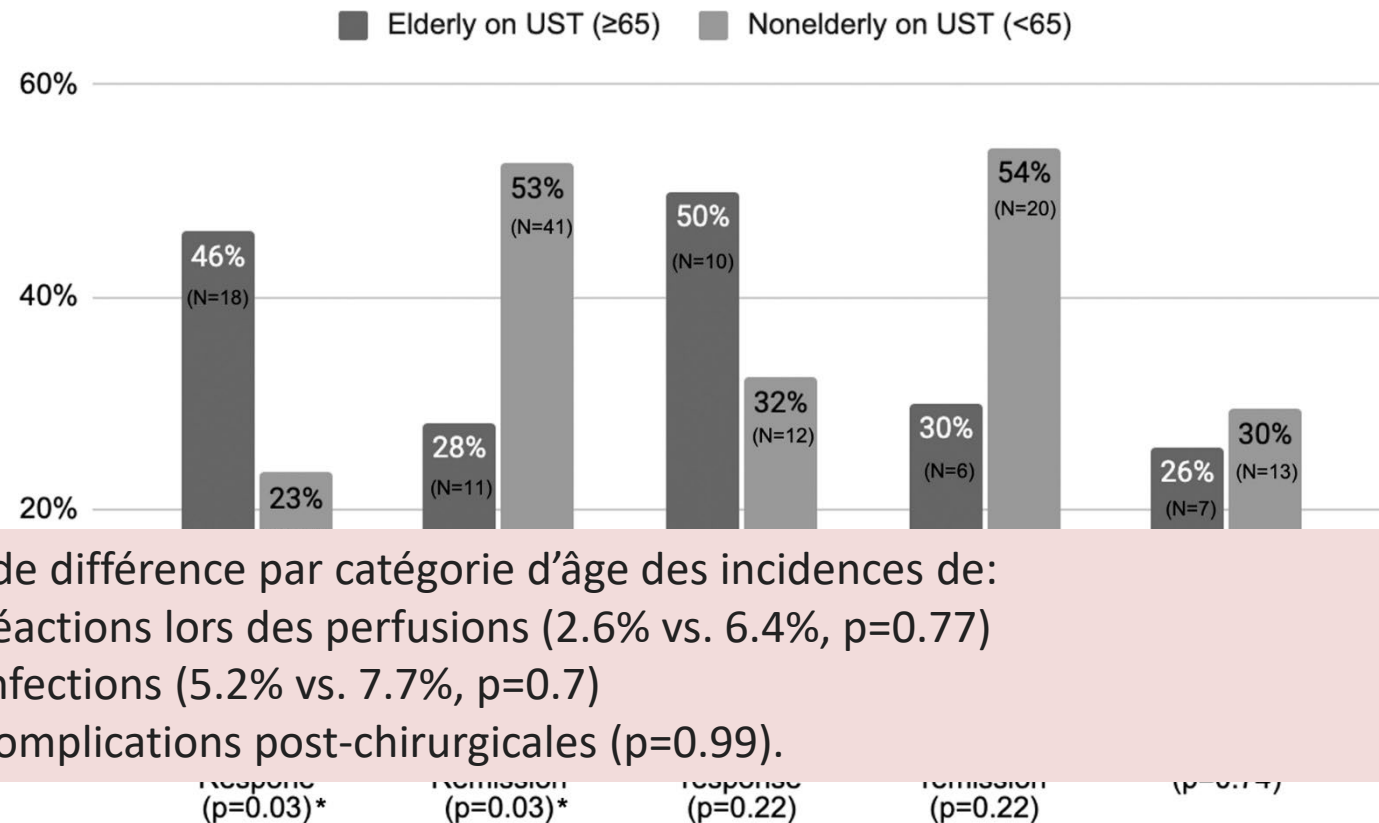


Effets secondaires chez 8% (6/74) des patients, avec arrêt du traitement dans 4 cas sur 6.

Effacité pratique et sécurité d'emploi de l'ustekinumab chez les patients âgés avec maladie de Crohn

Au total 117 (39 seniors et 78 adultes) patients ont été inclus dans l'étude.

Le groupe senior avait une durée de maladie significativement plus longue (20.6 ± 10.7 vs 13.3 ± 7.9 ans, $p=0.01$)



Pas de différence par catégorie d'âge des incidences de:

- réactions lors des perfusions (2.6% vs. 6.4%, $p=0.77$)
- infections (5.2% vs. 7.7%, $p=0.7$)
- complications post-chirurgicales ($p=0.99$).

Messages

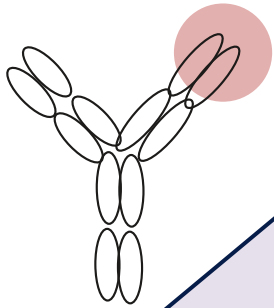
- Les MICI de révélation tardive sont en général moins agressives que celles survenant plus tôt dans la vie.
- Les sujets âgés ont un risque de sur-mortalité liée aux infections par *C. difficile*, aux accidents thromboemboliques et à la décompensation de leurs comorbidités.
- La balance risque/bénéfice des traitements est moins favorable que chez les jeunes, par baisse d'efficacité et augmentation des interactions médicamenteuses.

Les nouvelles petites molécules:

JAK inhibiteurs

Biologiques versus petites molécules

Deux stratégies pharmacologiques : **Spécificité** ou **Sélectivité**

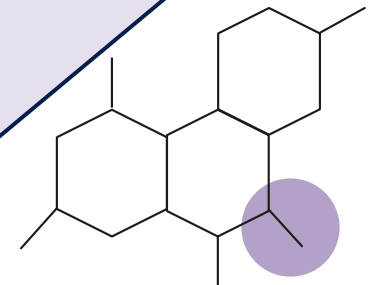


Les biologiques sont spécifiques^{1,2}

Actions 'hors-cible' limitées,
indépendamment de la dose ou de
l'exposition

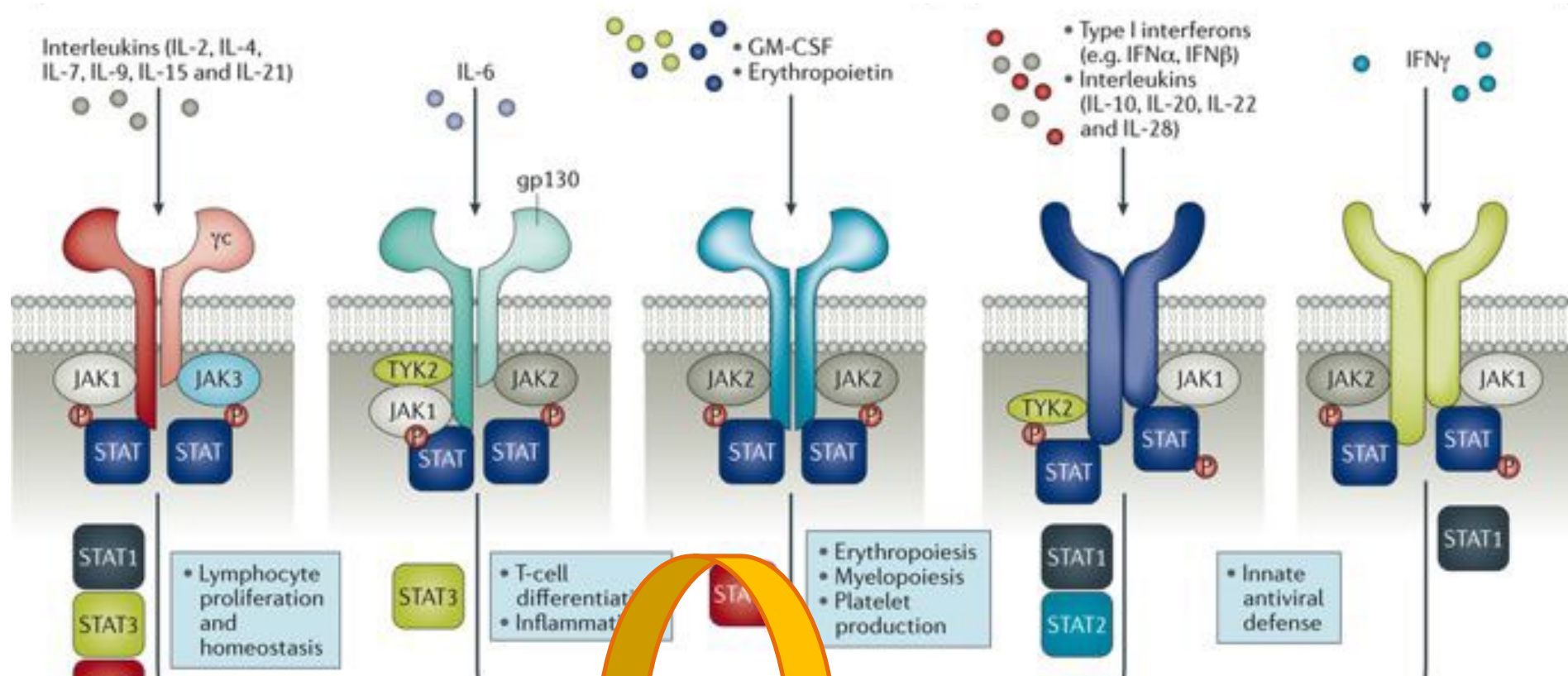
Action dépend de la puissance relative,
de la dose et de l'exposition;
perte de sélectivité à exposition élevée

Les petites molécules sont sélectives³⁻⁵



1. Rider P et al. *Int J Cell Biol.* 2016;2016:9259646; 2. Mócsai A et al. *BMC Med.* 2014;12:43;
3. Winthrop KL. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(4):234–243; 4. Li H et al. *Front Pharmacol.* 2018;9:1048;
5. Kremer JM et al. *Arth Rheumatol.* 2016;68(12):2867–2877.

JAK Inhibitors Selectivity and JAK-STAT Transcription



	IC ₅₀ (nmol/L) [n]			
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
Tofacitinib	15 [7]	71 [7]	45 [8]	472 [10]
Baricitinib	0.78 [3]	2 [3]	253 [3]	14 [3]
Upadacitinib	0.76 [3]	19 [3]	224 [3]	118 [3]
Filgotinib	45 [3]	357 [3]	9097 [3]	397 [3]

3 folds
2,5 folds
25 folds
7,9 folds

Résumé pharmacologique

- Les JAKi sont rapidement absorbés (1h à jeûn, 2-4h estomac plein)¹
- Leur absorption n'est pas compromise par les diarrhées ^{5,6}
- Leur demi-vies est variable mais courte:
 - Tofacitinib: 3,2h^{2,4} Upadacitinib: 9-14h^{1,3} filgotinib: 4,9 to 10,7h^{1,4}
- Effet pharmacologique réversible en 2 semaines:
 - Entre 1 jour et 6 semaines selon le marqueur inflammatoire étudié¹⁻³
- La formulation upadacitinib ER a une biodisponibilité de 76% en comparaison de la même dose en formulation standard ¹

¹Goetsch, A et al. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2023; 24(7), 849-861.

²Hodge JA et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:318-328.

³Clark JD et al. *J Med Chem*. 2014;57:5023-5038.

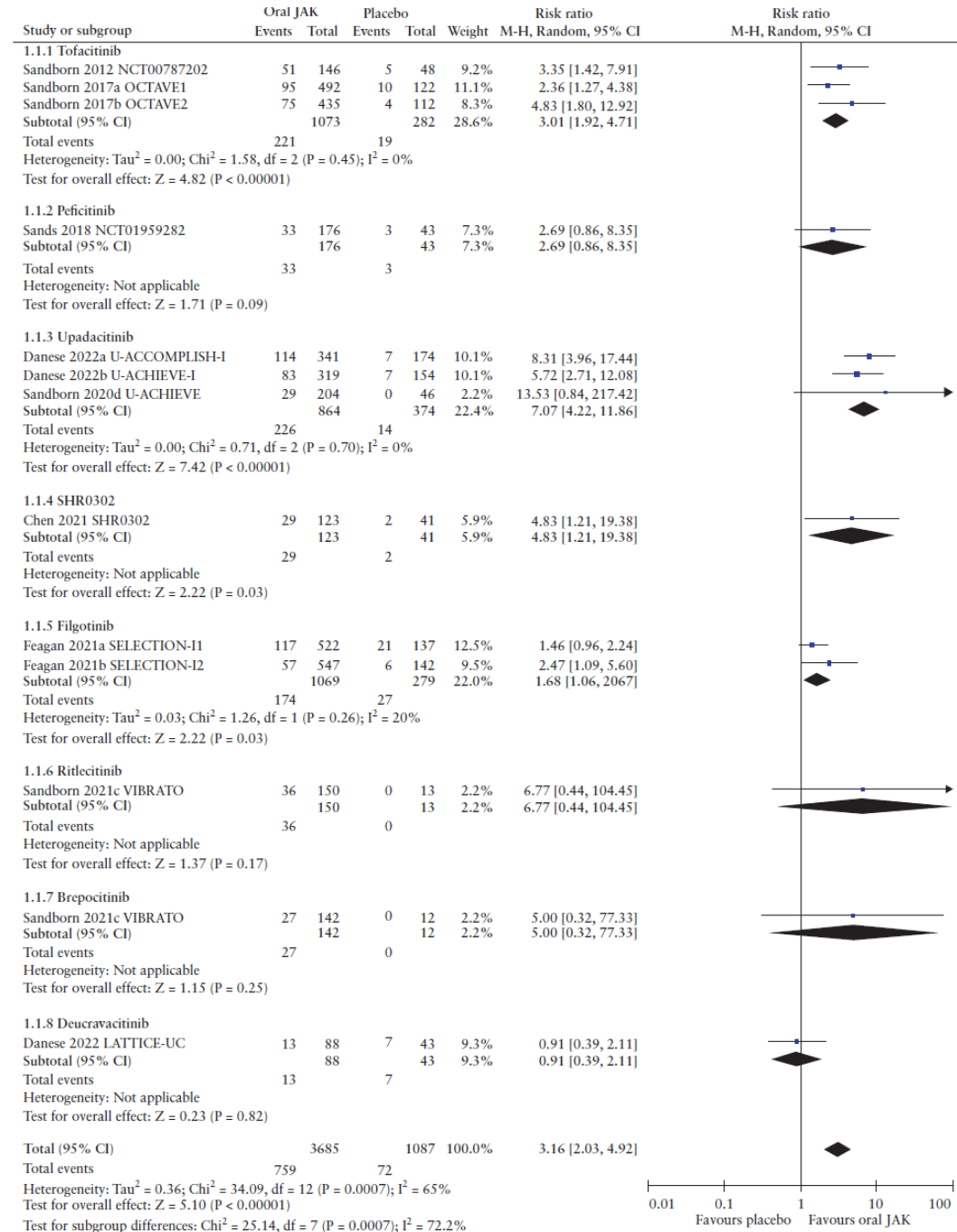
⁴Dowty ME, et al. Drug Metab Dispos. 2014 Apr;42(4):759-73. doi: 10.1124/dmd.113.054940

⁵Gilmore R et al. J Crohns Colitis. 2023 Jul 9;jjad115. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad115. Epub ahead of print. PMID: 37422724.

⁶Steenholdt C et al. J Crohns Colitis. 2023 Aug 21;17(8):1354-1363. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad036. PMID: 36860164.

JAK Inhibitors in IBD

- Meta-analysis of 17 RCTs
- Compared to placebo, JAKi therapy was associated:
 - Clinical remission OR 3.16 (95% CI 2.03–4.92)
 - Endoscopic remission OR 3.99 (95% CI 2.36–6.75)

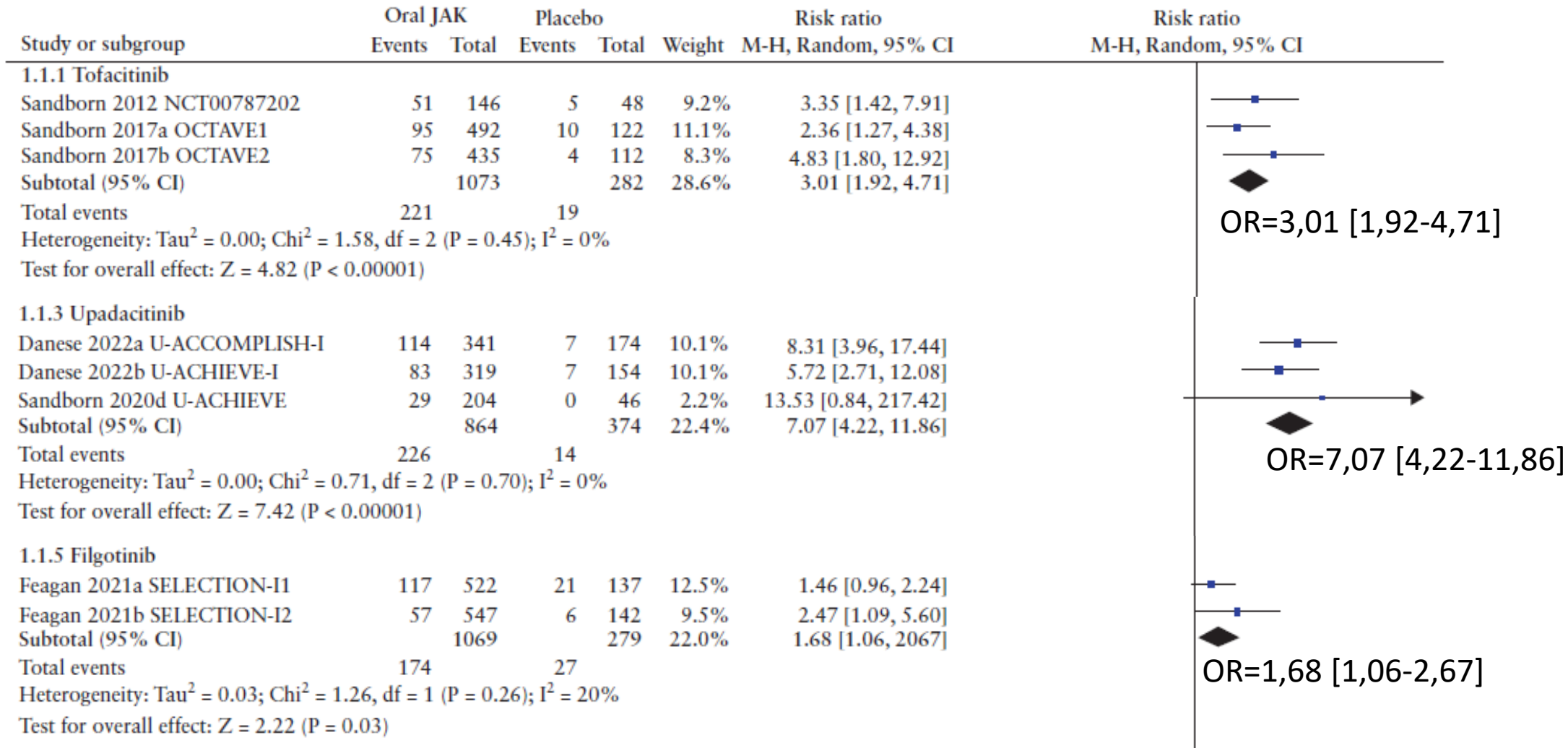


JAK Inhibitors in Ulcerative Colitis – Meta-analysis

Tofacitinib

Upadacitinib

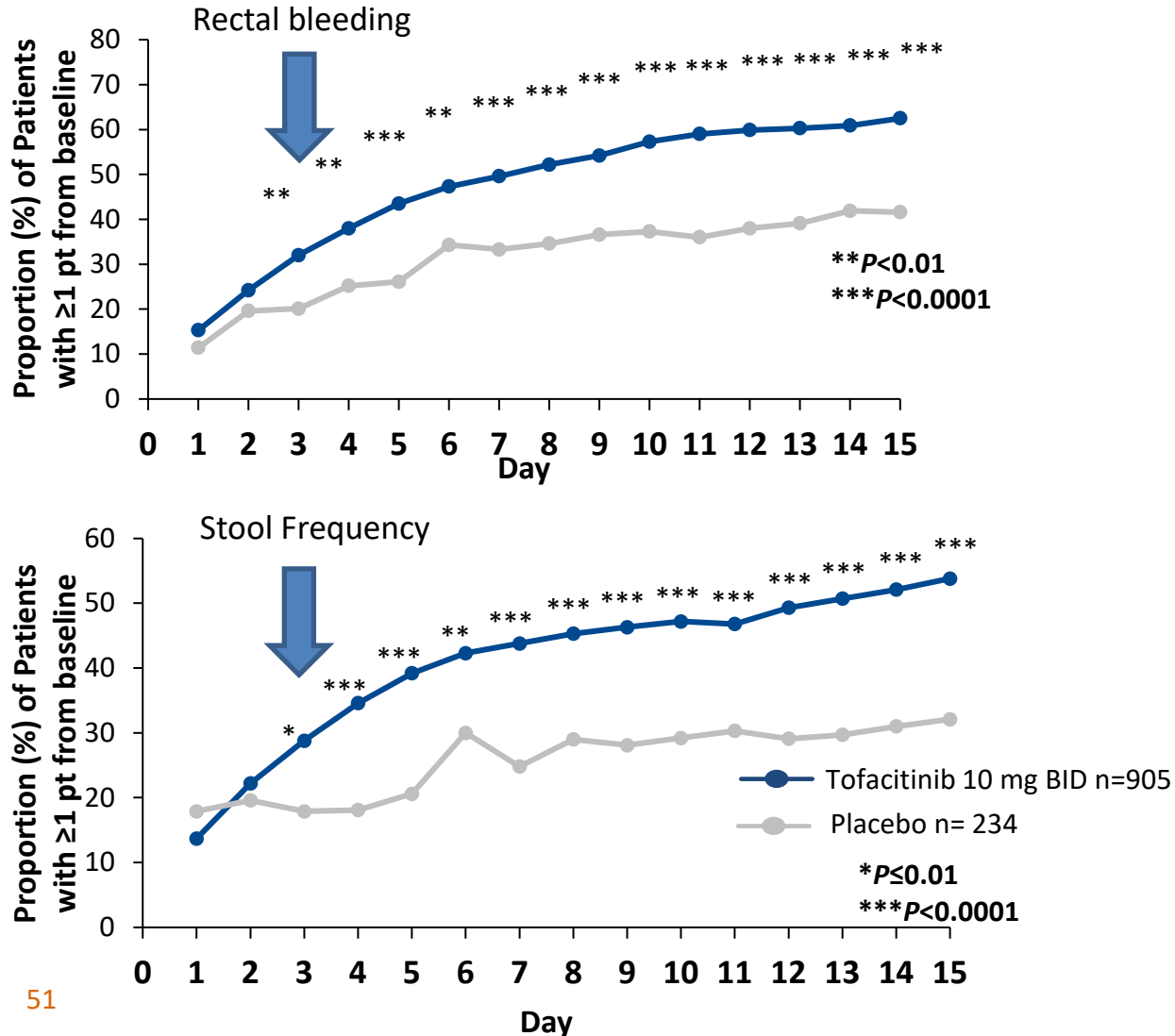
Filgotinib



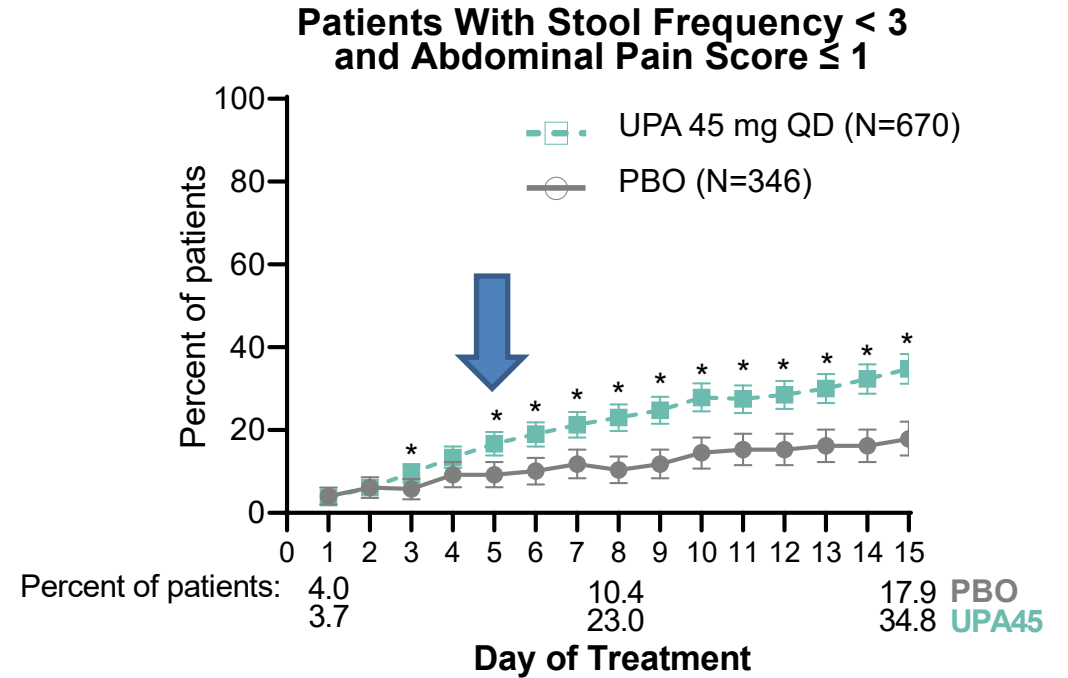


Action rapides des JAKs inhibiteurs dans les MICI

Tofacitinib in phase 3 Ulcerative Colitis Program¹



Upadacitinib Phase 3 Crohn's Disease Program²



1) Hanauer S et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019; 17:139-147
 2) Loftus EV Jr, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug;21(9):2347-2358.e6

Sécurité d'emploi des JAK Inhibiteurs

Quiz...



Risk of Herpes zoster associated with JAK inhibitors in IMID: systematic review and meta-analysis

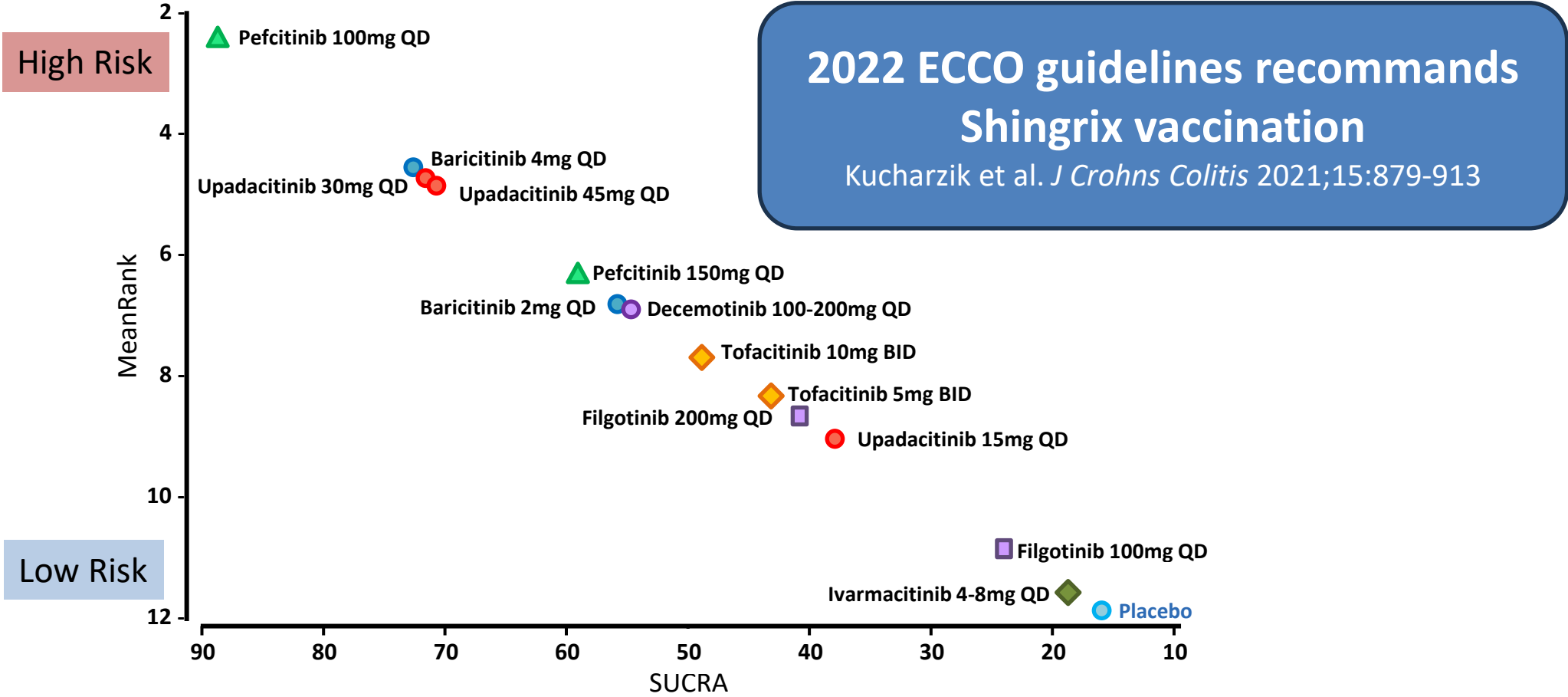
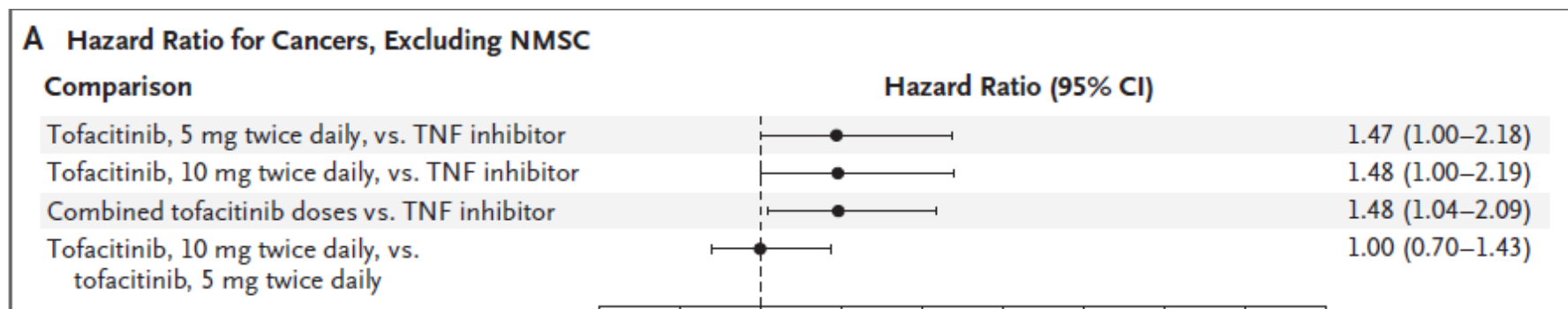
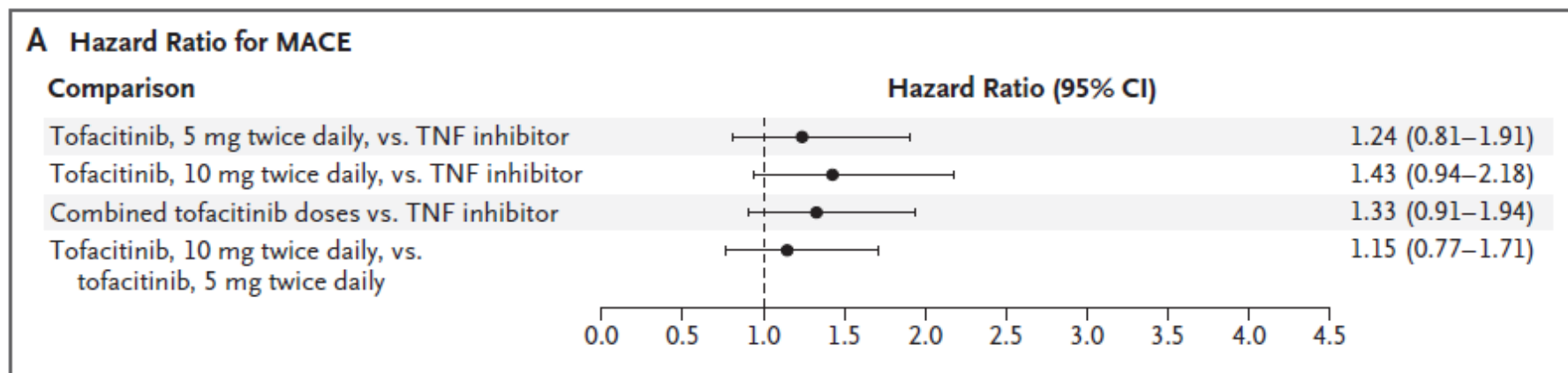


Figure 4: Surface Under the Cumulative RANKing curves (SUCRA) plots for the risk of Herpes zoster in different JAK inhibitors. Treatments positioned in the upper left corner of the plot have higher risk of Herpes zoster compared to other treatments.

Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis

Randomized, open-label, noninferiority, post-authorization, safety end-point trial involving 1455 patients 50 years of age or older, with active rheumatoid arthritis and at least one additional cardiovascular risk factor. Median follow-up 4 years. **The ORAL Surveillance trial.**



Mean age 61.2 ± 7.1 yr,

BMI ≥ 30 Kg/m²: 56.8% in North America and 35.6% in rest of the world

EMA confirms measures to minimize risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders.

- JAK inhibitors should be used only if no other suitable treatment alternative are available in Patients:
 - aged 65 or above
 - increased risk of MACE
 - active or past smokers
 - patients at increased risk of cancer.
- JAK inhibitors should be used with caution in patients with risks of thromboembolism or VTE. Doses should be reduced when possible.
- The Janus kinase inhibitors subject to this review are Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) and Xeljanz (tofacitinib)

Messages sur les JAKs

- Le tofacitinib est utile dans la colite ulcéreuse, y compris aiguë sévère, mais ne fonctionne pas dans la maladie de Crohn.
- L'upadacitinib est efficace dans la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, mais pas encore approuvé en Suisse dans ces indications.
- Les JAKs exposent les patients à un risque accru et dose-dépendant d'infections opportunistes, en particulier HZ. La vaccination et une limitation des doses sont recommandées
- Une stratification de risques est recommandée pour les autres effets secondaires sévères des JAKs, comme les accidents cardio-vasculaires et les cancers.