

Mémoire de Maîtrise en Médecine

Présenté à la
Faculté de Biologie et Médecine,
Université de Lausanne

Caractéristiques cliniques, phénotypiques et thérapeutiques des patients atteints d'une maladie chronique inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) âgés de plus de 60 ans et/ou diagnostiqués après 60 ans, inclus dans la SWISSIBD cohort study.

Etudiant
Sarah Henchoz

Tuteur
Dr. Christian Mottet, Ph.D. Oxford
Privat docent Université de Lausanne
Médecin-chef, Service de Gastro-entérologie
Hôpital Neuchâtelois

Co-tuteur
Dr. Valérie Pittet, MSE, Ph.D., MSc
Institut Universitaire de Médecine Sociale et Préventive
Unité d'évaluation des soins
Université de Lausanne

Expert
Prof. John-Paul Vader MD, Ph.D.
Institut Universitaire de Médecine Sociale et Préventive
Unité d'évaluation des soins
Université de Lausanne

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION ET INFORMATIONS GENERALES.....	3
1.1	Présentation clinique	3
1.2	Pathogénèse	6
1.3	Epidémiologie	6
1.4	Manifestations cliniques des MICIs chez les patients âgés.....	6
1.5	Prise en charge des MICIs.....	7
1.5.1	Traitements médicaux.....	7
1.5.2	Traitements chirurgicaux.....	10
2	BUTS & OBJECTIFS	12
3	MATERIEL ET METHODE	12
3.1	La SwissIBD Cohort (SIBDCS)	12
3.2	Critères d'inclusion, recueil des données cliniques et des biosamples	12
3.3	Analyses statistiques.....	13
4	RESULTATS	14
4.1	Description de la population	14
4.1.1	Patients diagnostiqués à partir de 60 ans et plus (D≥60ans).	14
4.1.2	Localisation et phénotype.	17
4.1.3	Manifestations extra-intestinales.....	19
4.1.4	Dysplasie et tumeurs	19
4.1.5	Anamnèse familiale de MICIs	19
4.1.6	Tabagisme	20
4.1.7	Consommation d'AINS.....	20
4.1.8	Hospitalisation.....	20
4.1.9	Traitements médicamenteux	20
4.1.10	Effets secondaires ayant provoqué l'arrêt de l'azathioprine	23
4.1.11	Traitements complémentaires	24
4.1.12	Recours à la chirurgie	25
5	DISCUSSION	26
5.1	Résultats principaux	26
5.1.1	Manifestations extra-Intestinales et complications	26
5.1.2	Traitements médicamenteux	27
6	REFERENCES	30

1 INTRODUCTION ET INFORMATIONS GÉNÉRALES

Cette introduction résume la présentation clinique, l'épidémiologie, la pathogenèse, le traitement et le suivi des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comprenant la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite ulcéro-hémorragique (ou colite ulcéreuse CU).

1.1 Présentation clinique

Les MICI se caractérisent par une inflammation chronique de l'intestin, évoluant par poussées aiguës, d'intensité variable, entrecoupées de phases de rémission plus ou moins complètes et de durées variables. La MC se manifeste le plus souvent par des douleurs abdominales, des diarrhées chroniques, une perte pondérale, de la fièvre et des fistules. Les diarrhées sanglantes sont typiques de la CU et peuvent entraîner une anémie.

La MC et la CU peuvent être associées à des atteintes extradigestives telles qu'articulaires (arthralgies ou arthrites), cutanées (érythème noueux, pyoderma gangrenosum), oculaires (épisclérite, uvéite), ainsi que des affections hépatobiliaires telle que la cholangite primaire sclérosante.

Le diagnostic se base sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques reposant sur les symptômes ainsi que des paramètres biologiques, endoscopiques, histologiques et radiologiques. Il n'y a aucun test spécifique, pathognomonique, pour la MC ou la CU.

Des coprocultures standards (*Salmonella*, *Campylobacter*, *E. coli*) et spéciales (*Yersinia* et *Shigella*), la recherche de parasites dans les selles, de la toxine du *Clostridium difficile*, une sérologie des amibiases et du VIH sont nécessaires afin d'exclure une cause infectieuse. Dans le diagnostic différentiel de la MC il faut aussi penser à une maladie cœliaque.

Les examens endoscopiques (coloscopie et gastroscopie) permettent de documenter le type, la sévérité et l'étendue de l'atteinte. En cas de MC le bilan peut être complété par une entéro-IRM ou entéro-CT et/ou une capsule endoscopique à la recherche de lésions de l'intestin grêle non accessibles par endoscopie.

L'atteinte dans la MC est discontinue, transmurale, pouvant toucher la muqueuse de la bouche à l'anus. L'iléon terminal (iléite terminale) et le côlon droit (atteinte iléo-caecale) sont les segments les plus souvent atteints.

Quant à la CU, l'atteinte est restreinte au colon, elle est continue, remontant du rectum vers le caecum, et histologiquement se limitant à l'épithélium et la sous muqueuse.

La classification de Montréal (Tableau 1) de la MC prend en compte les 3 paramètres suivants : l'âge au diagnostic, le phénotype, éventuellement associé à une atteinte anopérineale, ainsi que la localisation de l'atteinte.

Tableau 1: Classification de Montréal de la Maladie de Crohn (Satsangi, Silverberg et al. 2006)

Age au diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> - A1 : ≤ 16 ans - A2 : entre 17 et 40 ans - A3 : ≥ 40 ans
Phénotype	<ul style="list-style-type: none"> - B1 : non sténosant, non pénétrant (inflammatoire) - B2 : sténosant - B3 : pénétrant - p : atteinte anopérineale **
Localisation	<ul style="list-style-type: none"> - L1 : iléale - L2 : colique - L3 : iléo-colique - L4 : tractus gastro-intestinal supérieur isolé *
<ul style="list-style-type: none"> - * L4 peut être ajouté à L1-L3 et n'est pas exclusif - ** « p » est ajouté à B1-B3 quand une atteinte ano-périnéale est présente 	

Pour la CU, la classification de Montréal (Tableau 2) décrit l'étendue de l'atteinte.

Tableau 2: Classification de Montréal de la Colite ulcéreuse (Satsangi, Silverberg et al. 2006)

	Extension colique
E1 : Rectite	- Atteinte limitée au rectum (i.e. en dessous de la jonction recto-sigmoïdienne)
E2 : Colite gauche	- Atteinte en dessous de l'angle gauche (angle splénique)
E3 : Pancolite	- Atteinte dépassant l'angle gauche (angle splénique)

La sévérité de la MC luminale est calculée selon la valeur du CDAI (Crohn Disease Activity Index) (Best, Becketl et al. 1976). Cet indice consiste en 8 facteurs qui sont additionnés suivant une pondération (Tableau 3)

Tableau 3: **Calcul du score de CDAI** (Best, Becketl et al. 1976)

Variables cliniques ou de laboratoire	Pondération
Nombres de selles liquides ou molles, chaque jour pour 7 jours	x2
Douleurs abdominales (graduée de 0 à 3), chaque jour pour 7 jours	x5
Etat général subjectif, 0 (excellent) à 4 (très mauvais), chaque jour pour 7 jours	x7
Présence de complications*	x20
Prise d'opiacé pour les diarrhées	x30
Présence d'une masse abdominale (0 = aucune, 2 = possible, 5 = certaine)	x10
Hématocrite de < 47 pour les hommes, de < 42 pour les femmes	x6
Déviations (en pourcent) du poids standard	x1
*Un point est ajouté pour chacune de ces complications Présence d'arthralgie ou d'arthrite Présence d'une uvéite ou d'une iridocyclite Présence d'érythema nodosum, de pyoderma gangrenosum, ou d'aphtes Fissure anale, fistules ou abcès Présence de fièvre dans la semaine précédente	

Une MC luminale quiescente est définie par un CDAI de < 150, légère par un CDAI de 150 à 220, légère à modéré de 220 à 300, modérée de 300 à 450 et sévère par un CDAI de > 450.

La gravité de la CU est calculée selon le score de Truelove-Witts modifié (Tableau 4). Si le score est supérieur à 10 points pendant deux jours consécutifs, la colite est sévère et une hospitalisation devrait être envisagée.

Tableau 4: **Score de Truelove-Witts modifié** (Lichtiger, Present et al. 1994)

Variables	0	1	2	3	4	5
Selles/24h	0-2	3-4	5-6	7-9	>10	
Diarrhées nocturnes	Non	Oui				
Sang visible dans les selles (%)	0	>50	>50	100		
Incontinence fécale	Non	Oui				
Crampes/douleurs abdominales	Aucune	Légères	Modérées	Sévères		
Sensation de bien-être	Excellente	Très bonne	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Très mauvaise
Douleur à la palpation abdominale	Aucune	Légère, localisée	Légère à modérée, diffuse	Sévère, détente		
Consommation d'anti-diarrhéiques	Non	Oui				

1.2 Pathogénèse

La pathogénèse des MICIs reste encore mal connue. Des facteurs environnementaux (p.e. flore intestinale/microbiotome, tabac, antibiotique, anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et immunitaires, des facteurs génétiques de susceptibilité (en particulier de l'immunité innée tel que le gène NOD2 dans la MC, un gène codant pour un récepteur intracellulaire reconnaissant des composants bactériens), ainsi que des altérations de la perméabilité de la barrière épithéliale comprenant les défensines (peptides ayant un effet antibactérien) ont été impliqués dans la pathogénèse de la MC ou de la CU. Ces perturbations de la flore intestinales et des défenses immunitaires ont pour conséquence une dysfonction de la tolérance immunitaire face aux germes et aux antigènes intraluminaux et une stimulation excessive du système immunitaire adaptatif, notamment des lymphocytes Th1, Th2 et Th17.¹ De plus un déficit des cellules immunitaires innées (macrophages, neutrophiles) et/ou de la régulation de la réponse T par les cellules T régulatrices semblent être également impliqués dans la pathogénèse des MICIs.²

1.3 Epidémiologie

Les MICIs sont les maladies inflammatoires chroniques les plus fréquentes après la polyarthrite rhumatoïde. Juillerat et al.³, dans l'étude de cohorte « population based » du Canton de Vaud, a déterminé la prévalence dans la population adulte de la MC à 10,1/10'000 et de la CU à 10,5/10'000. L'extrapolation de ces résultats à l'ensemble du territoire Suisse conduit à une estimation d'environ 12'000 cas de MICIs en Suisse.⁴ L'incidence des MICIs est plus fréquente dans les pays ayant un mode de vie « américano-européen » que dans les autres régions du monde.⁵

En Europe du Nord et Amérique du Nord, l'incidence des MICIs a augmenté jusque dans les années 80 pour ensuite se stabiliser, à l'exception de la population pédiatriques dans laquelle l'incidence continue à augmenter.^{5, 6} Selon l'étude française de Molini F et al 2004 ayant recensé tous les cas de MICIs entre 1988-1993, l'incidence de la MC a augmenté de 23%. L'incidence des MICIs dans les pays du Sud et dans les pays de l'Europe de l'Est est par contre toujours en augmentation.⁷

Bien que les MICIs soient diagnostiqués préférentiellement chez les sujets âgés entre 20 et 40ans, elles peuvent se révéler à tout âge. Environ 10% des patients ont plus de 60 ans au moment du diagnostic⁸, alors que la proportion de patients de plus de 60 ans est d'environ 20% dans la Cohorte vaudoise et va augmenter en raison du vieillissement de la population.³

Plusieurs études ont relevé un deuxième pic d'incidence de la CU entre 60 et 70ans, cette observation restant controversée pour la MC.^{9, 10, 11} Des explications physiopathologiques potentielles se trouvent dans la sénescence du système immunitaire et une altération des fonctions de la barrière de la muqueuse.¹²

1.4 Manifestations cliniques des MICIs chez les patients âgés

Certaines études ont relevé des différences dans la présentation clinique, le site d'atteinte, le phénotype et le comportement de la maladie en fonction de l'âge au moment du diagnostic.^{6, 8, 15}

La MC chez les patients de plus de 65 ans semble se manifester plus fréquemment par des diarrhées (70-79%), des douleurs abdominales (47-82%), un abdomen aigu (31%), la présence de sang dans les selles (36%), une perte de poids (21%-56%), par un état fébrile (16%) et de la fatigue (10.5%).^{8, 13, 14} Les manifestations extra-

digestives telles que les arthralgies et les arthrites (15.7%), la lithiase rénale (10.5%) et l'érythème noueux (5.2%) semblent plus fréquemment rencontrées chez les patients de plus de 65 ans.

L'atteinte colique et le phénotype non sténosant et non pénétrant (« inflammatoire ») sont plus fréquemment rencontrés chez les patients de 40 ans et plus.^{15, 16, 17}

L'atteinte rectale seule (E1) est plus fréquente chez les patients de plus de 60 ans, une pancolite (E3) semblant être moins fréquente dans cette population.¹⁸

Le diagnostic chez les patients âgés peut s'avérer difficile en raison du plus large éventail de diagnostics différentiels pouvant mimer les MICIs ; une diverticulite, une colite ischémique, infectieuse, induite par les AINS ainsi qu'une tumeur étant des maladies plus fréquentes chez les patients âgés. Dans cette population une association entre la MC et la maladie diverticulaire a été documentée, rendant ainsi le diagnostic difficile ; en effet, chez les patients âgés de plus de 60ans atteints d'une MC, un épisode de diverticulite est diagnostiqué dans 18% à 50% des cas^{14, 19, 20}

1.5 Prise en charge des MICIs

1.5.1 Traitements médicaux

La prise en charge thérapeutique de la MC et de la CU diffère. De façon générale on distingue un traitement d'induction lors d'une poussée, visant une rémission clinique et/ou endoscopique, et un traitement d'entretien, visant à prévenir une rechute. Les algorithmes de traitement proposés dans les tableaux ci-dessous résumant les propositions publiées par l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) et l'EPACT (European Panel on the Appropriateness of Crohn's Disease).²¹⁻²³ L'intensité, la fréquence, la localisation des poussées inflammatoires ainsi que la réponse à un traitement antérieur déterminent le choix du traitement. En général, les corticostéroïdes sont efficaces pour induire une rémission d'une poussée mais sont contrindiqués dans le traitement d'entretien en raison de leur inefficacité et des effets secondaires induits. Les immunosuppresseurs (l'azathioprine, le 6-mercaptopurine et le methotrexate) sont indiqués chez les patients cortico-résistants et cortico-dépendants ainsi que dans le traitement de maintien de la rémission. Les anticorps anti-TNF- α sont très efficaces dans le traitement d'induction et peuvent être aussi utilisés comme traitement de maintien à long terme. Dans le traitement la MC il faut relever qu'actuellement les seules indications retenues pour l'utilisation de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) sont le maintien de la rémission postopératoire et la chimio-prévention du cancer colique.

Les traitements d'induction et de maintien de la rémission de la MC sont résumés, en fonction de la sévérité et de la présentation clinique de la maladie, dans les tableaux 5 et 6.

Tableau 5 : Traitements d'induction de la MC

Présentation clinique et sévérité	Options thérapeutiques * PC = de poids corporel ; ** en cas d'atteinte colique	
	Traitements de première ligne	Traitements de seconde ligne
Présentation légère (CDAI 150-220)	-Budésonide p.o. 9mg/j (en particulier si atteinte iléale)	-Prednisone 40-60mg/j p.o. -Sulfasalazine 2 à 4g/j p.o.** -Mésalazine 2 à 4g/j p.o.**
Présentation modérée à sévère (CDAI 221-450)	-Prednisone p.o. 0,8mg/kg PC*	-Infliximab i.v. 5mg/kg PC* à sem 0, 2 et 6 -Adalimumab s.c. 160mg, puis 80mg à sem 2 et 40mg à sem 4 -Certolizumab pegol s.c. 400mg aux semaines 0, 2 et 4
Présentation sévère (CDAI >450)	-Discuter hospitalisation, -Stéroïdes i.v. 0,8mg (équivalent prednisone)/kg PC* -Infliximab i.v. 5mg/kg PC* à semaine 0, 2 et 6 -Adalimumab s.c. 160mg, puis 80mg à sem 2 et 40mg à sem 4 -Certolizumab pegol s.c. 400mg aux semaines 0, 2 et 4	
Maladie cortico-résistante	-Azathioprine (2-2,5mg/kg PC*) -6-MP (1-1,5mg/kg PC*) -Infliximab i.v. 5mg/PC* à sem 0, 2 et 6 -Adalimumab s.c. 160mg, puis 80mg à sem 2 et 40mg à sem 4 -Certolizumab pegol s.c. 400mg à sem 0, 2 et 4	-Méthotrexate 25mg/sem s.c avec acide folique 5mg /sem p.o.
Maladie fistulisante	-Si abcès, en fonction de la taille et de la localisation drainage radiologique ou chirurgical -Metronidazol 500mg p.o 2 à 3x/j et ciprofloxacine 500mg p.o. 2x/j -Infliximab i.v. 5mg/kg PC* à sem 0, 2 et 6 -Azathioprine (2-2,5mg/kg PC*) -6-MP (1-1,5mg/PC*) -Chirurgie (séton, fistulectomie)	-Méthotrexate 25mg/sem s.c avec acide folique 5mg /sem p.o.

Tableau 6 : Traitements de maintien de la MC

Présentation clinique et sévérité	Options thérapeutiques * PC = de poids corporel ; ** en cas d'atteinte colique	
	Traitements de première ligne	Traitements de seconde ligne
Présentation légère à modérée	-Sulfasalazine 2 à 4g/j p.o.* -Mésalazine 2 à 4g/j p.o.*	-Azathioprine (2-2,5mg/kg PC*) -6-MP (1-1,5mg/kg PC*)
Présentation modérée à sévère	-Azathioprine (2-2,5mg/kg PC*) -6-MeP (1-1,5mg/kg PC*) -Infliximab i.v. 5mg/kg PC à sem 0, 2 et 6 -Adalimumab s.c. 160mg, puis 80mg à sem 2 et 40mg à sem 4 -Certolizumab pegol s.c. 400mg à sem 0, 2 et 4	-Méthotrexate 25mg/sem s.c avec acide folique 5mg /sem p.o.

Les traitements d'induction et de maintien de la rémission de la CU sont résumés, en fonction de la sévérité et de l'extension clinique de la maladie, dans les tableaux 7 et 8.

Tableau 7 : Traitements d'induction de la colite ulcéreuse

Sévérité et extension	Options thérapeutiques	
	* PC = de poids corporel	
	Traitements de première ligne	Traitements de seconde ligne
Présentation légère à modérée E1 (rectite) ou E2 (rectosigmoidite)	- <u>Mésalazine</u> topique (suppositoire, mousse, lavement)	- <u>Budesonide</u> topique (lavement ou mousse) - <u>Butyrate</u> lavement
Présentation légère à modérée E2 (colite gauche) – E3 (pancolite)	- <u>Mésalazine</u> p.o. 2 à 4g/j + topique (suppositoire, mousse, lavement) -Prednisone p.o.	-Prednisone p.o. - <u>Infliximab</u> i.v. 5mg/kg PC* à sem 0, 2 et 6
Présentation sévère Toutes extensions	-Prednisone i.v. -si échec <u>Ciclosporine</u> i.v.	- <u>Infliximab</u> i.v. 5mg/kg PC* à sem 0, 2 et 6 -Tacrolimus -Colectomie

Tableau 8 : Traitements de maintien de la CU

Sévérité	Options thérapeutiques	
	* PC = de poids corporel	
	Traitements de première ligne	Traitements alternatifs
Présentation légère à modérée	- <u>Mésalazine</u> p.o. 2 à 4g/j + topique (suppositoire, mousse, lavement)	- <u>Azathioprine</u> (2-2,5mg/kg PC*) - <u>6-Mercaptopurine</u> (1-1,5mg PC*) - <u>Infliximab</u> i.v. 5mg/kg PC* à sem 0, 2 et 6
Présentation sévère	- <u>Azathioprine</u> (2-2,5mg/kg PC*) - <u>6-MP</u> (1-1,5mg/kg PC*) - <u>Infliximab</u> i.v. 5mg/kg PC* à sem 0, 2 et 6	- <u>Méthotrexate</u> 25mg/sem s.c avec acide folique 5mg /sem p.o.

1.5.1.1 Spécificités liées à la personne âgée.

Il n'y a pas d'étude solide publiée (prospective, placebo contrôlée et en double aveugle) effectuée chez les personnes de plus de 65 ans, ces personnes sont de plus pratiquement toujours exclues des études. En général le traitement des MICIs de la personne âgée est similaire à celui décrit ci-dessus. Cependant, dans cette population, il est très important de prendre en compte les fréquentes comorbidités présentes afin d'évaluer le risque/bénéfice global d'un traitement.

Des altérations pharmacologiques dues à l'âge peuvent engendrer des complications et des risques supplémentaires, une diminution du métabolisme hépatique ou une fonction rénale altérée pouvant, par exemple, engendrer des taux toxiques et des effets secondaires. De plus, il est également fréquent de trouver

une polymédication dans la population des patients âgés, augmentant ainsi les risques d'interactions médicamenteuses et par conséquent des complications iatrogènes. Certaines études mentionnent des effets indésirables deux fois plus fréquents après 65 ans.^{24, 25} Pour les immunomodulateurs tels que l'azathioprine, le 6-MP et le méthotrexate, il est parfois recommandé de prescrire un dosage réduit de 1 à 1.5mg/kg de poids corporel bien qu'aucune étude spécifique n'ait été publiée.²⁶ Il est par conséquent indispensable d'adapter pour chaque patient les modalités thérapeutiques et d'évaluer le rapport risque/bénéfice en tenant compte de la présence éventuelle de comorbidités cardiovasculaires, rénales, infectieuses (p.e ancienne TB) et ostéo-articulaire (ostéoporose) avant toute prescription médicamenteuse et chaque prescription doit être régulièrement réévaluée.

L'efficacité et la sécurité d'utilisation de la mésalazine, des corticostéroïdes, des traitements immunomodulateurs (azathioprine, 6-MP, méthotrexate) semblent similaires chez les patients de plus de 60 ans par rapport aux patients plus jeunes.^{8, 21, 22, 26, 27} Ces observations ont aussi pu être observées lors de l'utilisation des anticorps anti-TNF-alpha.²⁸ Néanmoins, il existe des données montrant des effets secondaires des anticorps anti-TNF-alpha plus fréquents chez les patients plus âgés.²⁹ Par exemple, il ressort d'une étude rétrospective menée à Stockholm, qui s'est intéressée à l'utilisation de l'infliximab chez 217 patients atteints de MICI, dont l'âge moyen était de 37.6 ans, que la moyenne d'âge des patients manifestant des effets secondaires sérieux tels que lymphomes et infections opportunistes, était de 62 ans.³⁰ Des études sur l'utilisation d'anticorps anti-TNF alpha chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde n'ont a contrario montré aucune différence de tolérance et de sécurité entre les patients jeunes ou âgés.^{28, 29}

Chez les patients atteints de MICI, les risques infectieux augmentent cependant clairement en cas de thérapies combinées de stéroïdes, immunomodulateurs et anti-TNA-alpha, l'utilisation de corticostéroïdes étant particulièrement délétère.^{22, 31}

1.5.2 Traitements chirurgicaux

La chirurgie a sa place comme traitement autant dans la MC que la CU. Une opération chirurgicale est en effet nécessaire chez 50% des patients atteints de MC dans les 10 ans suivant le diagnostic et le risque de récurrence postopératoire est de 44-55% après 10 ans.³² Les opérations les plus fréquentes sont la résection iléo-caecale, la stricturoplastie en cas de sténose, la mise en place de séton et la fistulectomie dans le cadre de fistules et d'abcès.

Dans la CU une coloprotectomie est nécessaire dans 10 à 30% des cas, en particulier lors de colite fulminante ou de mégacôlon toxique, parfois lors de la première présentation de la maladie, ou plus tard en cas de développement d'une néoplasie.³³

1.5.2.1 Spécificités liées à la personne âgée.

Dans la CU, un âge supérieur à 50 ans au moment du diagnostic a été associé à une réduction du risque de colectomie dans l'étude de Lakatos et al 2011⁶, alors que dans la MC, selon les études de Heresbach D et al 2004¹⁵, et la même étude de Lakatos et al 2011⁶, la proportion de personne de plus de 60 ans ayant eu un traitement chirurgical est similaire à celui des patients plus jeunes. Le recours à la chirurgie semble moins fréquente chez les patients diagnostiqués après 40 ans avec une MC ayant une atteinte colique (L2)32 et le taux de récurrence post-chirurgical dans la MC semble plus faible chez les patients de plus de 40 ans³⁴. La principale indication nécessitant une intervention chirurgicale chez les patients de plus de 60 ans, d'après une petite étude de Triantafillidis and al 2000³⁴, est l'abdomen aigu (55% vs à 12% chez les patients de moins de 60 ans).

Dans le cas d'une CU, la coloproctomie totale avec anastomose iléo-anale et construction d'un réservoir iléal est la technique chirurgicale de choix.^{1,35} L'anastomose iléo-anale n'est cependant pas recommandée chez les patients âgés car le risque d'incontinence augmente sensiblement avec l'âge.²⁷ Les résultats fonctionnels et la qualité de vie d'une anastomose iléoanale avec construction d'un réservoir iléal chez les patients de plus de 65 ans se sont révélés légèrement moins bons, mais pas de façon significative dans une étude ne comprenant que 42 patients de plus de 65 ans : 89% des patients étaient satisfaits d'avoir été opérés et 96% des patients recommanderaient cette opération à un tiers.³⁴

2 BUTS & OBJECTIFS

Cette étude a pour but de décrire et de comparer les caractéristiques cliniques, phénotypiques et thérapeutiques des patients atteints d'une MC ou d'une CU âgés de plus de 60 ans et/ou diagnostiqués après 60 ans, inclus dans la SWISSIBD cohort study (SIBDCS).

3 MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude transversale qui se base sur les données rétrospectives collectées à l'inclusion des patients dans la SIBDCS, au 31 décembre 2010.

3.1 La SwissIBD Cohort (SIBDCS)

La SIBDCS n'est pas une étude basée sur la population. Au 3^{ième} trimestre 2010, elle comptait 2200 patients, avec des patients provenant aussi bien de cabinets privés, que dans des centres hospitaliers secondaires (hôpitaux cantonaux) ou tertiaires (hôpitaux ou polycliniques universitaires) de gastro-entérologie. Le financement est assuré par le Fond National Suisse pour la recherche scientifique (FNS).

Les objectifs principaux de la SIBDCS sont :

- d'obtenir des informations épidémiologiques et concernant les facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques ;
- d'investiguer les facteurs associés avec une évolution favorable ou non de la maladie ;
- d'évaluer l'adéquation des thérapies prescrites et d'élaborer des stratégies permettant une meilleure prise en charge clinique,
- d'analyser l'impact psycho-social et économique de ces maladies ;
- de servir de plateforme de recherche en constituant une base de données et une biobanque (sang et biopsies) à disposition pour des collaborations nationales ou internationales de recherche.

3.2 Critères d'inclusion, recueil des données cliniques et des biosamples

Seulement les patients de plus de 16 ans (= cohorte « adulte ») dont le diagnostic de MC ou de CU a été posé au moins depuis 4 mois ou qui ont présenté une récurrence symptomatique peuvent être inclus dans la cohorte.

Après l'obtention du consentement écrit du patient, les données sont récoltées à l'aide d'un « questionnaire d'enrôlement médecin » rempli lors de la première visite médicale, et d'un « questionnaire d'enrôlement patient », adressé directement au patient et rempli par le patient. Les données sont doublement anonymisées et regroupées dans une base de données centralisée à l'Institut Universitaire de Médecine Sociale et Préventive (IUMSP) à Lausanne. La banque d'échantillons de sang et de biopsies du colon (dans du RNA later) est située à l'institut de pathologie de l'Inselspital à Berne.

Les données cliniques suivantes ont été extraites des bases de données du « questionnaire médecin » et utilisées pour cette étude :

- **données générales** : genre, âge, âge au diagnostic.
- **données spécifiques concernant la maladie** : diagnostic, localisation de l'atteinte, phénotype selon la classification de Montréal, la présence de fistules ainsi que d'abcès, la localisation de l'atteinte, la présence de manifestations extra-intestinales telles qu'arthralgies/artrites, atteinte oculaire (iridocyclite, uvéite), atteinte cutanée (érythème noueux, pyoderma gangrenosum), aphtes buccaux.
- **la consommation de tabac** au diagnostic et au moment de l'inclusion dans la SIBDCS,
- **l'anamnèse familiale** : présence d'une MC ou d'une CU chez un frère, une sœur, le père ou la mère (1^{er} degré de parenté).
- **données concernant les traitements** : les traitements médicamenteux passés et au moment de l'inclusion, les traitements complémentaires à l'inclusion (vitamine B12, vitamine D, calcium, pro-biotiques), l'utilisation d'AINS avant le diagnostic et à l'inclusion, les complications liées aux traitements (intolérance: nausée, vomissement, céphalée, myalgie ; hépatopathie; pancréatite ; infections et allergies) ainsi que le recours à la chirurgie.
- le nombre d'hospitalisations.

3.3 Analyses statistiques

Dans un premier temps, les données des patients âgés de plus de 60 ans ($A \geq 60$) ont été comparées à celles des patients âgés de moins de 60ans ($A < 60$). Dans un deuxième temps les données des patients qui ont été diagnostiqués à 60 ans ou plus ($D \geq 60$) ont été comparées avec les données des patients diagnostiqués à moins de 60 ans ($D < 60$).

Les analyses statistiques ont été effectuées au moyen du Logiciel STATA version 12.1 (StataCorp, College Station, Texas, USA). Pour les variables continues, nous avons dans un premier temps tracé des QQ-plots afin de déterminer si elles provenaient d'une loi normale. Si tel était le cas, les données sont présentées par leur moyenne +/- leur écart-type (SD), et nous avons utilisé des t-tests afin de détecter une différence de moyennes. Si les données ne provenaient pas d'une loi normale, elles sont présentées par leur médiane et leur distance inter-quartile (DIQ), et nous avons utilisé le test non paramétrique de Mann-Whitney afin de détecter une différence de médianes. Pour les variables catégorielles, elles sont présentées sous la forme d'effectifs et de fréquences et nous avons utilisé le test du Chi-carré afin de détecter une différence. Lorsque les effectifs n'étaient pas suffisants, nous avons utilisé le test exact de Fisher. Une P-valeur inférieure à 0.05 est considérée comme statistiquement significative.

4 RESULTATS

4.1 Description de la population

Mille huit cent dix-huit patients âgés de 16 à 88 ans ont été inclus dont 758 souffraient d'une CU et 1060 d'une MC. Dans la MC la proportion de femme était de 53% et l'âge moyen au moment du diagnostic était de 40ans +/-15. Dans la population de CU la proportion de femme était de 47%, et l'âge moyen au moment du diagnostic de 43 +/- 14.

Cent cinquante-six patients (8.6%) avec MC et 110 patients (6.1%) avec CU étaient âgés de 60ans ou plus ($A \geq 60$ ans). Le diagnostic a été posé à 60 ans ou plus ($D \geq 60$ ans) chez 50 patients (2.8%) avec MC et 43 (2.4%) avec CU. L'âge moyen dans cette population $A \geq 60$ ans était de 66 (+/- 6) et la durée moyenne de la maladie de 16.6 (+/-13.8) pour la MC ; respectivement de 69 (+/- 7) et 14.1 (+/- 12.8) pour la CU. Toutes les données concernant la localisation, le phénotype, la présence ou non d'une anamnèse familiale de MICI, le tabagisme, les manifestations extra-intestinales, la présence de dysplasie ou de tumeur, le nombre d'hospitalisation en relation avec la maladie et la prise d'AINS sont résumées dans le tableau 9 (MC) et le tableau 10 (CU). Les sommes ne correspondent pas toujours au nombre total de patients $A \geq 60$ ans, $A < 60$ ans, $D \geq 60$ ans et $D < 60$ ans avec MC et CU en raison de valeurs manquantes dans la base de données.

4.1.1 Patients diagnostiqués à partir de 60 ans et plus ($D \geq 60$ ans).

Cinquante (2.8%) patients avec la MC (femme/homme : 42%/58%) et 43 (2.4%) (femme/homme : 51.2%/48.8 %) patients avec CU ont été diagnostiqués à ≥ 60 ans ($D \geq 60$ ans). Dans ce sous-groupe, les diagnostics de CU et de MC les plus tardifs ont été posés tous deux à 82 ans. Toutes les données concernant la localisation, le phénotype, la présence ou non d'une anamnèse familiale de MICIs, le tabagisme, les manifestations extra-intestinales, la présence de dysplasie ou de tumeur, le nombre d'hospitalisation en relation avec la maladie et la prise d'AINS sont résumées dans le tableau 9 (MC) et le tableau 10 (CU).

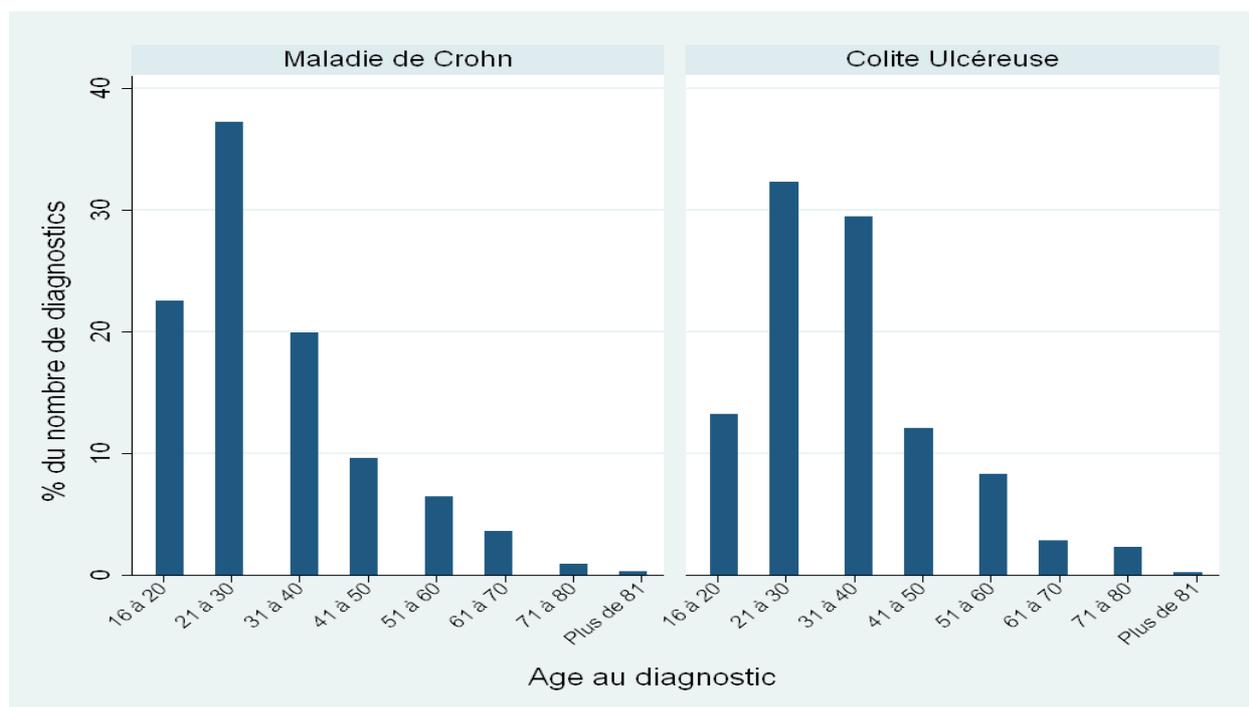
Tableau 9 : Données cliniques pour la Maladie de Crohn

Maladie de Crohn		A<60ans n = 904 85.3%	A≥60ans n = 156 14.7%	P	D<60ans n = 1010 95.3%	D≥60ans n = 50 4.7%	P
Femme/homme en %		53.8/46.2	45.5/54.5	0.055	53.1/46.9	42.0/58.0	0.124
Age au diagnostic (+/- SD)		26.5 (9.8)	50.1 (15.7)	-	28.1 (11.2)	66.5 (5.6)	-
Durée de MC (années +/- SD) (médiane, DIQ)		10.1 (8.6) 8, 3-16	16.6 (13.8) (12, 4-29)	-	11.4 (9.9) (9, 3-17)	4.2 (4.2) (3, 1-7)	<0.001
Localisation : n (%)	L1	240 (27.2)	45 (33.1)	0.055	267(27.1)	18(37.5)	0.005
	L2	267 (30.2)	39 (28.4)		297(30.2)	19(39.6)	
	L3	328 (37.1)	42 (30.4)		363(36.9)	7(14.6)	
	L4	10(1.1)	0 (0.0)		10(1.0)	0(0.0)	
	L1+L4	10(1.1)	6(4.1)		13(1.3)	3(6.3)	
	L2+L4	11(1.2)	3(2.0)		13(1.3)	1(2.1)	
	L3+L4	18(2.1)	3(2.0)		21(2.2)	0(0.0)	
Phénotype : n (%) -atteintes périnéales	B1	422(46.7)	77(49.4)	0.474	466(46.1)	33(66.0)	0.004
	B2	177(19.6)	34(21.8)		203(20.1)	8(16.0)	
	B3	305(33.7)	45(28.9)		341(33.8)	9(18.0)	
	p	267(29.5)	27(17.3)		289(28.6)	5(10.0)	
Anamnèse familiale de MICI		128(15.2)	16(11.3)	0.187	140(14.9)	4(8.3)	0.207
Tabagisme : n (%) - au moment du Dg - à l'inclusion		326(43.6)	55(42.0)	0.724	370(44.3)	11(25.6)	0.016
		331(37.4)	33(22.2)	<0.001	356(36.0)	9(18.8)	0.015
Manifestation extra-intestinales (toutes confondues)		384(42.5)	72(46.2)	0.392	436(43.2)	20(40)	0.659
Manifestations extra-intestinales : n (%) - arthralgie/arthrite - atteinte cutanée - atteinte oculaire		301(33.3)	62(39.7)	0.117	345(34.2)	18(36.0)	0.789
		59(6.5)	5(3.2)	0.108	62(6.1)	2(4.0)	0.535
		59(6.5)	9(5.8)	0.721	66(6.5)	2(4.0)	0.475
Dysplasie + tumeur : n		2+1=3 (0.33)	3+3=6 (3.9)	<0.001	4+4=8 (0.5)	1+0= 1 (2.0)	0.354
Hospitalisation : n (%) (en relation avec la MC ou CU durant les 12 mois précédents)		203(22.5)	33(21.2)	0.718	223(22.1)	13(26.0)	0.515
Prise d'AINS : n (%) - aux 1 ^{ers} symptômes - à l'inclusion		110(15.0)	16(13.2)	0.620	118(14.5)	8(19.5)	0.373
		52(6.1)	10(6.6)	0.828	61(6.4)	1(2.0)	0.217

Tableau 10 : Données cliniques pour la Colite Ulcéreuse

Colite Ulcéreuse		A<60ans N= 648 85.5%	A≥60ans N=110 14.5%	P	D<60ans N= 714 94.3%	D≥60ans N= 43 5.7%	P
Femme/homme en %		47.7/52.3	40.9/59.1	0.188	46.4/53.6	51.2/48.8	0.540
Age au moment du diagnostic (+/- SD)	ans	30.2(10.0)	53.7(15.0)		31.5(10.9)	67.9(6.8)	
Durée de CU (années +/- SD) (médiane, DIQ)		8.3(7.4) 6(2-13)	14.1(12.8) 9(3-23)		9.5(8.7) 7(2-14)	3.2(2.8) 2(1-5)	<0.00 1
Localisation : n (%)	E1 E2 E3	91(14.4) 259(40.9) 283(44.7)	15(14.2) 59(55.7) 32(30.2)	0.011	101(14.5) 294(42.2) 301(43.3)	5(11.9) 23(54.8) 14(33.3)	0.280
Anamnèse familiale de MICI		74(12.4)	6(6.3)	0.082	80(12.2)	0(0.0)	0.016
Tabagisme : n(%) -au moment du Dg -à l'inclusion		102(17.7) 80(12.7)	15(15.6) 5(4.6)	0.613 0.015	113(17.9) 83(11.9)	4(10.8) 2(4.7)	0.273 0.147
Manifestation extra-Intestinales (toutes confondues)		196(30.3)	31(28.2)	0.662	218(30.5)	8(18.6)	0.097
Manifestation Extra Intestinales : n (%)							
Arthralgie/arthritis		135(20.8)	25(22.7)	0.653	152(21.3)	7(16.3)	0.434
Atteinte cutanée*		26(4.0)	5(4.6)	0.794	30(4.2)	1(2.3)	0.547
Atteinte oculaire		25(3.9)	3(2.7)	0.561	28(3.92)	0(0.0)	0.397
Dysplasie + tumeur : n		7+4= 11(1.7)	1+ 2=3(2.7)	0.458	8+5=13(1.8)	0+1=1(2.3)	0.811
Hospitalisation : n (en relations avec la MC ou CU durant les 12 mois précédents)		136(21.0)	15(13.6)	0.074	139(19.5)	12(27.9)	0.179
Prise AINS : n (%)							
-au diagnostic		62(10.8)	10(12.4)	0.681	68 (10.9)	4(12.9)	0.732
- à l'inclusion		21(3.4)	9(8.7)	0.111	28(4.1)	2(5.0)	0.777

Graphique 1 : Âge au moment du diagnostic



4.1.2 Localisation et phénotype.

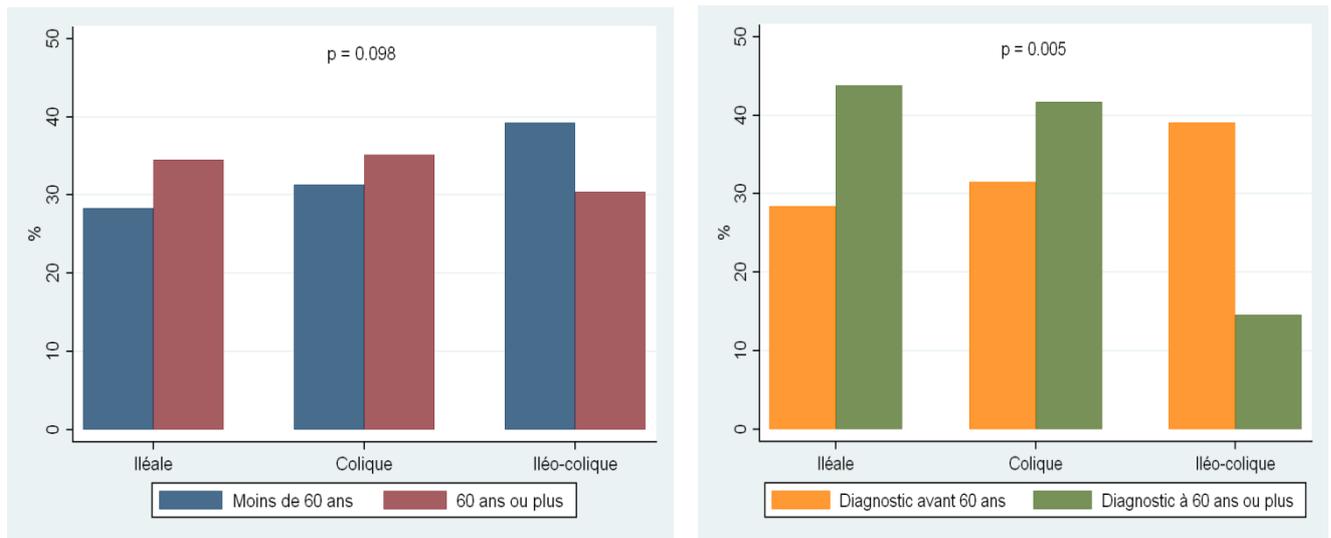
4.1.2.1 Maladie de Crohn (Tableau 9)

Chez les sujets âgés de 60ans ou plus ($A \geq 60$ ans), 45 (33.1%) se sont présentés avec une atteinte l'iléon terminal (L1), 42 (30.4%) avec une atteinte iléo-colique (L3) et 39 (28.4%) avec une atteinte colique (L2). La différence avec les patients $A < 60$ n'est statistiquement pas significative. L'atteinte colique (L2) est la localisation la plus souvent rencontrée chez les sujets du groupe $D \geq 60$ ans : 39.6% vs. 30.2% pour le groupe $D < 60$ ($p=0.005$). Le graphique 2 illustre la localisation de la MC dans les différents groupes de patients analysés.

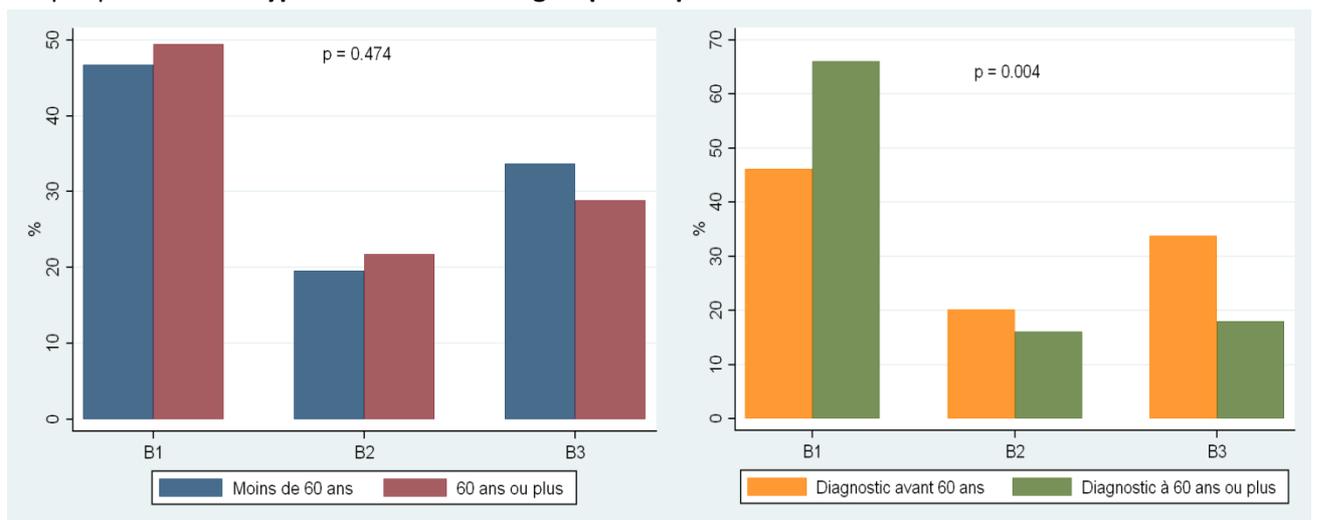
Les atteintes ano-périnéales (fissures, fistule et abcès périnéales) sont significativement plus fréquentes dans le groupe $D < 60$ (28.6 vs. 10% pour $D \geq 60$ ans $p=0.019$).

Le phénotype inflammatoire B1 (non sténosant/non pénétrant) est le plus fréquent 49.4% et 46.7% respectivement pour $A \geq 60$ ans et $A < 60$ ($p : ns$) et 66% vs. 46.1% pour les groupes $D \geq 60$ ans et $D < 60$ ($p=0.004$). Le graphique 3 illustre le phénotype de la MC dans les différents groupes de patients.

Graphique 2 : Localisation de la MC chez les groupes de patients A<60 vs A≥60 et D<60 vs D≥60



Graphique 3 : Phénotype de la MC chez les groupes de patients A<60 vs A≥60 et D<60 vs D≥60

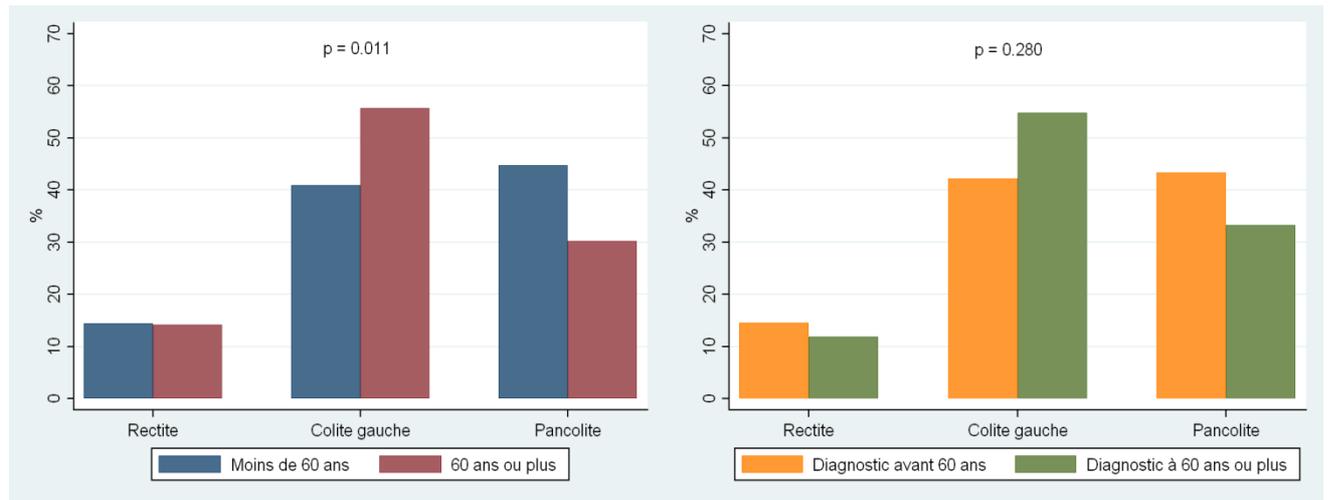


4.1.2.2 Colite ulcéreuse (Tableau 10)

L'atteinte colique gauche (E2) est significativement plus fréquente dans la population $A \geq 60$: 55.7 vs 40.90% par rapport à la population $A < 60$ ($p=0.01$) et l'atteinte pancolique (E3) est significativement moins fréquente chez dans la population $A \geq 60$: 30.2% vs 44.7% par rapport à la population $A < 60$ ($p=0.01$). L'atteinte limitée au rectum (E1) est la moins fréquente dans tous les groupes d'âge analysés.

Le graphique 4 illustre la localisation de la CU dans les différents groupes de patients.

Graphique 4 : Localisation de la CU chez les groupes de patients $A < 60$ vs $A \geq 60$ et $D < 60$ vs $D \geq 60$



4.1.3 Manifestations extra-intestinales

La fréquence des manifestations extra-intestinales observées est similaire dans les groupes d'âges $A < 60$ et $A \geq 60$ aussi bien dans la MC que dans la CU : 42.5% vs 46.2% pour la MC, 30.3% et 28.2% pour la CU.

Les patients atteints de MC ont donc plus fréquemment des atteintes extra-intestinales par rapport à la CU ($p=ns$).

Les arthralgies et/ou arthrites sont de loin les manifestations extra-intestinales les plus fréquentes (Tableau 9 et 10).

4.1.4 Dysplasie et tumeurs

Les nombres de dysplasies et tumeurs rapportés à l'inclusion des patients dans la SIBDCS étaient faibles, mais proportionnellement plus fréquents dans le groupe $A \geq 60$ aussi bien pour la MC ($3/904 = 0,33\%$ vs. $6/156 = 3,8\%$; $p < 0.001$) avec une différence significative, que pour la CU ($11/648 = 1,7\%$ vs. $3/110 = 2,7\%$; $p = 0.458$), sans que la différence soit significative.

4.1.5 Anamnèse familiale de MICIs

Les patients D \geq 60ans avec la MC ont dans 8.3% une anamnèse familiale positive de MICIs contre 14.9% chez les patients D $<$ 60ans (p=ns). Pour la CU, aucun patient diagnostiqué après 60ans ont une anamnèse familiale positive de MICIs , tandis que chez les patients D $<$ 60ans, 12% (p=0.016) ont une anamnèse familiale positive.

4.1.6 Tabagisme

Au moment du diagnostic de la MC, le tabagisme actif est moins fréquent dans le groupe D \geq 60ans : 25.6% vs 44.3% pour D $<$ 60ans, p = 0.016. En ce qui concerne la consommation de tabac au moment de l'inclusion dans l'étude, la proportion observée de fumeurs souffrant de MC est moins élevée dans le groupes A \geq 60 par rapport à A $<$ 60 : 22.2% vs. 37.4%, p < 0.001. La proportion de fumeur est moins fréquente dans la CU aussi bien au moment du diagnostic qu'au moment de l'inclusion dans la SIBCS. Pour la CU la proportion des patients A $<$ 60 qui fume est aussi significativement plus importante par rapport aux patients de plus de 60ans (12.7% vs. 4.6%, p =0.015).

4.1.7 Consommation d'AINS

Il n'y a pas de différence significative dans les différents groupes d'âges analysés, aussi bien pour la MC que pour la CU. Cependant les patients prennent moins fréquemment des AINS au moment de l'inclusion dans la SIBCS qu'au moment des premiers symptômes précédant la pose du diagnostic (Tableau 9 et 10).

4.1.8 Hospitalisation

Il n'y a pas de différence significative concernant les hospitalisations, en rapport avec la MC ou la CU, dans les 12 mois précédant l'inclusion dans la SIBCS, pour les différents groupes d'âges analysés, aussi bien pour la MC que pour la CU. Environ un cinquième des patients a été hospitalisé dans l'année précédant leur inclusion dans la SIBCS : 21.2 (A \geq 60ans) vs. 22.5% (A $<$ 60ans) et 26 (D \geq 60ans) vs. 22.1% (D $<$ 60ans) pour la MC ainsi que 13.6 vs. 21% et 27.9 vs. 19.5% respectivement pour la CU.

4.1.9 Traitements médicamenteux

Tableau 11 et 12 : Traitements médicamenteux de la MC dans les groupes de patients A<60 vs A≥60ans et D<60 vs D≥60ans à l'inclusion dans la SIBDCS

Tableau 11 :

Traitements	A<60ans n= 904	A≥60ans n= 156	P	D<60ans n= 1010	D≥60ans n=50	P
5-ASA Oral : n (%)	145(16.0)	26(16.7)	0.844	160(15.8)	11(22.0)	0.248
5-ASA Topique : n(%)	10(1.1)	2(1.3)	0.848	11(1.1)	1(2.0)	0.442
Budésouide Oral : n (%)	93(10.3)	11(7.1)	0.210	98(9.7)	6(12)	0.594
Stéroïdes systhémiques : n (%)	161(17.8)	23(14.7)	0.350	171(16.9)	13(26.0)	0.098
Immunomodulateurs : n(%)	469(51.9)	72(46.2)	0.186	519(51.4)	22(44.0)	0.308
Anti-TNF α : n(%)	261(28.9)	19(12.2)	<0.001	274(27.1)	6(12.0)	0.018
Aucun traitement	94(10.4)	29(18.6)	0.003	116(11.5)	7(14.0)	0.590

Tableau 12 :

Associations Médicamenteuses	A<60ans n= 904	A≥60ans n= 156	P	D<60ans n= 1010	D≥60ans n= 50	p
Anti-TNF α + Immuno : n (%)	86(9.5)	7(4.5)	0.040	92(9.1)	1(2.0)	0.118
Stéroïde syst + Immuno : n(%)	86(9.5)	11(7.1)	0.325	91(9.0)	6(12.0)	0.474

Tableau 13 et 14 : Traitements médicamenteux de la UC dans les groupes de patients A<60 vs A≥60ans et D<60 vs D≥60ans à l'inclusion dans la SIBDCS

Tableau 13 :

Traitements	A<60ans n=648	A≥60ans n= 110	P	D<60ans n=714	D≥60ans n=43	P
5-ASA Oral : n (%)	356(54.9)	62(56.4)	0.781	391(54.8)	27(62.8)	0.304
5-ASA Topique : n(%)	147(22.7)	16(14.6)	0.055	160(22.4)	3(7.0)	0.017
Budésouide Oral : n (%)	25(3.9)	4(3.6)	0.911	27(3.8)	2(4.7)	0.773
Stéroïdes systhémiques : n (%)	174(26.9)	20(18.2)	0.054	187(26.2)	7(16.3)	0.148
Immunomodulateurs : n(%)	224(34.6)	29(26.4)	0.092	241(33.8)	12(27.9)	0.430
Anti-TNF α : n(%)	50(7.7)	7(6.4)	0.619	52(7.3)	5(11.6)	0.294
Aucun traitement	57(8.8)	14(12.7)	0.191	64(8.7)	6(14.0)	0.273

Tableau 14 :

Associations Médicamenteuses	A<60ans n= 648	A≥60ans n= 110	P	D<60ans n=713	D≥60ans n=45	P
Anti-TNF α + Immuno : n (%)	16(2.5)	2(1.8)	0.678	17(2.4)	1(2.3)	0.982
Stéroïde syst + Immuno : n(%)	85(13.1)	8(7.3)	0.084	89(12.5)	4(9.3)	0.540

En général, l'analyse des traitements médicamenteux par 5-ASA oral, 5-ASA topique, budésonide oral, corticostéroïdes, immunomodulateurs (Azathioprine, 6-Mercaptopurine, Méthotrexate,) montre que la prise en charge médicamenteuse est similaire dans les différents groupes d'âges analysés aussi bien pour la CU et la MC (tableau 11-14).

Dans le groupe des patients $D \geq 60$, 14% des patients avec MC et 14% des patients avec CU ne prennent aucun des traitements cités ci-dessus (5-ASA, budésonide, stéroïdes systémiques, immunomodulateurs, anticorps anti-TNF- α) au moment de leur inclusion. La proportion de patients avec MC ne prenant aucun traitement, au moment de l'inclusion, est significativement plus importante dans le groupe ($A \geq 60$ ans) que dans le groupe ($A < 60$ ans) : 18.6% vs 10.4% ($p = 0.003$)

La prescription d'agents anti-TNF- α est cependant significativement moins fréquente dans le groupe $A \geq 60$ ans par rapport à $A < 60$ ans (28.9 vs. 12.2%; $p < 0.001$) et $D < 60$ ans par rapport à $D \geq 60$ ans (27.1 vs. 12.0% ; $p = 0.018$ pour la MC.

La thérapie combinée d'un IM avec un anticorps anti-TNF- α n'est pas fréquente, aussi bien dans la MC : 4.5% ($A \geq 60$ ans) vs 9.5% ($A < 60$ ans), $p = 0.04$; que dans la CU : 2.5% ($A \geq 60$ ans) vs 2% ($A < 60$ ans) $p = 0.67$).

La prescription de 5-ASA par voie d'administration orale est plus fréquente que la prescription sous forme topique dans chacun des groupes ($p = ns$). La prescription de 5-ASA topique est significativement moins fréquente dans le groupe de patient $D \geq 60$ ans avec CU par rapport au groupe $D < 60$ ans : 7.0 vs. 22.4% ; $p = 0.017$

La prise concomitante d'IM et de corticoïdes systémiques concerne pour la MC 9.5 et 7.1% des patients $A < 60$ ans et $A \geq 60$ ans, ainsi que 9 et 12% respectivement pour les groupes $D < 60$ ans et $D \geq 60$ ans. Pour la CU, la prise concomitante d'IM et de corticoïdes systémiques implique 13.1% des patients $A < 60$ ans et 7.3% des $A \geq 60$ ans, et 12.5 vs. 9.3% respectivement des patients $D < 60$ ans vs. $D \geq 60$ ans. Il n'y a pas de différence significative dans ces sous-groupes.

Les données spécifiques concernant le dosage médicamenteux des agents anti-TNF- α , de l'azathioprine, de 6-MP et du methotrexate n'ont pas pu être analysées car les données récoltées dans le questionnaire étaient de mauvaises qualités.

4.1.10 Effets secondaires ayant provoqué l'arrêt de l'azathioprine

Les effets secondaires ayant provoqué l'arrêt de l'azathioprine (chez les patients ayant été traités dans le passé et qui ne le prenaient plus au moment de l'inclusion dans la SIBCS) sont les suivants : 282 patients (51.8%) $D < 60$ et 16 patients (64%) $D \geq 60$ ans, et sont détaillés dans le tableau 11. Il n'y a pas de différence significative entre la population de moins de 60 ans et la population de plus de 60 ans quant aux nombres et au type d'effets secondaires sauf pour ce qui concerne le nombre de lymphome ; 1/282 dans le groupe $D < 60$ et 1/16 dans le groupe $D \geq 60$ ans ($p = 0.005$).

Tableau 15 : Effets secondaires ayant provoqué l'arrêt de l'azathioprine chez A<60ans vs A≥60ans avec MC et CU

Maladie de Crohn Et Colite Ulcéreuse	A<60ans n= 496 n(%)	A≥60ans n= 73 n(%)	P	D<60ans n= 544	D≥60ans n=25	P
Total	251(50.6)	47(64.4)	0.027	282(51.8)	16(64)	0.233
Intolérance, syndrome grippal, nausée, vomissement, céphalée, myalgie.	39(15.5)	9(19.1)	0.536	46(16.3)	2(12.5)	0.686
Hépatopathie	17(6.8)	4(9.3)	0.669	17(6.0)	4(25.0)	0.003
Pancréatite	44(17.5)	7(16.3)	0.659	48(17.0)	3(18.8)	0.858
Infection, allergie	14(5.6)	1(2.3)	0.32	15(5.3)	0(0)	0.344
Lymphome	1(0.4)	1(2.3)	0.182	1(0.4)	1(6.3)	0.005
Non documenté	251(50.6)	23(30)		143(50.7)	7(43.8)	

4.1.11 Traitements complémentaires

La prise de Vitamine D, de vitamine B12, de calcium et de probiotiques à l'inclusion dans la SIBDCS est légèrement plus élevée chez les patients D≥60ans que chez les patients D<60ans atteints de MC et CU avec une différence significative pour la prescription de vitamine D et B12 et de calcium.

Tableau 16 : Traitements complémentaires chez les patients D<60ans vs D≥60ans et A<60ans vs A≥60ans avec MC et CU

Traitements complémentaires	D<60ans n = 1723 n (%)	D≥60ans n= 93 n (%)	P	A<60ans n (%) n = 1551	A≥60ans n (%) n = 266	P
Vitamine D	336(21.2)	25(26.9)	0.197	316(20.4)	76(28.6)	0.003
Vitamine B12	257(14.9)	16(17.2)	0.548	221(14.3)	52(19.6)	0.025
Calcium	443(28.6)	32(34.4)	0.230	427(27.5)	99(37.2)	0.001
Probiotiques	65(3.8)	3 (3.2)	0.078	62(4.0)	6(2.3)	0.167

4.1.12 Recours à la chirurgie

Pour la MC, 50.6% des patients A \geq 60ans ont eu recours à une chirurgie, ce taux étant significativement plus élevé que chez les patients A<60ans. Par contre pour les patients D \geq 60ans ce taux est significativement moins important que pour D < 60ans ($p = 0.007$).

Les interventions chirurgicales liées aux abcès, fissures et fistules sont aussi moins élevées chez les patients âgés atteints de la MC, avec une différence significative pour le groupe D<60ans vs D \geq 60ans ; 21.9 vs 10.0% ($p = 0.045$) (tableau 18).

Dans notre étude, les résultats obtenus concernent l'ensemble des types de chirurgie. Ils n'ont pas été analysés spécifiquement.

Tableau 17 : Pourcentage d'interventions chirurgicales effectuées dans les différents groupes d'âges analysés pour la MC.

	A<60ans n (%) n = 904	A \geq 60ans n (%) n = 156	P	D<60ans n (%) n = 1010	D \geq 60ans n (%) n = 50	P
Chirurgie Intestinale	326(36.1)	79(50.6)	0.001	395(39.1)	10(20.0)	0.007
Chirurgie relative à fistule ou abcès	199(22.0)	27(17.3)	0.185	221(21.9)	5(10.0)	0.045

Tableau 18 : Pourcentage d'interventions chirurgicales effectuées dans les différents groupes d'âges analysés pour la colite ulcéreuse.

	A<60ans n (%) n = 648	A \geq 60ans n (%) n = 110	P	D<60ans n (%) n = 714	D \geq 60ans : n (%) n = 43	P
Chirurgie Intestinale	39(6.9)	10(9.1)	0.226	46(6.4)	3(7.0)	0.890
Chirurgie relative à fistule ou abcès	10(1.5)	4(3.6)	0.132	12(1.7)	2(4.7)	0.160

5 DISCUSSION

5.1 Résultats principaux

Plusieurs études épidémiologiques mentionnent que les hommes, quel que soit leur âge, s'avèrent plus fréquemment atteints d'une CU que les femmes, et même que la maladie affecterait 3 fois plus d'hommes que de femmes à partir d'un âge supérieur à 65 ans.³⁶ L'analyse des patients inclus dans la SIBCS est consistante avec la littérature pour la proportion d'hommes A \geq 60ans atteints de CU : 59.1 vs. 52% pour A $<$ 60ans ; mais pas pour D \geq 60ans (48.8%).

Au contraire, en ce qui concerne la MC, la plupart des études mentionnent que les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes, en particulier dans la population de plus de 65 ans.^{18, 19, 37} La proportion dans la SIBDCS de femmes A $<$ 60ans ou D $<$ 60 est plus importante, conformément à la littérature, mais pas chez A \geq 60ans (45.5%) ou D \geq 60ans (42%).

Il est important de préciser que la SIBDCS n'est pas « population based », un biais de sélection est par conséquent possible et la prévalence ne peut donc pas être calculée.

Cette étude de la SIBDCS montre que, pour la MC, les patients D \geq 60ans ont une atteinte limitée seulement au colon (L 2) (39.6%) dans une proportion significativement plus élevée que ceux D $<$ 60ans, en adéquation avec d'autres études publiées qui ont montré que l'atteinte purement colique (L 2) était plus fréquente chez les patients âgés, c'est-à-dire 66% des patient D \geq 60 selon Lakatos PL and al.⁶ Ce fait est corroboré par une étude anglaise qui indique que la proportion d'atteintes coliques (L 2) est de 48% chez les patients âgés de 40 ans et plus, puis respectivement 28% et 20% chez les patients diagnostiqués entre 20-40 ans et à moins de 20 ans.

L'analyse des données de la SIBDCS montre que le phénotype B1 (« inflammatoire ») est le plus fréquent dans toutes les tranches d'âges analysées, alors qu'une étude menée par Lakatos and al 2010⁶, relevait que le phénotype B2 (sténosant) était significativement plus fréquent chez les patients D \geq 60ans.

Le phénotype B3 (fistulisant) est plus fréquent chez les patients D $<$ 60ans par rapport à D \geq 60ans dans la SIBDCS, ce qui a aussi pu être mis en évidence dans d'autres études.¹⁵

Concernant la CU, dans la SIBDCS, l'atteinte E2 (colite gauche) est la plus fréquente dans tous les groupes analysés. Les patients affectés par une atteinte pancolique (E3) est moins élevée chez les sujets A \geq 60ans par rapport à A $<$ 60ans ($p= 0.011$) et chez les sujets D \geq 60ans Ceci est conforme à la littérature montrant que l'atteinte a tendance à être moins extensive lorsque la CU se développe tardivement dans la vie.^{11,38}

Plusieurs études relèvent que la proportion de patients A \geq 60ans atteints de MICI augmente. Selon Lakatos et Al⁶, l'incidence de la CU a augmenté pour les patients de $>$ 60ans de 1.09/100'000 de 1977-1981 à 10.8/100'000 en 2002-2007, et à 3.04/100'000 en 2002-2007 pour la MC.

5.1.1 Manifestations extra-Intestinales et complications

Dans notre population atteinte par la MC, la proportion de patients ayant des manifestations extra-intestinales était de 46.2% chez les patients A \geq 60ans, sans différence significative par rapport aux patients A $<$ 60ans (42%). Cependant, cette proportion est nettement plus élevée par rapport à ce que relève une étude de Hadithi et Al. qui estimait à 17% les patients âgés avec des manifestations extra-intestinales.³⁹ Les arthralgies/arthrites sont, conformément la littérature, l'atteinte extra-intestinale la plus fréquente.³⁹ La distinction d'arthralgie sur arthrose, dont la prévalence augmente avec l'âge, des arthralgies en tant que manifestation extra-intestinale d'une MICI peut s'avérer difficile. Les arthralgies dans le cadre d'une MICI sont

généralement plus intenses le matin car de caractère inflammatoire et en général évoluent parallèlement à l'activité inflammatoire de la MICI, à l'exception des atteintes axiales dans le cadre d'un Bechterev qui évolue de façon indépendante.

Le nombre absolu de tumeurs et de dysplasies relevées est faible, aussi bien dans la SIBDCS que dans les études publiées.^{6, 15} Il est possible que la SIBDCS soit confronté dans ce cas précis à un problème d' « under-reporting ». Le nombre de dysplasies et tumeurs rapporté à l'inclusion des patients MICI dans la SIBDCS était cependant proportionnellement plus fréquent dans le groupe A \geq 60 avec une différence significative pour la MC ($p < 0.001$). Ceci s'explique vraisemblablement en raison de la plus longue durée de la maladie dans ce groupe A \geq 60, MC 16.6ans +/- 13.8 et CU 14.1 ans +/- 12.8 vs MC 10.1ans +/- 8.6 et CU 8.3 ans +/- 7.4 pour le groupe A $<$ 60ans.

L'anamnèse familiale moins fréquente dans le groupe D \geq 60ans, pour la MC et la CU ($p = 0.016$) laisse suggérer que la composante génétique est peut-être moins importante chez les patients plus âgés.

Le tabagisme est impliqué dans la pathogénèse (facteur environnemental) et est un facteur de mauvais pronostic dans la MC ; alors qu'il est protecteur dans la CU, les patients avec CU ayant fréquemment arrêté de fumer dans les 2 ans précédant le diagnostic. Cette étude confirme que les patients avec MC, à tout âge, fument plus fréquemment que les patients avec CU. Au moment du diagnostic de la MC le groupe de patients D \geq 60 fume significativement moins que le groupe D $<$ 60 ($p = 0.016$), pouvant laisser suggérer que le tabagisme est moins impliqué dans la pathogénèse de ces patients et que d'autres facteurs sont impliqués. Le pourcentage de tabagisme actif des patients avec MC à l'inclusion dans la SIBDCS est plus faible qu'au moment du diagnostic, laissant suggérer que l'information et les interventions thérapeutiques en vue d'un arrêt du tabagisme portent leurs fruits.

Le fait que les patients rapportent moins souvent une prise d'AINS au moment de l'inclusion par rapport au moment des symptômes reflète probablement aussi qu'ils ont été informés des risques potentiellement délétères de la prise d'AINS. En effet, il a été démontré chez les patients avec MC ou CU que la prise d'AINS était associée dans environ 40% des cas avec une nouvelle poussée.

5.1.2 Traitements médicamenteux

La prise en charge médicamenteuse des patients A \geq 60 dans la SIBDCS est, en générale, similaire à celle des patients A $<$ 60. Quelques rares publications^{6,8} attestent de cette attitude thérapeutique dans d'autres centres. Les agents anti-TNF- α semblent cependant moins fréquemment utilisés dans cette population de patients A \geq 60ans.

5-acide aminosalicylés (5-ASA) :

Dans la SIBDCS, 16% des patients A $<$ 60ans avec MC vs. 16.7% des patients A \geq 60ans sont traités par 5-ASA ; seul la chémo-prévention et la prévention d'une récurrence post-chirurgicale étant, à l'heure actuelle, des indications reconnues dans la MC.²¹⁻²³ Les 5-ASA sont par contre le traitement de première intention d'une CU.

Corticoïdes : L'utilisation de corticoïdes est légèrement plus élevée dans la population des patients A<60ans avec CU sans que cela soit significatif. Peu de patients sont sous corticostéroïdes car la majorité des patients au moment de l'inclusion sont en rémission et les corticostéroïdes ne sont pas indiqués comme traitement de maintien, seulement en tant que traitement d'induction lors d'une activité modéré ou sévère. L'utilisation moins fréquente de cette classe de médicaments chez les patients âgés peut aussi résulter des risques plus élevés d'infections. En effet, selon une étude menée sur une population de patients atteints par la polyarthrite rhumatoïdes âgés A≥65ans, l'augmentation d'infections bactériennes sévères était associée à la corticothérapie de façon dose-dépendante. De plus ce risque était encore doublé par rapport à l'utilisation simple de Methotrexate ou d'agent anti TNF α .²⁸ Les corticostéroïdes sont vraisemblablement aussi prescrits de façon plus restrictive dans la population A≥60ans en raison des risques de décompensation d'un diabète, de rétention hydro-sodée pouvant aggraver une hypertension artérielle préexistante, de réactivation d'une tuberculose latente, de décompensations de type psychotique. Les comorbidités ne sont cependant pas relevées dans la SIBDCS.

Immunosuppresseurs : L'utilisation des agents immunosuppresseurs chez les patients A≥60ans n'est pas significativement différente comparée aux patients A<60ans, autant pour la MC que pour la CU. De plus il n'y a pas de différence significative entre les patients A<60ans et D≥60ans quant aux effets secondaires ayant motivé leur arrêt.

Néanmoins, d'après une étude menée par Heresbach *et al* en 2004¹⁵, l'utilisation de l'azathioprine chez les patients A>60ans avec MC, était beaucoup plus faible que chez les plus jeunes (2/63 patient vs 43/201). P < 0.01). L'activité supposément moins sévère de la maladie dans ce groupe de patients A>60ans analysés pourrait expliquer la disparité relevée dans cette étude.¹¹ En général, et bien que les paramètres de sécurité et d'efficacité de l'utilisation des Immunomodulateurs n'aient été que peu étudiés chez les patients âgés, leur utilisation peut être recommandée comme traitement de maintien de la rémission afin de réduire la dépendance aux corticostéroïdes.²⁶

Anticorps anti-TNF- α : Dans la SIBDC, l'utilisation d'agents biologiques chez les sujets A≥60 et D≥60 avec MC est significativement moins fréquente. Il a été démontré que l'incidence les effets secondaires, en particulier les infections sévères étaient plus fréquents dans le groupe de patients A≥65ans traités par de l'infliximab.^{29,30} Dans une étude de la cohorte rhumatologique suisse, les traitements biologiques ont cependant démontré les mêmes effets en termes d'efficacité et de sécurité chez les sujets âgés par rapport aux jeunes²⁸, il faut néanmoins relever que cette étude est rétrospective et n'est pas une étude d'équivalence. L'association d'un anti-TNF- α avec un corticostéroïde augmente significativement les risques infectieux graves et doit être évitée^{21, 22,40}. L'utilisation des anti-TNF- α peut, dans certains, cas provoquer une insuffisance cardiaque, leur utilisation en cas de cardiopathie n'est donc pas recommandée.^{21,22} L'utilisation des anti-TNF- α est aussi contraindiquée en cas de cancer. La prévalence des cardiopathies et des cancers augmentant clairement avec l'âge, il est important d'être particulièrement prudents, de s'assurer de l'absence de toute contraindication, et de peser les risques et bénéfices, avant de prescrire un anti-TNF- α chez les patients âgés.

Chirurgie : Dans la SIBDCS, le recours à la chirurgie chez les patients D≥60ans avec CU est semblable à la population D<60ans. L'extension et la sévérité de la CU est l'un des facteurs prédictifs de colectomie les plus importants.¹¹ L'extension dans les 2 groupes D≥60ans et D<60ans est en effet semblable dans la SIBDCS. La coloprotectomie totale est aussi indiquée dans le cas de néoplasie, découverte par exemple lors des contrôles de dépistage, recommandés à partir de 10 ans de durée d'évolution en cas de pancolite, dès 15ans en cas de colite gauche.¹

Pour la MC, le risque de chirurgie chez les patients $D \geq 60$ ans est plus faible ($p=0.007$). Dans la MC le risque de recours à la chirurgie augmente avec la durée d'évolution de la maladie, environ 50% des patients ayant eu une opération chirurgicale après 20ans d'évolution.³² Ceci est confirmé dans la SIBDCS, les patients $A \geq 60$ ans ayant eu recours dans 50% des cas à la chirurgie par rapport à 36.1 % pour les patients $A < 60$ ans. Les dates d'opérations n'étant pas relevées dans le questionnaire d'inclusion de la SIBDCS, il n'est cependant malheureusement pas possible d'analyser plus précisément ces données.

Hospitalisation : Il est réjouissant de constater que les taux d'hospitalisation liée à la MC ou la CU ne sont pas significativement différents dans la SIBDCS pour les patients A ou $D \geq 60$ ans vs. A ou $D < 60$ ans bien que les potentielles pertes de réserve physique liées à l'âge pourraient laisser supposer que les conséquences d'une poussée puissent être moins bien tolérées chez les patients âgés. D'autant plus réjouissant que le nombre d'hospitalisations chez les patients de plus de 65 ans a, en effet, dans une étude, été plus élevé par rapport à ceux de moins de 65ans, représentant 20% de toutes les hospitalisations en relation avec une MICI⁸. Dans une autre étude, un quart des patients avec une CU hospitalisés étaient des patients de plus de 60 ans.²⁷

En conclusion, les résultats de cette étude à souligner sont les suivants :

La localisation iléo-colique L3 est la moins fréquente tandis que la localisation colique L2 est la plus fréquente chez les patients $D \geq 60$ ans.

Le phénotype B1 (inflammatoire) prédomine chez les patients avec MC $D \geq 60$ ans.

L'atteinte E3 (pancolite) est moins fréquente chez les patients avec CU $A \geq 60$ ans par rapport au patients $A < 60$ ans.

La prise en charge thérapeutique ne diffère pas en fonction de l'âge à l'exception des anticorps anti-TNF- α qui sont moins fréquemment prescrits chez les patients avec MC $A \geq 60$ ans.

Le taux d'hospitalisation lié à une MICI dans les 12 derniers mois n'est pas différent pour les patients $A \geq$ ou de < 60 ans.

Les patients ($A \geq 60$ ans) atteints par la CM ont plus tendance à avoir recours à la chirurgie intestinale en raison de la durée de la maladie plus longue.

6 REFERENCES

1. Kessler Brolondolo V, Maillard M.H, Delarive J, Mottet C. Michetti P. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :<Survival kit> pour interniste et généralistes. Rev Med Suisse 2010 ;6:180-5.
2. Abraham, C. and J. H. Cho (2009). « Inflammatory bowel disease. » N Engl J Med 361(21): 2066-2078.
3. Juillerat P PV, Builliard JL, Gessous I, Antonino AT, Mottet C, Felley C, Vader JP, Michetti P. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the Canton of Vaud (Switzerland) ; A population-based cohort study. Journal of Crohn's disease and Colitis. 2008 2(2) :131-41
4. Pittet, V., P. Juillerat, et al. (2009). « Cohort profile: the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study (SIBDCS). » Int J Epidemiol 38(4): 922-931.
5. Shanahan, F. and C. N. Bernstein (2009). « The evolving epidemiology of inflammatory bowel disease. » Curr Opin Gastroenterol 25(4): 301-305.
6. Lakatos PL, et al, IBD in the elderly population : Results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008, *Journal of Crohn's and colitis* 2011; 5 :5-13.
7. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel disease : up or down ? *World J Gastroenterol* 2006 ;12 :6102-8.
8. Hinojosa del Val J, Old-age inflammatory bowel disease onset: A different problem? *World J Gastroenterology* 2011 June 14 ; 17(22) : 2734-2739.
9. Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted Country, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000 ;46 :336-343
10. Rose JD, Robert GM, Mayberry JF, Rhodes J. Cardiff Crohn's disease jubilee : the incidence over 50 years. *Gut* 1998 ;29 :346-351.
11. Vavricka SR, Rogler G. Treatment of Severe Ulcerative Colitis: Differences in Elderly Patients? *Dig Dis* 2009;27:315-321.
12. Ha C, Newberry R, Stone C, Ciorba M. Patient with late-adult-onset ulcerative colitis have better outcomes than those with early onset disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010 ;8 :682-687
13. Walker MA, Pennington CR, Pringle R. Crohn's disease in the elderly. *Br Med J (Clin Res Ed)*1985 ;291(6510) :1725-6

14. Fabricius PJ, Gyde SN, Shouler P, Keighley MR, Alexandre-Williams J, Allan RN. Crohn's disease in the elderly. *Gut* 1985 ;26(5) :461-465.
15. Heresbach D, Alexandre JC, Bretagne JF, et al, Crohn's disease in the over-60 age group : a population based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004 :16 :657-64.
16. Picco MF, Cangemi JR, Inflammatory Bowel disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:447-462.
17. Polito J, Childs B, Mellits D, et al. Crohn's disease : influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 1996 ; 11 :580-6.
18. Sofley A, Myren J, Clamp SE, et al. Inflammatory bowel disease in the elderly patient. *Scand J Gastroenterol* 1988;144(suppl):27-30.
19. Stalnikowicz R, Eliakim R, Diab R, Rachmilewitz D. Crohn's disease in the elderly. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11;411-415.
20. Tchirkow G, Lavery IC, Fazio VW. Crohn's Disease in the elderly. *Dis Colon Rectum* 1983 ;26 :177-181.
21. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, Guslandi M, Oldenburg B, Dotan I, Marteau P, Ardizzone A, Baumgart DC, D'Haens G, Gionchetti P, Portela F, Vucelic B, Söderholm J, Escher J, Koletzko S, Kolho KL, Lukas M, Mottet C, Tilg H, Vermeire S, Carbonnel F, Cole A, Novacek G, Reinshagen M, Tsianos E, Herrlinger K, Oldenburg B, Bouhnik Y, Kiesslich R, Stange E, Travis S, Lindsay J; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):63-101.
22. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, Domènech E, Eliakim R, Eser A, Frater J, Gassull M, Giladi M, Kaser A, Lémann M, Moreels T, Moschen A, Pollok R, Reinisch W, Schunther M, Stange EF, Tilg H, Van Assche G, Vigeat N, Vucelic B, Walsh A, Weiss G, Yazdanpanah Y, Zabana Y, Travis SP, Colombel JF; on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009 Jun;3(2):47-91.
23. Mottet C, Vader JP, Felley C, Froehlich F, Gonvers JJ, Juillerat P, Stockbrügger R, Angelucci E, Seibold F, Michetti P, Pittet V; the EPACT II Study Group. Appropriate management of special situations in Crohn's disease (uppergastro-intestinal; extra-intestinal manifestations; drug safety during pregnancy and breastfeeding): Results of a multidisciplinary international expert panel-EPACT II. *J Crohns Colitis*. 2009 Dec;3(4):257-263.
24. Darrel S. Pardi. Inflammatory bowel disease and aging. *The changing World of Inflammatory Bowel Disease : Impact of Generation, Gender, and Global Trends* 2009 :193-202.
25. Emeriau J-P, Fourrier A, Dartigues J-F, Begaud B. Prescription médicamenteuse chez les personnes âgées. *Bull Acad Natle Med* 1998 ;182 (7) :57-67.
26. Dr Mottet C, Prof Michetti P. Les maladies inflammatoire de l'intestin chez les sujets âgés.

27. Ananthakrishnan AN, Binion DG. Treatment of Ulcerative in the Elderly. *Dig Dis* 2009;27:327-334.
28. Genevay S, Finckh A, Ciurea A, Chamot AM, Kyburz D, Gabay C. Tolerance and Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapies in Elderly Patients With Rheumatoid Arthritis : A population-Based Cohort Study. *Arthritis & Rheumatism* 2007;57:679-685.
29. Chevillotte-Maillard H, Ornetti P, Mistrih R, Sidot C, Dupuis J, Dellas JA, Tavernier C, Maillefert JF. Survival and safety of treatment with infliximab in the elderly populations. *Rheumatology* 2005;44:695-696.
30. Ljung T, Karlen P, Schmidt D, Hellström PM, Lapidus A, Janczewska I, Sjöqvist U, Löfberg R. Infliximab in inflammatory bowel disease :clinical outcome in a population based cohort in Stocholm Country. *Gut* 2004 ;53 :849-853.
31. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008; 134(4):929-36.
32. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010 Feb;105(2):289-97.
33. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785-94.
34. Triantafyllidis J.K, Emmanouilidis A, Nicolakis D, Ifantis T, Cheracakis P, Merikas E.G. Crohn's disease in the elderly :clinical features and long-term outcome of 19 Greek patients. *DIGEST LIVER DIS* 2000;32:498-503.
35. Delaney CP, Fazio VW, Remzi FH, Hammel J, Church JM, Hull TL, Senagore AJ, Strong SA, Lavery IC. Prospective age-related analysis of surgical results, functional outcome and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 2003 ;238 :221-228
36. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe : is there a difference between north and south ? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* 1996 ;39 : 690-697
-
37. Shapiro PA, Peppercorn MA, Antonioli DA, Joff N, Godman H. Crohn's disease in the elderly. *Am J Gastroenterol* 1981;76:132-137.
38. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami Ho. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991;100:350-358
39. Hadithi M, Cazemier M, Meijer GA, Bloemena E, Felt-Bersma RJ, Mulder CJ, Meuwissen SG, Pena AS, van Bodegraven AA. Retrospective analysis of old-age colitis in Dutch inflammatory bowel disease populations. *World J Gastroenterol* 2008 ;14 :336-343

40. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt M, Katz JN, Avorn J, Sax PE, Levin R, Solomon DH. Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapy and the Risk of Serious Bacterial Infections in Elderly Patients With Rheumatoid Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 2007; 56:1754-1764

