

Recommandations de pratique pour le diagnostic et la prise en charge de la rectocolite hémorragique (version longue)

Practice guidelines for the diagnosis and management of ulcerative colitis

Aurelien Amiot^{1,2}
Stéphanie Viennot³
Mathieu Uzzan⁴
Pauline Riviere⁵
Guillaume Le Cosquer⁶
Clara Yzet⁷
Amélie Biron⁸
Cyrielle Gilletta⁶
Vered Abitbol⁹
Lucine Vuitton¹⁰
Maria Nachury¹¹
Marion Simon¹²
André-Jean Remy¹³
Stéphane Nahon¹⁴
Patrick Faure¹⁵
Lucas Guillo¹⁶
Pauline Wils¹¹
Hédia Bixi⁷
Anne Bourrier¹⁷
Mélanie Serrero¹⁶
Ludovic Cailla¹⁸
Guillaume Bouguen¹⁹
David Laharie⁵

Groupes de travail

Groupe de travail 1 :

Pr. Aurelien Amiot,
Dr. Ludovic Cailla, Dr. Clara Yzet,
Dr. Pauline Wils

Groupe de travail 2 :

Dr. Stéphanie Viennot,
Dr. Hédia Bixi, Dr. Amélie Biron,
Dr. Matthieu Uzzan

Groupe de travail 3 :

Pr. David Laharie,
Dr. Mélanie Serrero, Dr. Lucas Guillo,
Dr. Pauline Rivière

▼ Résumé

Contexte : L'évolution de la prise en charge de la rectocolite hémorragique (RCH) rend nécessaire la mise à jour des recommandations de pratique clinique.

Méthode : Les présentes recommandations ont été réalisées selon une méthodologie validée par la Haute autorité de Santé d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique émanant des sociétés savantes internationales et des travaux de consensus français.

Résultats : À l'initiative de la commission éducative du Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif (GETAID) et en collaboration avec des experts de l'Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux généraux (ANGH) et du Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie (CREGG), des recommandations de pratique clinique ont été rédigées par 16 membres du GETAID, puis revues par 6 experts, gradées selon leur niveau d'évidence et selon le degré d'accord par 68 experts. Au cours de ces recommandations, les situations suivantes ont été abordées : classification, diagnostic, histopathologie, manifestations extra-intestinales, dysplasie et cancer colorectal, pochte, Prise en charge de la RCH active et traitement d'entretien.

Conclusion : Des recommandations de pratique clinique sont désormais disponibles pour le diagnostic et la prise en charge de la RCH.

• **Mots clés :** rectocolite hémorragique, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, recommandation, diagnostic, traitement

▼ Abstract

Background: Updating French clinical guidelines for diagnostic and management of ulcerative colitis is needed due to the emergence of new treatments and treatment goals.

Methods: On behalf of the Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID), French clinical guidelines were updated through a validated process of adaptation of clinical guidelines from international Gastroenterology societies and French consensus meetings.

Results: French clinical guidelines for the diagnostic and management of ulcerative colitis were drafted by 16 GETAID members and reviewed by

Pour citer cet article : Amiot A, Viennot S, Uzzan M, Riviere P, Le Cosquer G, Yzet C, Biron A, Gilletta C, Abitbol V, Vuitton L, Nachury M, Simon M, Remy AJ, Nahon S, Faure P, Guillo L, Wils P, Bixi H, Bourrier A, Serrero M, Cailla L, Bouguen G, Laharie D. Recommandations de pratique pour le diagnostic et la prise en charge de la rectocolite hémorragique (version longue). Hépatogastro et Oncologie Digestive 2022 ; 29 : e297-e351. doi : 10.1684/hpg.2022.2336

Groupe de travail 4 :

Pr. Guillaume Bouguen,
Dr. Cyrielle Gilletta, Dr. Guillaume Le
Cosquer, Dr. Anne Bourrier

Relecteurs :

Pr. Vered Abitbol, Pr Lucine Vuitton,
Dr. Maria Nachury, Dr. André-Jean
Remy, Pr. Stéphane Nahon,
Dr. Patrick Faure

6 members of the GETAID, the Association Nationale des Hépatogastro-entérologues des Hôpitaux généraux (ANGH) and the Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie (CREGG), graded according to the level of Evidence and the level of agreement by 68 experts from the latter three societies. The present guidelines focused on classification, diagnosis, histopathology, extra-intestinal manifestations, dysplasia and colorectal cancer, pouchitis, medical management of active disease and maintenance therapy..

Conclusion: This paper provides updated and useful guidelines for French gastroenterologists to diagnose and treat patients with ulcerative colitis.

- **Key words:** diagnostic, guidelines, Inflammatory Bowel Disease, traitement, ulcerative colites

¹ Hôpital Bicêtre, AP-HP, Université Paris-Saclay, Département de gastroentérologie, 78, rue du Général Leclerc, F-94270 Le Kremlin Bicêtre

² Université Paris Est Créteil, Créteil

³ CHU de Caen, Département de gastroentérologie, Caen

⁴ Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Service de gastro-entérologie, Créteil

⁵ CHU de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, Service d'hépatogastroentérologie et oncologie digestive – Université de Bordeaux, Bordeaux

⁶ CHU de Toulouse, Département de gastroentérologie, Toulouse

⁷ CHU Amiens-Picardie, Département de gastroentérologie, PeriTox, Université de Picardie, Amiens

⁸ CHU de Reims, Département de gastroentérologie et d'hépatologie, Reims

⁹ Hôpital Cochin, AP-HP, Département de gastroentérologie, Paris

¹⁰ CHU de Besançon, Département de gastroentérologie et d'hépatologie, Besançon

¹¹ CHU Lille, Service des Maladies de l'appareil digestif, Université de Lille, Inserm, U1286 - INFINITE - Institute for Translational Research in Inflammation, Lille

¹² Institut Mutualiste Montsouris, Département d'hépatogastroentérologie, Paris

¹³ Centre hospitalier Saint-Jean Roussillon, Département de gastroentérologie et d'hépatologie, Perpignan

¹⁴ Groupe Hospitalier Intercommunal Le Raincy-Montfermeil, Département de gastroentérologie et d'hépatologie, Montfermeil

¹⁵ Clinique Ambroise Paré, Toulouse

¹⁶ CHU de Marseille, Département de gastroentérologie et d'hépatologie, Marseille

¹⁷ Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Département de gastroentérologie, Paris

¹⁸ CHU de Nîmes, Département de gastroentérologie et d'hépatologie, Nîmes

Abréviations

AGA	American Gastroenterology Association
ANGH	Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux généraux
5-ASA	Aminosalicylés
BSG	British Society of Gastroenterology
CMV	Cytomégalovirus
CREGG	Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie
CRP	Protéine C-réactive
ECCO	European Crohns and Colitis Organization
GETAID	Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif
HAS	Haute autorité de Santé
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
PDAI	Pouchitis Disease Activity Index
RCH	Rectocolite hémorragique
UCEIS	Ulcerative colitis Endoscopic Index of Severity

Contexte et méthode générale

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique intestinale fréquente qui est responsable d'une symptomatologie handicapante pour les patients. Le diagnostic et la prise en charge de la RCH relèvent d'une approche complexe, évolutive et faisant appel à des compétences variées notamment médico-chirurgicales. En 2004, des recommandations pour la pratique clinique dans le traitement de la RCH avaient été publiées sous l'égide de la Société Nationale Française de Colo-Proctologie selon une méthodologie validée par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé [1]. Depuis, aucun texte de recommandations en langue française pour la pratique clinique concernant la RCH n'a été rédigé.

En parallèle, plusieurs sociétés savantes internationales ont publié des recommandations qui sont couramment utilisées en France dans la prise en charge des patients atteints de RCH [2-5]. Toutefois, celles-ci ne prennent pas en compte certaines particularités nationales concernant la prise en charge d'examen complémentaires ou le remboursement des traitements par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie. À l'échelle nationale, plusieurs réunions de consensus faisant intervenir des membres des différentes sociétés savantes impliquées dans le domaine des maladies inflammatoires chroniques

¹⁹ CHU de Rennes, Département de gastroentérologie et d'hépatologie, Univ Rennes, INSERM, CIC1414, Institut NUMECAN (Nutrition, Metabolism and Cancer), Rennes

 Correspondance : A. Amiot
aurelien.amiot@aphp.fr

de l'intestin – le Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif (GETAID), l'Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux généraux (ANGH) et Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie (CREGG) – ont été menées et ont conduit à des publications dans une revue internationale de langue anglaise à comité de lecture et dans la revue de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) en langue française [6-8].

Le GETAID a souhaité actualiser les recommandations françaises pour la pratique clinique dans le diagnostic et la prise en charge de la RCH selon la méthodologie validée par la Haute autorité de Santé (HAS) [9]. Ce processus de

mise à jour a été réalisé à partir des dernières recommandations pour la pratique clinique dans le diagnostic et la prise en charge de la RCH émises par l'European Crohns and Colitis Organization (ECCO) et publiées en 2017 [3, 4]. Ce document a également pris en compte une mise à jour et une synthèse des données récentes de la littérature et plus particulièrement des recommandations pour la pratique clinique de l'American Gastroenterology Association (AGA), de la British Society of Gastroenterology (BSG), et des travaux de consensus français précédemment cités [2, 5-7].

La commission éducative et le conseil d'administration du GETAID ont ainsi identifié un comité d'organisation qui s'est réuni pour définir les objectifs des présentes recommandations. L'objectif principal de ce document était d'établir des recommandations pour la pratique clinique en langue française sur la RCH prenant en compte des spécificités nationales françaises. En raison de recommandations ECCO attendues prochainement sur la prise en charge chirurgicale, la grossesse et la périnatalité, et les infections opportunistes, ces questions n'ont pas été traitées. Le comité d'organisation a été partagé en quatre groupes de travail distincts visant à se répartir la totalité du texte des présentes recommandations.

Après rédaction par le GETAID, ce document a été relu par un groupe d'experts et de praticiens d'horizons variés (GETAID, ANGH et CREGG). Ces relecteurs ont pu apporter des compléments et corrections permettant d'approfondir certains points et ainsi donner leur avis sur le niveau des recommandations, notamment celles qui apparaissaient sous forme d'accord professionnel. Ils ont notamment vérifié que ces recommandations répondaient aux questions de terrain qu'ils se posaient. Chaque recommandation a ensuite été évaluée par 68 membres du GETAID, de l'ANGH et du CREGG, et soumise à leur cotation individuelle à l'aide d'une échelle allant de 1 (désaccord total) à 9 (accord total). La cotation collective était établie selon une méthodologie GRADE grid. Pour valider une recommandation de façon forte, au moins 70 % des participants devaient avoir un niveau d'accord ≥ 7 . En l'absence d'accord fort, les recommandations étaient reformulées et de nouveau soumises à cotation dans l'objectif d'aboutir

à un consensus. Le pourcentage d'accord est indiqué pour chaque recommandation. La rédaction finale est revenue à l'ensemble du groupe de travail qui a intégré ces dernières analyses dans la version finale du texte. Ce texte comporte la version complète de ce travail.

Chapitre 1 : Définitions

La rectocolite hémorragique (RCH) est une affection chronique dont la cause n'est actuellement pas connue et dont la physiopathologie est caractérisée par une réponse inflammatoire inappropriée au sein du côlon et du rectum sous l'influence de facteurs environnementaux chez des sujets ayant une prédisposition génétique. Il n'existe pour le moment aucun traitement permettant d'obtenir une guérison [10-12]. Au-delà du contrôle des symptômes digestifs, la prise en charge de la RCH prend en compte la qualité de vie des patients et la prévention du handicap fonctionnel lié à la maladie [13].

La rectocolite hémorragique est caractérisée par des lésions inflammatoires superficielles continues, atteignant le rectum et à un degré variable une partie ou la totalité du côlon. Les lésions sont typiquement monomorphes et sans intervalle de muqueuse saine. L'évolution clinique est caractérisée par l'alternance entre des phases d'activité et des phases de rémission [14]. Lorsqu'il existe un doute diagnostique entre une RCH et une maladie de Crohn du côlon, on emploie le terme de colite indéterminée ou de maladie inflammatoire chronique de l'intestin de type indéterminé. Le terme de colite inclassée est réservé aux anatomopathologistes lorsqu'il n'est pas possible de faire la distinction entre une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et son sous-type voire avec un autre de type de colite, par exemple infectieuse [15, 16].

Chapitre 2 : Classification

2.1. Classification suivant l'étendue de la maladie

L'extension de la RCH influence la prise en charge thérapeutique notamment concernant la voie d'adminis-

tration des salicylés (5-ASA). L'extension de la RCH influence aussi le risque de développement de dysplasie voire de cancer colorectal et par conséquent la fréquence et la date de début du dépistage endoscopique (voir Chapitre 6) [17-20].

De façon consensuelle, l'étendue de la RCH devra être décrite selon la classification de Montréal (*tableau 1*) en distinguant les atteintes distales ou rectite (E1), les colites gauches ne dépassant pas l'angle splénique (E2) et les formes plus étendues dites pancoliques (E3) [15].

Il est important de noter que l'évaluation endoscopique peut sous-estimer l'extension de la RCH par rapport à l'évaluation histologique ; la réalisation de biopsies étagées est donc recommandée de façon à définir l'extension microscopique de la maladie et ainsi d'apprécier le risque de cancer colorectal chez un patient donné [10, 21-25]. Au cours du temps, une extension des rectites ou des colites gauches en colite étendue (E3) survient dans 20 à 50 % des cas [26-28].

Recommandation 2.A (100,0 %)

Quelle classification topographique de la RCH doit être utilisée ?

L'extension de la RCH a une influence sur la prise en charge thérapeutique [Grade A] et la surveillance endoscopique [Grade B]. Sur la base de l'étendue maximale des lésions endoscopiques, on distingue les rectites isolées (E1), les colites gauches (E2) ne s'étendant pas au-delà de l'angle colique gauche et les colites étendues (E3) s'étendant au-delà de l'angle colique gauche.

2.2. Classification suivant l'activité de la maladie

L'impact de l'activité clinique initiale de la RCH a été étudié au sein de vastes cohortes scandinaves [29]. Dans une cohorte danoise de 1 161 patients, il était observé une probabilité de rechute de 90 % après 25 ans d'évolution. Néanmoins, la proportion de patients restant en rémission clinique restait de l'ordre de 50 %. Dans cette cohorte, 13 % des patients présentaient une forme indolente (aucune rechute dans les 5 premières années), 74 % une forme modérée (2 à 4 poussées dans les 5 années suivant le diagnostic), et 13 % une forme sévère (poussées annuelles). L'existence d'une rechute dans les deux premières années de suivi avait un

TABLEAU 1 • Classification topographique de la rectocolite hémorragique (adaptée de Satsangi J, et al. *Gut* 2006 ; 55 : 749-53).

Terminologie	Topographie	Description
E1	Rectite	Atteinte limitée au rectum (en aval de la charnière rectosigmoïdienne)
E2	Colite gauche	Atteinte étendue au-delà de la charnière rectosigmoïdienne mais ne s'étendant pas au-delà de l'angle colique gauche
E3	Pancolite	Atteinte étendue au-delà de l'angle colique gauche

caractère pronostique en augmentant la probabilité de rechute dans les 5 années suivantes de 70 à 80 %. De façon similaire, dans une étude norvégienne de 781 patients, plus la première rechute était précoce et plus le nombre total de poussées de la RCH était élevé au cours des 10 années suivantes [30]. Dans différents essais contrôlés randomisés, visant à étudier le maintien de la rémission clinique, la probabilité de rémission clinique sous placebo était comprise entre 29 % et 43 % après 6 mois de suivi et entre 38 % et 76 % après 12 mois de suivi [31-33].

L'évaluation de l'activité histologique est également importante à prendre en compte (Voir Chapitre 4). Ainsi, l'existence d'une inflammation histologique résiduelle est associée à un risque accru de rechute clinique au cours du temps par rapport aux patients ayant atteint une cicatrisation histologique [34-36]. De façon similaire, une activité histologique résiduelle est associée à un plus grand risque de cancer colorectal [25, 37].

2.3. Paramètres cliniques et endoscopiques

De nombreux indices d'activité clinique et/ou biologique ont été développés pour rendre compte de l'activité de la RCH [33, 38]. De façon consensuelle l'utilisation des critères clinico-biologiques modifiés de Truelove et Witts permet toujours d'évaluer la sévérité de la poussée de RCH en distinguant les formes légères, modérées et sévères (*tableau 2*) [15, 38]. Les signes cliniques comportent la fréquence des selles, le saignement rectal, la fièvre et la fréquence cardiaque. Ces critères permettent une distinction simple des patients pouvant être pris en charge de façon ambulatoire et ceux nécessitant une hospitalisation. L'utilisation d'autres scores plus adaptés à la prise en charge ambulatoire (Score de la Mayo Clinic, Simple Clinical Colitis Activity Index) est possible, notamment dans le cadre du suivi prospectif, mais leur impact

thérapeutique n'a pas été validé de façon adéquate [33, 38]. La sévérité des lésions endoscopiques a un impact pronostique débattu au cours de la RCH et doit faire l'objet de nouvelles études prospectives [39-41].

Il n'existe pas de définition idéale de la rémission clinique. De façon consensuelle, la rémission clinique pourra être définie par l'association d'un transit composé de ≤ 3 selles/jour, l'absence de saignement rectal, d'incontinence fécale et d'urgence défécatoire [42, 43]. Cette définition correspond selon le score de la Mayo Clinic à un sous-score de saignement rectal nul associé à un sous-score de fréquence des selles de 0 ou 1 avec une réduction d'au moins un point par rapport à l'état antérieur. La réponse clinique selon le score de la Mayo Clinic est définie comme une réduction du score clinique d'au moins 30 % avec une réduction du sous-score de saignement rectal d'au moins un point. Le terme de rechute ne s'applique que pour les patients considérés comme ayant été en rémission clinique et présentant une rechute symptomatique associée à des signes endoscopiques d'activité inflammatoire. Les rechutes sont qualifiées de fréquentes lorsqu'elles surviennent au moins 2 fois par an et peu fréquentes lorsqu'elles surviennent moins d'une fois par an [44]. L'activité clinique de la RCH peut aussi être appréciée par le patient lui-même selon les *patient-related outcomes* (PRO) par la fréquence des selles, l'impériosité et le saignement rectal. La majorité des études cliniques parues utilisent jusqu'à présent les sous-scores de la Mayo Clinic pour le saignement rectal et la fréquence des selles ainsi que le sous-score endoscopique, pour évaluer de l'activité de la RCH [43].

Recommandation 2.B (97,1 %)

Quels sont les indices d'activité de la RCH à utiliser en pratique courante ?

De nombreux indices d'activité clinique, biologique et endoscopique ont été développés pour rendre compte de l'activité de la RCH. Leur utilisation en pratique clinique est souhaitable, de façon à améliorer et standardiser le suivi des patients [Grade C].

L'utilisation des critères modifiés de Truelove et Witts est recommandée pour dépister les cas de colite sévère qui justifient d'une prise en charge hospitalière immédiate de façon à réduire le risque de morbi-mortalité péri-opératoire [Grade B].

L'utilisation des sous-scores de saignement rectal et de fréquence des selles de la Mayo Clinic, évalué par le patient, est actuellement recommandée dans les essais cliniques [Grade C].

La réponse aux traitements permet également de distinguer plusieurs catégories de RCH. Ainsi, la réponse

aux corticoïdes, aux thiopurines ou aux biothérapies est définie après trois mois d'utilisation bien conduite. La corticodépendance est définie par l'impossibilité de réduire une corticothérapie orale à moins de 10 mg/jour d'équivalent prednisone dans les 3 mois suivant son introduction ou nécessité de reprendre une corticothérapie orale dans les 3 mois suivant son arrêt. La corticorésistance est définie par la persistance d'une maladie active malgré un traitement par 0,75 mg/kg/jour per os d'équivalent prednisone pendant au moins 4 semaines.

Recommandation 2.C (97,1 %)

Comment évaluer la rémission clinique ?

La rémission clinique est définie par l'association d'un transit composé de ≤ 3 selles/jour, l'absence de saignement rectal, d'incontinence fécale et d'urgence défécatoire [Grade C]. L'utilisation du score modifié de la Mayo Clinic est possible et correspond à un score de saignement rectal nul associé à un sous-score de la fréquence des selles de 0 ou 1 avec une réduction d'au moins un point par rapport à l'état antérieur et à un sous-score endoscopique de 0 ou 1 [Grade C].

Au-delà de l'obtention d'une rémission clinique sans corticoïdes, les patients chez qui une cicatrisation muqueuse endoscopique est obtenue ont un risque de rechute et de colectomie moindre que ceux qui conservent une activité endoscopique. La cicatrisation muqueuse endoscopique se définit comme la disparition de toute inflammation macroscopique significative. Cette définition correspond de façon consensuelle à un sous-score endoscopique de la Mayo Clinic ≤ 1 [42, 43]. L'obtention d'un sous-score endoscopique de 0 est théoriquement plus conforme à la définition de la cicatrisation muqueuse endoscopique. Néanmoins, il n'existe pour l'heure pas suffisamment de données prospectives et contrôlées justifiant l'obtention d'une cicatrisation endoscopique complète.

Recommandation 2.D (89,7 %)

Comment évaluer la cicatrisation muqueuse endoscopique ?

La cicatrisation muqueuse endoscopique se définit comme la disparition de toute inflammation macroscopique significative de la muqueuse. De façon pratique, on considère qu'un sous-score endoscopique de la Mayo Clinic de 0 ou 1 correspond à une cicatrisation muqueuse endoscopique [Grade B].

TABEAU 2 • Classification de l'activité de la rectocolite hémorragique (adaptée de Truelove et Witts. *Br Med J* 1955 ; 4947 : 1041-8).

	Légère	Modérée	Sévère
Selles sanglantes (/jour)	< 4	≥ 4 si	≥ 6
Pouls (/minute)	< 90	≤ 90	> 90
Température	< 37,5 °C	≤ 37,8 °C	> 37,8 °C ou
Hémoglobine (g/dL)	> 11,5	≥ 10,5 g/dL	< 10,5 ou
Protéine C-réactive (mg/L)	< 20	≤ 30	> 30 ou
Protéine C-réactive (mg/L)	Normale	≤ 30	> 30

2.4. Paramètres biologiques

Au-delà des signes cliniques et endoscopiques d'activité, le dosage de la protéine C-réactive (CRP) est important au cours de la RCH. En effet, un taux supérieur à 30 mg/L est un critère de sévérité [15, 38]. La CRP est également un élément de réponse en cas de colite aiguë grave traitée par corticothérapie intraveineuse. Dans cette situation, un taux de CRP > 45 mg/L associé à plus de 8 selles liquides par jour, après 72 heures de traitement est prédictif de colectomie [45]. Un taux abaissé d'albumine sérique est également un marqueur d'intérêt bien que moins bien étudié que la CRP. Le dosage de la calprotectine fécale est bien corrélé à la sévérité des lésions endoscopiques mais n'a pas démontré de rôle pronostique au cours de la RCH [46-50].

Chapitre 3 : Diagnostic et investigations complémentaires

3.1. Présentation clinique

Bien qu'elle puisse débuter à tous les âges de la vie, la RCH survient le plus souvent chez l'adulte jeune, entre 18 à 40 ans. Il existe un second pic d'incidence après 50 ans [51]. Le sex-ratio est de 1. L'atteinte inflammatoire débute typiquement au niveau des derniers centimètres de rectum et s'étend en amont de façon continue et rétrograde, sans intervalle de muqueuse saine, sur le côlon qui peut être atteint en totalité. Il est possible d'observer une extension de l'étendue de la RCH au cours du temps. Des régressions sont également observées mais de façon transitoire, la maladie ayant tendance à retrouver son extension initiale lors des rechutes. Bien que l'atteinte de la RCH soit continue et limitée au côlon, il existe des formes frontalières avec la maladie de Crohn dénommées colites indéterminées où le rectum est peu ou pas atteint. Ces formes sont notamment observées en cas de cholangite sclérosante primitive associée [52].

Lorsque la RCH est active, un saignement rectal est constaté par plus de 90 % des patients. Selon la sévérité et l'étendue de l'atteinte, les symptômes suivants peuvent être observés : selles liquides ou très molles, impérieuses voire urgentes pouvant être responsable d'incontinence fécale, épreintes, ténésmes, émissions afécales glaireuses parfois purulentes et selles nocturnes [53-63]. Quand les symptômes évoluent depuis plus de 4-6 semaines, il est plus facile de les distinguer d'une origine infectieuse [64]. En cas de rectite isolée, les symptômes sont parfois tronqués associant un saignement rectal, des ténésmes et une constipation opiniâtre [56, 58]. Toute atteinte anopérinéale spécifique associée doit faire évoquer le diagnostic de maladie de Crohn ; il est néanmoins possible d'observer des pathologies proctologiques banales au cours de la RCH, sans lien avec cette dernière [65].

Le début des symptômes est plus rarement insidieux et peut précéder le diagnostic de RCH de plusieurs semaines voire plusieurs mois. Dans 15 % des cas, la RCH est diagnostiquée au cours d'un épisode de colite aiguë grave, identifiée selon les critères de Truelove et Witts modifiés [66-68].

La présence de manifestation extra-intestinale (notamment des arthralgies inflammatoires axiales et/ou périphériques, épisclérite, uvéite, érythème noueux) est observée dans 10-20 % des cas au diagnostic et peut précéder le diagnostic de RCH dans 10 % des cas [69-83].

Recommandation 3.A (97,1 %)

Quels sont les symptômes digestifs d'une RCH active ?

Les symptômes d'une RCH active dépendent de l'étendue des lésions et de la sévérité de l'atteinte. Ils comprennent la survenue de rectorragies, les ténésmes, l'incontinence fécale et les envies défécatrices urgentes. Les selles nocturnes et la fatigue sont également régulièrement rapportées [Grade B].

La survenue de fièvre, d'une altération de l'état générale et d'une intolérance alimentaire voire d'une anorexie doit faire évoquer une colite aiguë sévère [Grade D].

3.2. Facteurs de risque de RCH

Le risque de développer une RCH est augmenté de façon significative en cas d'antécédent familial de RCH au premier degré (4,08 ; IC95 % [3,81-4,38]), mais également au deuxième (1,85 ; IC95 % [1,60-2,13]), et au troisième degré (1,51 ; IC95 % [1,07-2,12]). Le risque de développer une RCH en cas d'antécédent familial de maladie de Crohn est également plus élevé mais de façon moins prononcée [84].

Le tabagisme prévient la survenue d'une RCH et semble diminuer la sévérité en cas de maladie existante [30, 85-88]. À l'inverse, le sevrage tabagique augmente de 70 % le risque de développer une RCH, dont la localisation est plus souvent pancolique et l'évolution volontiers réfractaire aux traitements conventionnels, par rapport à des patients n'ayant jamais fumé [89-91]. Le tabac pourrait également réduire le risque de développer une cholangite sclérosante primitive et une pochite [92-94].

L'appendicectomie a un effet protecteur sur le développement d'une RCH lorsqu'elle est réalisée avant 20 ans et pour un épisode d'appendicite aiguë ou de lymphadénite mésentérique certain, mais aucun sur le développement d'une cholangite sclérosante primitive [51, 95-100]. Une fois la RCH déclarée, le bénéfice éventuel de l'appendicectomie sur l'évolution de la maladie n'est pas établi à ce jour [101].

La prise d'anti-inflammatoire non-stéroïdien pourrait déclencher une poussée de RCH [30, 89-91, 102-106]. Ce risque est réduit de façon significative en cas d'utilisation d'inhibiteur sélectif de COX-2 [105-107].

Recommandation 3.B (97,1 %)

Quels sont les facteurs de risque de RCH ?

La présence d'antécédents familiaux de RCH ou de maladie de Crohn augmente le risque de développer une RCH [Grade B].

Un tabagisme actif et la réalisation d'une appendicectomie avant 20 ans pour une appendicite ou une lymphadénite mésentérique, diminuent le risque de développer une RCH et sa sévérité [Grade C].

À l'inverse, le sevrage tabagique augmente le risque de développer une RCH [Grade C].

3.3. Prise en charge diagnostique

• 3.3.1. Antécédents médicaux

Le diagnostic de RCH est évoqué en présence de symptômes évocateurs (voir Chapitre 3.1.), évoluant depuis au moins 4-6 semaines. Il est nécessaire d'écartier une participation infectieuse ou médicamenteuse lors de la poussée inaugurale comme lors des rechutes. Le recueil des antécédents personnels (appendicectomie, manifestation extra-intestinale) et une éventuelle consommation tabagique doivent être recherchés. Le recueil des antécédents familiaux de MICI, d'autres maladies inflammatoires et de cancer doivent être recueillis [69, 108-113].

Recommandations 3.C (91,2 %)

Quels éléments anamnestiques doivent être évalués lors du diagnostic de RCH ?

Le diagnostic de RCH est évoqué en présence de symptômes évocateurs (saignement rectal, ténésme, incontinence fécale, selles nocturnes, envies défécatoires impérieuses) évoluant depuis au moins 6 semaines. Les antécédents personnels et familiaux de maladies inflammatoires et/ou de cancer, une éventuelle consommation tabagique et un antécédent d'appendicectomie doivent être recherchés [Grade D].

Afin d'éliminer un diagnostic différentiel, il est nécessaire de rechercher à l'interrogatoire un éventuel voyage récent, un contage infectieux, la prise de médicaments (notamment antibiothérapie et anti-inflammatoires non stéroïdiens) et des comportements sexuels à risque [Grade D].

• 3.3.2. Examen physique

Les données de l'examen clinique vont varier selon l'étendue des lésions et la sévérité de la RCH. En cas de forme légère à modérée, l'examen physique est généralement normal, en dehors des signes digestifs spécifiques. En cas de forme sévère, il peut exister des signes généraux (fièvre, tachycardie, anorexie, amaigrissement) ainsi qu'une sensibilité abdominale à la palpation et une distension abdominale [114]. L'examen de la marge anale est également suggéré au diagnostic afin de confirmer l'absence de lésion anopérinéale.

Recommandation 3.D (94,1 %)

Quels éléments cliniques doivent être évalués lors du diagnostic de RCH ?

Les données de l'examen clinique vont différer selon l'étendue des lésions et la sévérité de la maladie [Grade D].

Les constantes (pression artérielle, fréquence cardiaque, température), la mesure du poids et de la taille, la palpation abdominale et la recherche d'une distension abdominale doivent être recueillies. L'examen de la marge anale est également suggéré au diagnostic afin de confirmer l'absence de lésion anopérinéale [Grade D].

• 3.3.3. Diagnostic positif

Il n'existe pas de signe pathognomique de RCH. Le diagnostic de RCH repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques et histologiques. Il est recommandé de réaliser un diagnostic rapide de la RCH comportant l'étendue exacte de la maladie et sa sévérité initiale, de façon à adapter le traitement médical en fonction [63]. Il faut également noter que 10 % des patients porteurs d'un diagnostic de RCH seront reclassés en faveur d'une maladie de Crohn au cours des 5 premières années de suivi [115].

Recommandation 3.E (98,5 %)

Quels sont les critères diagnostiques de la RCH ?

Il n'existe pas de signe pathognomique de RCH. Le diagnostic de RCH repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques et histologiques. Il est nécessaire d'éliminer une autre cause notamment infectieuse, médicamenteuse ou ischémique. Dans cette optique, la réalisation d'une nouvelle évaluation endoscopique à distance de la poussée inaugurale avec de nouvelles biopsies peut être parfois nécessaire en l'absence de signe de chronicité sur l'analyse histologique initiale [Grade D].

3.4. Investigations à mener au moment du diagnostic

• 3.4.1. Examens biologiques au diagnostic

Au diagnostic de RCH, il est important de recueillir un bilan biologique standard comportant un hémo-

gramme, un dosage de la CRP, un ionogramme sanguin, le dosage de la créatinine plasmatique et un bilan hépatique complet [114]. Le dosage de la calprotectine fécale peut être utilisé comme témoin d'une inflammation intestinale active. Les examens biologiques et notamment les marqueurs d'inflammation systémique peuvent être normaux en cas de forme légère à modérée. L'hémogramme peut mettre en évidence une hyperleucocytose et une thrombocytose d'origine inflammatoire et une anémie généralement microcytaire d'origine inflammatoire et/ou martiale. La CRP, à l'exception des formes de RCH distale, est généralement bien corrélée à la sévérité de la RCH [116-120]. En cas de poussée sévère, on peut observer une élévation plus marquée de la CRP (> 30 mg/L), une anémie significative, et une hypoalbuminémie, ces éléments augmentant le risque de colectomie [45, 121-123]. Un taux de CRP au-delà de 10 mg/L après 1 an de suivi est également prédictif de recours à la chirurgie [81, 124]. Aucun des examens biologiques précédemment cités n'est spécifique de la RCH. Tous peuvent également être perturbés par les autres causes d'inflammation colique. Un dosage de la vitamine D est recommandé lors du diagnostic. Il est également recommandé de mettre à jour le calendrier vaccinal dans l'optique d'un éventuel traitement ultérieur par immunosuppresseurs et/ou biothérapie.

Recommandations 3.F (88,2 %)

Quels éléments biologiques doivent être demandés lors du diagnostic de RCH ?

Les paramètres biologiques au diagnostic ont pour but d'évaluer l'activité de la RCH. Ils comportent un hémogramme, un dosage de la CRP et éventuellement de la calprotectine fécale, un bilan hydroélectrolytique, un bilan hépatique, un bilan martial, le dosage de l'albuminémie et de la vitamine D [Grade C].

Une mise à jour du calendrier vaccinal du patient doit être réalisée [Grade D].

• 3.4.2. Examens microbiologiques au diagnostic

Lors du diagnostic comme en cas de rechute qu'elle soit modérée ou sévère, il est recommandé de réaliser une coproculture à la recherche des pathogènes classiques [125-129]. Il est nécessaire de dépister systématiquement une infection à *Clostridium difficile* devant toute RCH active [130].

Il est possible d'observer une réactivation d'une infection par le *cytomégalovirus* (CMV) au cours de la RCH, survenant chez des patients immunodéprimés [131-133]. Bien qu'une réactivation CMV ne soit pas toujours associée à une rechute de la RCH, elle peut occasionner

une poussée sévère. La recherche de cette infection doit donc être systématique en cas de rechute chez un patient traité par immunosuppresseur et/ou biothérapie. Les modalités diagnostiques de la colite à CMV ne sont pas consensuelles. Elles comprennent la mise en évidence du CMV au niveau colique en histologie et en immunohistochimie (voire la recherche du CMV sur biopsies coliques par PCR). La présence de quelques corps d'inclusion intranucléaire en histologie ne préjuge pas forcément de la présence d'une réactivation CMV. À l'inverse, la présence de multiples corps d'inclusion est fortement évocatrice [120, 134-138].

Il est également recommandé de réaliser un examen parasitologique des selles en cas de voyage en zone d'endémie parasitaire et de réaliser un dépistage d'infection sexuellement transmissible en cas de contexte évocateur. Il est possible de réaliser d'autres examens biologiques en fonction des données cliniques.

Recommandation 3.G (95,6 %)

Quels éléments microbiologiques doivent être évalués lors du diagnostic de RCH ? lors d'une poussée de RCH ?

La réalisation d'une coproculture est recommandée en cas de poussée sévère et/ou réfractaire [Grade C].

La recherche d'une infection à *Clostridium difficile* est recommandée au diagnostic et au cours de chaque rechute [Grade B].

Une recherche de réactivation CMV est recommandée en cas de rechute chez un patient traité par immunosuppresseur et/ou biothérapie. Elle repose en première intention, sur la réalisation de biopsies coliques et la recherche de corps d'inclusion à CMV en histologie et en immunohistochimie [Grade C].

• 3.4.3. Place des biomarqueurs

Les marqueurs sérologiques les plus étudiés sont les anticorps périmucléaires atypiques anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (pANCA) et les anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) de type IgA. Les pANCA sont détectables chez 65 % des patients atteints de RCH et chez moins de 10 % chez les patients atteints de maladie de Crohn [136, 139]. Compte tenu de leur faible sensibilité, l'utilisation de ces marqueurs sérologiques n'est pas recommandée de façon systématique. Ils peuvent néanmoins être dosés lorsqu'il existe un doute diagnostique avec une maladie de Crohn ou un autre diagnostic différentiel [140-146]. L'utilisation de marqueurs génétiques n'est actuellement pas recommandée en l'absence de bénéfice clinique pour le patient.

Recommandation 3.H (98,5 %)

Quel(s) marqueur(s) sérologique(s), génétique(s) utiliser pour la RCH ? Pour la sévérité de la RCH ?

L'utilisation de marqueurs moléculaires génétiques ou sérologiques n'est recommandée ni pour la classification de la RCH ni pour l'évaluation de la sévérité [Grade B].

Plusieurs protéines secrétées par les polynucléaires neutrophiles sont utilisées comme marqueurs de l'inflammation intestinale au cours des MICI (calprotectine, élastase, lysozyme, et lactoferrine) [147-150]. Parmi ces marqueurs, la calprotectine fécale est le marqueur le plus sensible [151].

De nombreuses études ont confirmé l'utilité de mesurer la calprotectine fécale pour identifier les patients atteints de RCH ayant une inflammation intestinale latente. Il existe en effet une excellente corrélation entre la calprotectine fécale et les indices endoscopiques évaluant la sévérité de la RCH [47, 49, 50, 152]. Il faut néanmoins noter que la calprotectine fécale n'est pas spécifique car elle s'élève quelle que soit la cause de l'inflammation. Le dosage de la calprotectine fécale permet également d'assurer un suivi non-invasif de l'activité de la RCH [6, 153, 154]. Il existe désormais des kits d'autodosage ambulatoire qui présentent les mêmes performances que les tests ELISA [155].

Recommandation 3.I (92,6 %)

Quel est l'intérêt de la calprotectine fécale au cours de la RCH ?

Le dosage de la calprotectine fécale est une méthode fiable et sensible pour évaluer l'inflammation intestinale ce qui rend sa mesure utile pour le suivi des patients atteints de RCH comme alternative non invasive à un examen endoscopique [Grade B].

Un taux de calprotectine fécale supérieur à 250 µg/g est considéré comme un seuil significatif d'inflammation intestinale [Grade B].

3.5. Évaluation endoscopique au cours de la RCH

Lors du diagnostic et avant d'initier un nouveau traitement, il est recommandé de pratiquer un bilan endoscopique, au minimum par une rectosigmoïdoscopie, afin de confirmer l'existence d'une maladie active, d'écarter des diagnostics différentiels tels que le

syndrome de l'intestin irritable, un cancer incident, une microrectie et/ou un prolapsus rectal et d'éliminer une surinfection.

Pour confirmer le diagnostic de RCH, une iléocoloscopie est nécessaire, permettant de la réalisation d'au moins deux biopsies provenant de cinq segments distincts incluant le rectum et l'iléon terminal. Des biopsies doivent également être réalisées au niveau des zones les plus lésées, en périphérie des zones ulcérées. Une cartographie histologique complète du côlon et de l'iléon permet de confirmer l'extension des lésions d'activité et d'écarter un diagnostic différentiel de maladie de Crohn envisagée lors d'intervalle muqueux sain, de granulome ou d'atteinte iléale.

En cas de colite aiguë grave inaugurale, la réalisation d'au moins deux biopsies lors d'une rectosigmoïdoscopie est suffisante pour confirmer le diagnostic.

Recommandation 3.J (100,0 %)

Est-il nécessaire de réaliser des biopsies endoscopiques lors du diagnostic de RCH ?

Lors du diagnostic de RCH, il est conseillé de réaliser une iléocoloscopie complète et de réaliser au moins deux biopsies par sites pour examen anatomopathologique [Grade B].

• 3.5.1. Aspects endoscopiques de la RCH

Les lésions endoscopiques débutent typiquement dès le bas rectum, au-dessus de la ligne pectinée et s'étendent sur une étendue variable mais de façon continue, sans intervalle de muqueuse saine. La démarcation entre muqueuse saine et muqueuse pathologique est généralement nette et donc facilement identifiable. Il existe

trois types de lésions élémentaires : l'altération voire la disparition complète de la trame vasculaire ; un érythème, une friabilité de la muqueuse avec un saignement au contact de l'endoscope et parfois un saignement spontané ; des érosions et/ou ulcérations [156-158]. Ces lésions élémentaires endoscopiques ont permis la construction de différents scores de sévérité endoscopique parmi lesquels le sous-score endoscopique de la Mayo Clinic (tableau 3) et l'UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) (tableau 4). Ces deux scores prennent en compte l'intensité maximale des lésions observées. L'UCEIS repose sur l'appréciation de trois composantes que sont l'altération de la trame vasculaire, le saignement muqueux et la présence d'érosions et ulcération [156, 157, 159]. Ce score est le seul à avoir été validé.

La présence d'ulcérations creusantes ne revêt pas de valeur pronostique significative. Après plusieurs années d'évolution de la RCH, il est possible d'observer un aspect raccourci et tubulisé du côlon avec une réduction voire une disparition des haustrations coliques ainsi que la présence de pseudo-polypes inflammatoires [160].

Recommandation 3.K (100,0 %)

Quel(s) est(sont) l'(les) aspect(s) endoscopique(s) caractéristique(s) de la RCH ?

Il n'y a pas de signe endoscopique pathognomonique de RCH. L'atteinte endoscopique est caractérisée par une inflammation continue ascendante, débutant dans le bas rectum et s'étendant de façon variable mais continue et sans intervalle de muqueuse saine. Les lésions élémentaires comportent l'altération de la trame vasculaire, la présence de saignement luminal et d'érosions et/ou d'ulcérations [Grade B].

Il est recommandé d'utiliser l'indice de sévérité endoscopique de la RCH (UCEIS) pour grader la sévérité des lésions [Grade B].

TABLEAU 3 • Indice clinique de la Mayo Clinic (adapté de Rutgeerts P, et al. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2462-76).

Indice de la Mayo Clinic	0	1	2	3
Sous-score de fréquence des selles (en plus du nombre habituel)	0	1 à 2	3 à 4	≥ 5
Sous-score de saignement rectal	Absent	< 50 % des émissions	> 50 % des émissions	Émission isolée de sang pur
Sous-score endoscopique	Aucune	Anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère friabilité)	Anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, friabilité modérée, érosions)	Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)
Évaluation globale du médecin	Normale	Légère	Modérée	Sévère

TABLEAU 4 • Indice UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) adapté de Travis S, *et al. Gut* 2012 ; 61 : 535-42 et Travis S, *et al. Gastroenterology* 2013 ; 145 : 987-95).

Trame vasculaire	<input type="checkbox"/> 1 normal	Trame vasculaire normale avec arborisation capillaire nettement visible
	<input type="checkbox"/> 2 Disparition partielle	Disparition partielle de la trame vasculaire
	<input type="checkbox"/> 3 Disparition	Disparition complète de la trame vasculaire
Saignement	<input type="checkbox"/> 1 : Aucun	Absence de sang visible
	<input type="checkbox"/> 2 : Muqueux	Traces de sang coagulé à la surface de la muqueuse, lavable lors de l'endoscopie
	<input type="checkbox"/> 3 : Luminal, discret	Présence de sang frais en faible quantité dans la lumière
	<input type="checkbox"/> 4 : Luminal modéré ou sévère	Présence nette de sang frais dans la lumière OU suintement hémorragique de la muqueuse persistant après lavage
Érosions et ulcères (lésions les plus sévères)	<input type="checkbox"/> 1 : Aucune	Absence d'ulcération visible
	<input type="checkbox"/> 2 : Érosions	Ulcérations planes (< 5 mm) à fond blanc ou jaune
	<input type="checkbox"/> 3 : Ulcérations superficielles	Ulcérations planes (> 5 mm), recouvertes d'un enduit fibrineux
	<input type="checkbox"/> 4 : Ulcérations profondes	Ulcérations creusantes, à bords surélevés

La présence d'une sténose colique au cours de la RCH doit faire évoquer une transformation carcinomateuse ou discuter du diagnostic de maladie de Crohn. Une analyse histologique minutieuse à partir de biopsies multiples, doit être réalisée sans délai. Une relecture par deux anatomopathologistes indépendants doit être réalisée pour dépister la présence de lésions dysplasiques et/ou carcinomateuses [161]. En cas de sténose colique sur RCH, une prise en charge chirurgicale doit être envisagée. Un coloscanner doit être réalisé en cas d'exploration endoscopique incomplète de la totalité du côlon.

Recommandation 3.L (92,6 %)

Quelle est la conduite à tenir devant une sténose colique au cours de la RCH ?

En cas de RCH évoluant depuis de nombreuses années, la présence d'une sténose colique doit faire évoquer une transformation carcinomateuse. Une analyse histologique est indispensable. La prise en charge chirurgicale doit être envisagée de façon systématique. Un coloscanner doit être réalisé en cas d'exploration endoscopique incomplète de la totalité du côlon [Grade D].

• 3.5.2. Inflammation discontinue au cours de la RCH

Bien que les lésions endoscopiques soit typiquement continues et sans intervalle de muqueuse saine, il est

possible d'observer des lésions discontinues au cours de la RCH. Dans une série rétrospective, les patients présentant des lésions discontinues présentaient un profil évolutif plus favorable que ceux présentant des lésions typiques [162].

Une épargne rectale peut être observée dans certains cas pédiatriques non traités, et chez les adultes traités de façon topique et ceux atteints de cholangite sclérosante associée [163-167]. La présence d'une inflammation péri-appendiculaire, parfois plus étendue au niveau caecal a été décrite, notamment lors du diagnostic de RCH, jusque dans 75 % des cas. Une atteinte moins marquée du côlon intermédiaire, confirmé en histologie, et possible [134, 136]. Ces lésions sont associées à une meilleure réponse au traitement mais à un risque accru de pochite après chirurgie [168-171].

Une iléite de reflux, microscopique et/ou macroscopique, peut être observée chez 20 % des patients présentant une RCH pancolique. Il convient alors d'éliminer une maladie de Crohn par un examen morphologique de l'intestin grêle. Ces lésions semblent secondaires à une béance de la valvule iléocœcale et à un reflux de matières fécales dans l'intestin grêle [172-174].

• 3.5.3. Réévaluation endoscopique après traitement

Il n'existe pas d'étude ayant évalué l'impact de la surveillance endoscopique sur l'évolution de la RCH. Toutefois, un suivi endoscopique apparaît nécessaire pour guider les choix thérapeutiques et dépister la dysplasie et le cancer colorectal. Dans une étude norvégienne en population, l'existence d'une cicatrisation

muqueuse (aspect normal ou friabilité légère correspondant à un sous-score de la Mayo Clinic de 0 ou 1) évaluée entre 6 mois et 2 ans après le diagnostic était associée à une réduction du risque de colectomie (1,6 % vs. 7 %, à 5 ans) [175]. Dans une autre étude rétrospective italienne, 157 patients nouvellement diagnostiqués et traités par corticothérapie et de façon instable par 5-ASA, ont été étudiés [176]. L'existence d'une cicatrisation muqueuse à 3 mois était associée à un risque réduit de rechute, d'hospitalisation, de recours à un traitement immunosuppresseur et de colectomie. Dans une étude prospective multicentrique incluant des patients atteints de RCH légère à modérée traités par 5-ASA oraux ou topiques, l'existence d'une cicatrisation muqueuse était associée à un risque réduit de rechute dans l'année [177].

Recommandation 3.M (88,2 %)

Dans quelles situations est-il nécessaire de réévaluer les lésions endoscopiques au cours de la RCH ?

La présence d'une cicatrisation muqueuse au cours de la RCH est facteur pronostique favorable [Grade B]. Il est recommandé d'évaluer le degré de cicatrisation muqueuse en cas de rechute, de forme corticodépendante, corticorésistante ou en cas de discussion de colectomie [Grade D].

3.6. Examen morphologique

Il n'est pas recommandé de réaliser d'examen d'imagerie de l'intestin grêle de façon systématique lors du diagnostic de RCH [178]. Néanmoins, il est souhaitable de réaliser une entéro-IRM, une vidéocapsule endoscopique de l'intestin grêle ou un entéroscanner chez les patients ayant une iléite de reflux, une atteinte colique discontinue ou une épargne rectale.

Chapitre 4 : Histopathologie

L'analyse histopathologique a un intérêt diagnostique, dans le suivi de l'activité de la RCH et le dépistage des lésions dysplasiques et du cancer colorectal. Des données complémentaires peuvent être consultées dans une publication spécifique d'ECCO [179, 180].

4.1. Considérations générales

La RCH est une maladie inflammatoire limitée à la muqueuse. Les anomalies histologiques classiquement observées sont polymorphes et parfois hétérogènes. Les quatre lésions histologiques à prendre en compte sont la présence de modifications de l'architecture muqueuse, la

cellularité au niveau de la lamina propria, l'infiltration par des polynucléaires neutrophiles et les anomalies de l'épithélium [120, 179-181].

Les biopsies prélevées en muqueuse lésée et si possible en muqueuse non lésionnelle, à raison d'au moins deux biopsies par segment, sur les 5 segments différents incluant l'iléon et le rectum, doivent être collectées dans des pots séparés, étiquetées et fixées avant leur transport dans une solution de formol tamponnée à 10 %. Un compte rendu détaillé indiquant pour chaque pot la provenance et la description des lésions sur le site, ainsi que des informations cliniques pertinentes pouvant orienter l'anatomopathologiste est à joindre aux biopsies.

Recommandation 4.A (95,6 %)

4.A. Quels sont les prérequis pour une lecture anatomopathologique orientée au cours de la RCH ?

Les biopsies sont prélevées en muqueuse lésionnelle et non lésionnelle. Les biopsies doivent être recueillies dans des flacons distincts identifiés, accompagnés de la description endoscopique et des informations cliniques pertinentes, de façon à permettre une analyse histologique éclairée. Les biopsies collectées sont immédiatement fixées dans une solution de formol tamponnée à 10 % avant le transport [Grade D].

4.2. Données anatomopathologiques au cours de la RCH

• 4.2.1. Au stade précoce

À un stade précoce, les lésions architecturales muqueuses ou de plasmocytose basale qui témoignent d'une inflammation chronique peuvent manquer. Ces lésions ne s'observent que dans 20 % des cas dans les deux premières semaines et deviennent systématiques à partir de 4 semaines d'évolution. Elles se caractérisent par la présence de dystrophie des cryptes, de modification profonde de l'architecture de la muqueuse, avec un aspect irrégulier, parfois villositaire voire une atrophie muqueuse. Avant ce stade, la distinction avec une colite infectieuse, médicamenteuse ou ischémique, par exemple, n'est pas forcément aisée [120, 179, 180]. Dans ce cas, il est recommandé de renouveler à distance l'examen endoscopique et de pratiquer une nouvelle série de biopsie pour permettre un diagnostic de certitude. La plasmocytose basale est le signe caractéristique le plus précoce au cours de la RCH. Sa présence a une forte valeur prédictive positive en faveur du diagnostic de RCH. Elle est ainsi observée dans 38 % des cas dès les

deux premières semaines d'évolution. La distribution de la plasmocytose basale est généralement focale mais il est possible d'observer des lésions plus diffuses [182].

Recommandation 4.B (85,3 %)

Quels sont les signes histologiques d'une RCH active à un stade précoce ?

La plasmocytose basale est le signe histologique le plus précoce et le plus évocateur de RCH à un stade précoce. La désorganisation architecturale n'apparaît classiquement qu'après 4 semaines d'évolution [Grade C]. En cas de doute diagnostique, les biopsies doivent être renouvelées dans un délai d'au moins 6 semaines pour permettre l'apparition de signes histologiques de chronicité [Grade D].

• 4.2.2. Au stade d'état

À la phase d'état, les lésions histologiques classiquement observées au cours de la RCH combinent de façon variable et hétérogène, des signes histologiques de chronicité sous la forme d'une désorganisation architecturale de la muqueuse, une réduction de la densité des cryptes associées à une infiltration lymphoplasmocytaire incluant les lésions de plasmocytose basale, une irrégularité du relief muqueux et l'absence de granulome (tableau 5) [183, 184]. On observe également des signes d'activité histologique aiguë caractérisée par la présence de polynucléaires neutrophiles au sein de l'épithélium, ainsi que de façon inconstante de polynucléaires éosinophiles

[120, 179, 180]. Au sein des zones d'activité, il est possible d'observer des zones d'effraction muqueuse sous la forme d'érosions et/ou d'ulcérations. On observe également des lésions de cryptite voire d'abcès cryptique. Bien que non spécifique de la RCH, il est également souvent observé une perte de la mucosécrétion de l'épithélium en phase active.

Chez un patient non traité, les lésions histologiques sont continues et confluentes, sans intervalle de muqueuse saine, s'étendant du rectum jusqu'à côlon proximal avec un gradient décroissant en termes de sévérité histologique, jusqu'à la limite des lésions, identifié par l'endoscopiste lors de la coloscopie [120, 179, 180]. Il est possible de voir une discordance entre les constatations endoscopiques et anatomopathologiques notamment lorsqu'il existe une atteinte discontinue avec une zone intercalaire macroscopiquement saine mais histologiquement active. Au cours du temps, il est possible d'observer des lésions histologiques discontinues et segmentaires ainsi qu'une épargne rectale, qui peuvent parfois à tort faire basculer le diagnostic de RCH vers celui de maladie de Crohn [166, 179, 180, 185-187].

Recommandation 4.C (98,5 %)

Quels sont les signes histologiques d'une RCH active à un stade tardif ?

À la phase d'état, la RCH active se caractérise par des signes histologiques de chronicité (distorsion architecturale des cryptes, infiltrat lymphoplasmocytaire profond incluant la plasmocytose basale) et des signes d'activité histologique définie (présence de polynucléaires neutrophiles dans l'épithélium générant des

TABLEAU 5 • Définition des lésions histologiques fréquemment observées au cours de la RCH.

Aspect histologique	Définition
Infiltrat lymphoïde nodulaire	Au moins deux nodules lymphoïdes pourvus ou non de centre germinal, situé à la base de la muqueuse
Plasmocytose basale	Plasmocytes au niveau de la base de la lamina propria ou en dessous des cryptes
Abcès cryptique	Infiltrat à polynucléaires neutrophiles au sein de la lumière de la crypte
Modification de l'architecture des cryptes	Présence de cryptes branches, irrégulière, tortueuse, dilatée, réparties de façon irrégulière et hétérogène au sein de la muqueuse
Atrophie cryptique	Réduction de la taille des cryptes avec augmentation de l'espace séparant la base des cryptes et la musculaire muqueuse
Cryptite	Présence de polynucléaires neutrophiles au sein de l'épithélium des cryptes
Déplétion en mucines	Réduction franche des cellules à mucus (Goblet cells) au sein de l'épithélium cryptique
Métaplasie à cellules de Paneth	Présence dans l'épithélium de cellules caliciformes comportant des granulations éosinophiles, généralement retrouvée au niveau du côlon gauche et transverse
Ulcération/Érosion	Perte de substance de l'épithélium remplacé par un tissu de granulation avec présence d'amas de fibrine, d'un infiltrat à polynucléaires neutrophiles et de structures vasculaires désorganisées. L'ulcère est plus profond, atteignant la musculaire muqueuse

érosions ou ulcérations, lésions de cryptite voire d'abcès cryptiques). Bien que non spécifique, il est également souvent observé une perte de la mucosécration de l'épithélium en phase active [Grade B].

Recommandation 4.D (97,1 %)

Dans quels cas peut-il exister une hétérogénéité des lésions histologiques au cours de la RCH ?

L'absence de continuité des lésions au cours de la RCH active peut être observée sous traitement, sous la forme d'une épargne rectale lors de traitement topique efficace ou d'une atteinte cœcale ou péri-appendiculaire suspendue. Une inflammation iléale terminale minime avec béance valvulaire dite « iléite de reflux » peut exister dans la RCH pancolique souvent associée à une cholangite sclérosante primitive [Grade D].

giques ont été élaborés : l'indice de Nancy et l'index histopathologique de Robarts (*tableaux 6 et 7*) [35, 190, 191]. Ces deux indices ont été validés de façon comparative avec le score de Geboes plus difficile à utiliser en pratique clinique, et la calprotectine fécale. L'indice de Nancy présente le bénéfice de sa facilité d'utilisation par rapport à l'indice histopathologique de Robarts qui est plus complexe à calculer [180].

Recommandation 4.E (89,7 %)

Quels scores histopathologiques doit-on utiliser au cours de la RCH ?

Il est recommandé d'utiliser l'indice de Nancy pour évaluer le degré d'activité histologique de la RCH en routine voire l'indice histopathologique de Robarts, plus complexe à calculer [Grade B]. Ces deux scores ont été validés en comparaison à un gold standard et à la calprotectine fécale.

Plusieurs scores histopathologiques ont été développés pour décrire l'intensité des lésions histologiques de la RCH [22, 34, 188, 189]. Récemment, deux scores histolo-

• 4.2.3. Au stade de quiescence

Au stade de quiescence ou d'inactivité, les signes histologiques d'inflammation active, notamment l'infil-

TABEAU 6 • Indice d'activité histologique de Nancy (adapté d'après Marchal-Bressenot A, *et al. Gut* 2017 ; 66 : 43-9).

	Ulcération	Infiltrat à PNN	Infiltrat inflammatoire chronique	Modifications architecturales
Grade 4	Oui			
Grade 3	Non	Modérée à sévère		
Grade 2	Non	Léger à modéré		
Grade 1	Non	Non	Oui	Oui
Grade 0	Non	Non	Oui ou Non	Non

TABEAU 7 • Indice d'activité histologique de Robarts (adapté de Mosli MH, *et al. Gut* 2017 ; 66 : 50-58).

		0	1	2	3
Indice d'activité histologique de Robarts	= 1 × infiltrat inflammatoire chronique	Normal	Léger	Modéré	Marqué
	+ 2 × PNN dans la lamina propria	Aucun	Léger	Modéré	Marqué
	+ 3 × PNN dans l'épithélium	Aucun	< 5 % des cryptes	< 50 % des cryptes	≥ 50 % des cryptes
	+ 5 × érosion et/ou ulcération	Aucune	Érosion équivoque*	Erosion	Ulcération ou tissu de granulation
	Somme	0 à 43			

* Aspect régénératif de l'épithélium au contact d'une inflammation active ou décollement ponctuel.

TABEAU 8 • Variations des paramètres érythrocytaires en fonction du type d'anémie.

	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Anémie mixte
Hémoglobine	Diminuée	Diminuée	Diminuée
Coefficient de saturation de la transferrine	Diminué	Diminué	Diminué
Ferritinémie	Diminuée	Augmentée	Diminuée ou normale
Récepteurs solubles de la transferrine	Augmentés	Normaux	Augmentés
Volume globulaire moyen	Diminué	Diminué ou normal	Diminué ou normal

trat neutrophilique, disparaissent. À l'inverse, les signes histologiques de chronicité que sont la désorganisation architecturale, la plasmocytose basale et l'infiltrat lymphoplasmocytaire dense, l'atrophie muqueuse et la métaplasie à cellule de Paneth peuvent persister au long cours [120, 179, 180]. Il peut être également observé une restauration de la mucosécrétion au niveau de l'épithélium colique [119, 179, 180].

Recommandation 4.F (94,1 %)

Quels sont les signes histologiques observables au cours de la RCH quiescente ?

Au cours de la RCH quiescente, une cicatrisation histologique partielle ou complète est possible. Elle est caractérisée par la disparition des signes histologiques d'activité, la restauration de la mucosécrétion et la persistance d'un certain degré d'atrophie muqueuse et de distorsion cryptique [Grade C].

La définition de la rémission histologique n'est pas consensuelle. Elle peut être définie par la disparition complète des signes d'activité histologique et des signes d'inflammation chronique et la restauration de la mucosécrétion [179, 180, 192]. La persistance de lésions séquellaires comme une atrophie glandulaire, une fibrose sous-muqueuse ou un aspect minime de distorsion cryptique peut être tolérée.

Recommandation 4.G (92,6 %)

Comment définir la rémission histologique ?

La rémission histologique peut être définie par une normalisation quasi-intégrale de la muqueuse colorectale avec disparition des signes histologiques d'activité et d'inflammation chronique et la restauration de la mucosécrétion. La persistance de lésions séquellaires comme une atrophie glandulaire, une fibrose sous-muqueuse ou un aspect minime de distorsion cryptique peut être toléré [Grade D].

Les indices histopathologiques de Nancy et de Robarts ont été construits afin de rendre compte de la rémission histologique. Ainsi, une rémission histologique est définie comme un indice de Nancy de 0 ou un indice de Robarts ≤ 3 . La réponse histologique est définie par un Indice de Nancy de 0 ou 1 ou un indice histopathologique de Robarts ≤ 9 (en l'absence d'érosion ou d'ulcération et avec un sous-score de 0 pour la présence de polynucléaires neutrophiles dans l'épithélium) [180, 188].

Recommandations 4.H (95,6 %)

Existe-t-il des scores histologiques définissant la rémission histologique ?

La rémission histologique est définie par un indice de Nancy de 0 ou un indice de Robarts ≤ 3 [Grade B].

Il peut exister une discordance entre cicatrisation endoscopique et rémission histologique. Ainsi, il a été montré que les patients ayant une rémission histologique présentaient un risque moindre de rechute sévère et de colectomie [35]. De façon similaire, il a été montré que les patients présentant une inflammation microscopique résiduelle sévère avaient un risque accru de développer un cancer colorectal [193]. Les lésions prédictives témoignant d'une activité histologique résiduelle chez un patient en rémission clinique avec cicatrisation muqueuse sont la plasmocytose basale, la persistance d'un infiltrat inflammatoire du chorion, une infiltration à polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles, la présence de cryptite et/ou d'abcès cryptique, la perte de la mucosécrétion et la présence d'une désorganisation architecturale franche.

Chapitre 5 : Manifestations extra-intestinales

Des recommandations spécifiques dédiées à la prise en charge des manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont été publiées par ECCO [69, 194].

5.1. Anémie

• 5.1.1. Éléments diagnostiques

L'anémie est définie par une diminution de l'hémoglobine en dessous de 12 g/dL chez la femme et de 13 g/dL chez l'homme [194, 195]. Elle est une complication fréquente de la RCH, observée chez 21 % des patients. Cette anémie peut être liée à une carence martiale, à l'inflammation chronique ou à la combinaison des deux [196, 197]. D'autres causes d'anémie sont néanmoins possibles telle que les carences en vitamines B9 et B12, une anémie hémolytique auto-immune ou une anémie d'origine médicamenteuse [198].

Recommandation 5.A (98,5 %)

Quels sont les éléments de surveillance d'une anémie au cours de la RCH ?

L'anémie est définie par une diminution de l'hémoglobine < 12 g/dL chez la femme et < 13 g/dL chez l'homme [Grade B].

Au cours de la RCH, l'anémie est le plus souvent liée à une carence martiale, une inflammation chronique ou la combinaison des deux [Grade C].

Au cours de la RCH, la carence martiale est définie par une ferritine < 30 µg/L. Une ferritine < 100 µg associée à un syndrome inflammatoire biologique est en faveur d'une carence martiale [Grade C].

Un dépistage de l'anémie et de la carence martiale est recommandé chez tout patient atteint de RCH tous les 6-12 mois en cas de rémission et tous les 3 mois en cas de RCH active, au moyen d'un hémogramme et du dosage de la CRP et de la ferritine [194].

Recommandation 5.B (95,6 %)

Quels sont les éléments de surveillance d'une anémie au cours de la RCH ?

Une anémie doit être dépistée chez tout patient atteint de RCH, au moyen d'un hémogramme et du dosage de la ferritine et de la CRP, tous les 6-12 mois en cas de rémission clinique et tous les 3 mois en cas de RCH active [Grade D].

En cas d'anémie, il est nécessaire de compléter le bilan en mesurant le taux de réticulocytes, le coefficient de saturation de la transferrine et selon les cas, le dosage des vitamines B9 et B12, de l'haptoglobine, de la lacticoeshydrogénase, de l'urée et de la créatinine

[199, 200]. Une consultation avec un hématologue peut être proposée si la cause de l'anémie n'est pas résolue avec le bilan proposé.

Une anémie mixte, par carence martiale et inflammatoire, est caractérisée par une microcytose et une hypochromie. Une valeur de ferritine < 30 ng/mL reflète une carence martiale (tableau 8). Cependant la ferritine peut être normale voire augmentée en cas d'anémie inflammatoire associée. Dans cette situation, le dosage du coefficient de saturation de la transferrine peut être informatif. En situation inflammatoire, une valeur de ferritinémie < 100 ng/mL témoigne d'une carence en fer. Le récepteur soluble de la transferrine, même s'il n'est pas réalisé en pratique courante, et le calcul du ratio récepteur soluble de la transferrine/log(ferritine), peuvent aider à différencier une anémie par carence martiale d'une anémie inflammatoire [201].

Recommandation 5.C (83,8 %)

En cas d'anémie avérée, quels examens complémentaires doivent être réalisés ?

En cas d'anémie avérée, un bilan complémentaire doit être réalisé, comportant le taux de réticulocytes, le coefficient de saturation de la transferrine et selon les cas, le dosage des vitamines B9 et B12, de l'haptoglobine, de la lacticoeshydrogénase, de l'urée et de la créatinine [Grade C].

• 5.1.2. Prise en charge de la carence martiale au cours de la RCH

La supplémentation martiale est recommandée chez tous les patients atteints de RCH ayant une anémie par carence martiale car elle peut améliorer la qualité de vie des patients. En cas de carence martiale isolée, le bénéfice d'une supplémentation systématique est controversé. Le but de la supplémentation est de normaliser le taux d'hémoglobine. Le taux d'hémoglobine devra progresser d'au moins 2 g/dL en 4 semaines pour obtenir une correction efficace. La correction de la carence martiale peut se faire par voie orale en cas d'anémie modérée (hémoglobine > 11 g/dL) sans dépasser 100 mg de fer par jour. L'observance de la voie orale est souvent diminuée par sa mauvaise tolérance digestive

TABLEAU 9 • Schéma simplifié de l'estimation de fer total nécessaire.

Hémoglobine (g/dL)	Poids < 70 kg	Poids ≥ 70 kg
10-12 (femme) 10-13 (homme)	1 000 mg	1 500 mg
7-10	1 500 mg	2 000 mg

et pas sa durée. La voie intraveineuse est à privilégier car elle permet de restaurer les stocks de fer plus rapidement, avec une meilleure tolérance clinique. L'estimation des besoins en fer est basée sur l'hémoglobine et le poids du patient, plutôt que sur la formule de Ganzoni qui permet de calculer le déficit réel en fer (*tableau 9*).

Après supplémentation, une surveillance trimestrielle de l'hémoglobine et la ferritine est recommandée pendant un an. Après un traitement efficace par voie intraveineuse, une nouvelle perfusion est à envisager quand la ferritine sérique est inférieure à 100 µg/L ou que le taux d'hémoglobine est inférieur à 12 ou 13 g/dL.

Recommandation 5.D (97,1 %)

Quelle est la prise en charge de l'anémie par carence martiale au cours de la RCH ?

En cas d'anémie par carence martiale, une supplémentation martiale est recommandée de façon systématique [Grade B]. La voie intraveineuse doit être utilisée en première intention en cas de RCH active, d'intolérance connue au fer oral ou d'un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL [Grade D].

5.2. Manifestations articulaires

Les manifestations articulaires sont fréquentes au cours des MICI, observées chez environ 20 % des cas [202]. On distingue les atteintes axiales et périphériques [203]. Leur caractère inflammatoire est généralement évalué sur le rythme des douleurs survenant volontiers en fin de nuit et s'associant à un dérouillage matinal d'au moins 30 minutes et à une amélioration à l'exercice physique. Elles s'intègrent dans le spectre des spondyloarthrites selon les critères de classification proposés par les sociétés savantes de rhumatologie [204].

• 5.2.1. Arthralgies périphériques

Il existe classiquement deux types d'atteinte articulaire périphérique, bien que cette distinction n'ait jamais été validée [203]. Dans le type 1, moins de 5 articulations sont touchées et de façon préférentielle ce sont les grosses articulations des membres inférieurs, les coudes et les épaules. L'atteinte est alors fréquemment aiguë, asymétrique et migratrice. Les symptômes sont généralement synchrones de l'activité de la MICI. Dans le type 2, plus de 5 articulations sont concernées. L'atteinte prédomine alors sur les petites articulations et les membres supérieurs. Elles sont fréquemment chroniques et symétriques. Les symptômes ne sont généralement pas synchrones de l'activité de la MICI. Elles s'associent volontiers à des poussées d'uvéite.

Recommandation 5.E (92,6 %)

Quels sont les critères diagnostiques d'une spondyloarthrite périphérique et/ou enthésitique associée à la RCH ?

Le diagnostic de spondyloarthrite périphérique et/ou enthésitique associée à la RCH est basé sur la présence de signe objectif d'arthralgie inflammatoire et sur l'exclusion des diagnostics différentiels [Grade C].

• 5.2.2. Arthralgies axiales

Au cours de la RCH, l'atteinte axiale (rachis, sacro-iliaques et paroi thoracique antérieure) est moins fréquente que l'atteinte périphérique [205-207]. Le diagnostic repose sur des signes objectifs d'inflammation et la présence de signes de sacro-iliite radiographique et/ou en IRM [204, 208, 209].

Recommandation 5.F (94,1 %)

Quels sont les critères diagnostiques d'une spondyloarthrite axiale associée à la RCH ?

Le diagnostic de spondyloarthrite axiale associée à la RCH est basé sur la mise en évidence de signes inflammatoires objectifs au niveau axial (rachis, articulations sacro-iliaques et paroi thoracique antérieure) associée à des anomalies radiographiques et/ou en IRM des sacro-iliaques [Grade B].

• 5.2.3. Prise en charge de la spondyloarthrite au cours de la RCH

Comme pour la RCH, l'objectif du traitement de la spondyloarthrite est de contrôler l'inflammation, de faire disparaître les douleurs et de prévenir le handicap fonctionnel [210-213]. De façon générale, le recours à la kinésithérapie motrice, la réhabilitation par physiothérapie ainsi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en cure courte constituent le traitement de première intention. Pour les atteintes périphériques de type 1, d'évolution habituellement synchrones aux poussées de RCH, le traitement est également efficace sur l'atteinte articulaire. Dans les atteintes périphériques de type 2, le traitement de première intention repose sur la sulphasalazine ou le méthotrexate éventuellement associé à des gestes d'infiltration locale et en cas d'échec aux anti-TNF. Dans les formes axiales, la sulphasalazine, le méthotrexate et l'azathioprine sont peu efficaces [214]. Dans cette indication, les anti-TNF (à l'exception de l'éta nercept) sont le choix de première intention, avec une efficacité clinique établie [106, 208, 215-223].

5.3. Anomalies de la densité minérale osseuse

Le diagnostic d'ostéoporose chez l'adulte est défini par un T score < - 2,5 à l'ostéodensitométrie. La réalisation d'une ostéodensitométrie est indiquée en cas de RCH chronique active, particulièrement en cas d'utilisation répétée ou prolongée des corticoïdes systémiques. À noter que le remboursement de l'ostéodensitométrie en France est possible en cas de prise préalable d'une corticothérapie orale. Une supplémentation vitamino-calcique (500 à 1 000 mg de calcium et 800 à 1 000 UI de vitamine D3) est indiquée pour un T-score < - 1,5, en cas de corticothérapie systémique. L'utilisation des bisphosphonates est indiquée en cas d'ostéoporose fracturaire.

5.4. Manifestations cutanéomuqueuses

• 5.4.1. Érythème noueux

L'érythème noueux est une dermo-hypodermite lymphohistiocytaire se présentant sous la forme de nodules sous-cutanés, érythémato-violacés, chauds et douloureux, situés de façon symétrique, sur les crêtes tibiales, autour des chevilles ou des genoux [224]. La couleur de la peau en regard évolue de façon contusifforme. Les nodules disparaissent en quelques semaines. Le traitement de l'érythème noueux est celui de la RCH [225, 226].

• 5.4.2. Pyoderma gangrenosum

Le pyoderma gangrenosum est une dermatose neutrophilique, spontanée ou faisant volontiers suite à un traumatisme local [227]. Il s'agit de lésions érythémato-pustuleuses parfois nodulaires, s'étendant de proche en proche pour former des plaques largement ulcérées, irrégulières et à bordure inflammatoire. Les lésions sont typiquement indolores. Il survient préférentiellement au niveau des membres inférieurs, et sur le pourtour des cicatrices, des stomies et des zones péri-orificielles. La corrélation entre le pyoderma gangrenosum et l'activité de la RCH est inconstante [228]. Le traitement de première intention est la corticothérapie locale et/ou orale. L'efficacité des anticalcineurines et des anti-TNF a été rapportée dans de nombreux cas permettant leur prescription en cas de forme réfractaire en accord avec un avis dermatologique spécialisé [229-233].

• 5.4.3. Dermatoses induites par les anti-TNF

Des lésions dermatologiques le plus souvent à type d'éruption eczématiforme ou psoriasiforme peuvent être observées sous traitement anti-TNF chez environ 20 % des patients atteints de RCH [234]. Elles surviennent plus volontiers chez la femme et en cas de tabagisme actif, mais évolue indépendamment du type

d'anti-TNF et de l'activité de la RCH [234-238]. Les dermocorticoïdes éventuellement associés aux kératolytiques, les émoullients, les analogues de la vitamine D et la PUVA thérapie constituent le traitement de première intention et permettent souvent une rémission partielle ou totale [236]. L'arrêt de l'anti-TNF incriminé est généralement efficace en cas d'échec des traitements topiques [236, 239]. L'utilisation concomitante d'une thiopurine avec l'anti-TNF pourrait réduire le risque de dermatose induite [240, 241]. Le changement d'anti-TNF s'associe le plus souvent à une récurrence de l'éruption en raison d'un effet classe. L'ustékinumab pourrait être une option thérapeutique dans cette situation [235].

Recommandation 5.G (98,5 %)

Quels sont les effets secondaires dermatologiques des anti-TNF ?

Les anti-TNF peuvent induire des lésions dermatologiques inflammatoires répondant le plus souvent à l'application de dermocorticoïdes. Les formes les plus sévères peuvent conduire à interrompre le traitement anti-TNF [Grade C].

5.5. Manifestations oculaires

Parmi les atteintes ophtalmologiques associées à la RCH, on distingue les épisclérites (généralement synchrones de l'activité de la MICI) et les uvéites (généralement asynchrones de l'activité de la MICI). Le traitement de l'épisclérite repose sur le traitement de la RCH et la prescription de corticoïdes topiques [242]. Les uvéites associées sont fréquemment bilatérales, insidieuses et prolongées [242]. La prise en charge est urgente en cas de baisse de l'acuité visuelle et nécessite une évaluation ophtalmologique spécialisée. Un diagnostic précoce et un traitement par corticoïdes topiques voire systémiques permettent un contrôle efficace de l'affection. Le recours aux immunosuppresseurs et aux anti-TNF est parfois nécessaire [69].

5.6. Manifestations hépatobiliaires

La prévalence de la stéatopathie métabolique et des calculs biliaires est augmentée au cours de la RCH, potentiellement associés à des fluctuations pondérales et un effet métabolique des traitements. Plusieurs médicaments couramment utilisés au cours des MICI peuvent être hépatotoxiques (méthotrexate, thiopurines et plus rarement anti-TNF).

La cholangite sclérosante primitive, affection inflammatoire chronique et fibrosante des voies biliaires intra- et extra-hépatiques, est la plus sévère des manifestations hépatobiliaires des MICI et plus particulièrement de la

RCH, de par son risque accru de cancer colorectal et de cholangiocarcinome [243, 244]. Le diagnostic repose sur la cholangio-IRM et sur la ponction biopsie hépatique en cas de cholangio-IRM normale [69]. Un traitement par acide ursodésoxycholique est généralement prescrit (15-20 mg/kg/jour) de façon à améliorer les tests hépatiques mais sans bénéfice démontré sur la survie sans transplantation hépatique ou la survenue de cholangiocarcinome. L'acide ursodésoxycholique a un effet délétère de fortes doses (> 20 mg/kg/jour) [245-249]. Une surveillance annuelle par cholangio-IRM est recommandée. Une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique n'est indiquée qu'en cas de sténose biliaire isolée, accessible et symptomatique [244]. De la même manière une coloscopie annuelle de dépistage du cancer colorectal est recommandée [69]. La transplantation hépatique demeure le seul traitement curatif de la cholangite sclérosante primitive, avec une survie à 5 ans proche de 85 %.

Chapitre 6 : Dépistage, surveillance, prévention et prise en charge de la dysplasie et du cancer colorectal au cours de la RCH

6.1. Introduction

La RCH est un facteur de risque de développer un cancer colorectal (CCR). Le CCR est responsable d'un décès sur 6 au cours de la RCH [250]. Les patients présentant un RCH ont notamment un âge médian de survenue du cancer colorectal plus jeune que celui des CCR sporadiques [251]. Ce risque de CCR a diminué au cours des dernières années, potentiellement du fait d'un meilleur contrôle de l'inflammation colorectale et d'une meilleure surveillance coloscopique des patients à risque [251-258]. Ainsi, le risque de CCR sur RCH avait été estimé en 2001 à 2 % après 10 ans d'évolution, à 8 % après 20 ans et 18 % après 30 ans [251]. Dans une méta-analyse plus récente et en population, ce risque a été estimé 1 % après 10 ans, 3 % après 20 ans et 7 % après 30 ans [255]. Dans cette dernière méta-analyse, le risque relatif de CCR était de 2,5 par rapport à la population générale.

Recommandation 6.A (98,5 %)

Quel est le risque de dysplasie et de cancer colorectal au cours de la RCH ?

Le risque de cancer colorectal est augmenté au cours de la RCH par rapport à la population générale [Grade B].

6.2. Facteurs de risque de dysplasie et de cancer colorectal au cours de la RCH

Les facteurs de risque de dysplasie et CCR sur RCH sont bien connus. Les patients à risque sont ceux ayant une

longue durée d'évolution de la maladie et une forme étendue (qu'elle soit histologique ou macroscopique). En effet, les patients atteints de pancolite (E3) ont le risque de CCR le plus élevé, les patients atteints de colique gauche (E2) un risque intermédiaire et les patients atteints de rectite isolée (E1), aucun surrisque [251, 257]. L'âge jeune au diagnostic est également un facteur de risque de survenue de CCR. L'existence d'une inflammation muqueuse colorectale persistante et sa sévérité, reflétée par la présence de pseudo-polypes inflammatoires, augmente également sur le risque de développement de CCR et de dysplasie [22, 25, 37]. La coexistence d'une cholangite sclérosante primitive augmente de façon très importante le risque de CCR chez les patients atteints de RCH (d'un facteur > 3) [259]. Enfin, comme en population générale, les antécédents familiaux de CCR sont associés à un risque accru chez les patients atteints de RCH [260, 261]. La présence d'un antécédent familial de cancer colorectal avant 50 ans doit être considérée comme un facteur de risque significatif [256, 262]. Dans une méta-analyse d'étude en population, les hommes avaient un plus grand risque de développer un CCR (SIR : 2,6 ; IC95 % [2,2-3,0]) que les femmes (SIR : 1,9 ; IC95 % [1,5-2,3]) [255].

Recommandation 6.B (98,5 %)

Quels sont les facteurs de risque de dysplasie et de cancer colorectal au cours de la RCH ?

Le risque de dysplasie ou de CCR est accru en cas de longue durée d'évolution de la RCH, de forme étendue et d'inflammation muqueuse persistante. Ce risque est également augmenté en cas d'antécédent familial de cancer colorectal, particulièrement avant 50 ans. Il est maximal en cas de cholangite sclérosante associée [Grade B].

6.3. Dépistage endoscopique de la dysplasie et du cancer colorectal

La réduction de l'incidence du CCR au cours de la RCH n'est pas seulement expliquée par une meilleure surveillance endoscopique. D'autres facteurs, comme un meilleur contrôle de l'inflammation peuvent également avoir contribué à ce résultat [63]. L'efficacité du dépistage endoscopique de la dysplasie et du CCR n'a jamais fait l'objet d'un essai contrôlé randomisé. Elle repose sur de nombreuses études descriptives [256, 258, 263-266]. Ainsi, l'existence d'un programme de dépistage endoscopique est associée à un diagnostic plus précoce du CCR et à un meilleur pronostic [63]. Trois études cas-témoins rétrospectives ont identifié une corrélation entre la réalisation de coloscopies de surveillance et la réduction du risque relatif du CCR [266-268].

Recommandation 6.C (100,0 %)

Quel est le bénéfice attendu du dépistage endoscopique de la dysplasie et du cancer colorectal au cours de la RCH ?

Le dépistage endoscopique de la dysplasie et du CCR permet un diagnostic plus précoce et un meilleur pronostic [Grade C].

Recommandation 6.E (92,6 %)

Quelle est la fréquence de dépistage endoscopique de la dysplasie et du cancer colorectal au cours de la RCH ?

Il n'existe pas d'indication à un dépistage endoscopique spécifique de la dysplasie et du CCR en cas de RCH limitée au rectum [Grade B].

Les patients présentant un très haut risque de CCR (dysplasie de bas grade, sténose colique, cholangite sclérosante primitive) doivent avoir une coloscopie de dépistage annuelle [Grade C].

Les patients présentant au moins deux facteurs de risque intermédiaire parmi les suivants : pancolite, persistance d'une activité inflammatoire histologique ou endoscopique, antécédent familial de cancer colorectal avant 50 ans et présence de pseudo-polypes inflammatoires sont redevables d'une coloscopie de dépistage dans les 1-3 ans [Grade D].

Les patients présentant un seul ou aucun facteur de risque intermédiaire peuvent avoir une coloscopie tous 3 à 5 ans [Grade D].

6.4. Modalités du dépistage endoscopique de la dysplasie et du cancer colorectal

Il existe un sur-risque de CCR à partir de 6 à 8 ans d'évolution de la RCH en prenant comme point de départ la date des premiers symptômes de RCH sur la base du bilan coloscopique initial [256, 262, 269]. En cas de cholangite sclérosante associée, une coloscopie de dépistage est recommandée dès le diagnostic de la RCH y compris chez les patients asymptomatiques. Le dépistage endoscopique devra ensuite être annuel.

Recommandation 6.D (88,2 %)

Quand doit-on débiter le dépistage endoscopique de la dysplasie et du cancer colorectal au cours de la RCH ?

Il est recommandé de réaliser une coloscopie de dépistage 6 à 8 ans après les premiers symptômes de la RCH quelle que soit son extension cumulée, exception faite des patients ayant une cholangite sclérosante associée qui doivent être dépistés d'emblée [Grade D].

Dans la mesure du possible, la coloscopie de dépistage doit être effectuée pendant en phase de rémission de la maladie, afin de faciliter la distinction macroscopique et histologique entre les éléments inflammatoires et dysplasiques. Le dépistage endoscopique peut être retardé en cas d'adaptation thérapeutique en respectant néanmoins un délai raisonnable [256].

Recommandation 6.F (94,1 %)

Est-ce que l'activité de la RCH est un frein à la réalisation du dépistage endoscopique de la dysplasie et du cancer colorectal au cours de la RCH ?

Le dépistage endoscopique de la dysplasie et du cancer colorectal au cours de la RCH est réalisé dans de meilleures conditions en phase de rémission clinique. Cet examen peut être repoussé dans un délai raisonnable après amélioration du contrôle de la maladie [Grade D].

La fréquence du dépistage endoscopique tient compte du risque de dysplasie et de CCR [256, 262, 269, 270]. À l'exception des patients atteints de RCH limitée au rectum (E1), les intervalles entre les coloscopies de dépistage sont ajustés au fur et à mesure.

Il existe un risque élevé de CCR synchrone chez les patients présentant des lésions de dysplasie de haut grade [271, 272]. En conséquence, la chirurgie est recommandée dans cette situation.

Selon une méta-analyse, la présence de lésions de dysplasie de bas grade était associée à un risque multiplié par 12 de développer une dysplasie avancée et par 9 de développer un CCR [273]. Ainsi, il semble justifié que tous les patients atteints de dysplasie – quel qu'en soit son grade – aient par la suite d'une surveillance coloscopique annuelle.

La qualité du dépistage endoscopique est étroitement corrélée à la qualité de la préparation colique [274]. Une préparation fractionnée est recommandée et l'utilisation d'une pompe de lavage est nécessaire pour réaliser cet examen [275, 276]. En cas de préparation insuffisante (*i. e.* Indice de Boston < 6 ou au moins un sous-score < 2), la

coloscopie devra être reprogrammée dans un délai raisonnable, avec une préparation renforcée. L'utilisation de préparations à base de picosulfate de sodium ou à dose réduite de polyéthylène glycol (2 litres) a démontré une efficacité similaire et une tolérance supérieure à la préparation standard chez les patients atteints de MICI. Elle peut donc être utilisée au cours de la RCH [277]. Un équipement endoscopique de haute définition améliore la qualité de l'image et pourrait améliorer le taux de détection de la dysplasie [278, 279]. Il est possible qu'un grand nombre de lésions dysplasiques retrouvées sur les biopsies aléatoires soit visible en endoscopie grâce à l'utilisation de préparation optimale et d'endoscopes de haute définition.

De façon à améliorer la détection de la dysplasie, il est recommandé de réaliser une chromo-endoscopie à l'indigo carmin ou au bleu de méthylène, qui permet une meilleure visibilité de l'architecture de la muqueuse colique [280-283]. Une méta-analyse incluant six études (1 277 patients) a montré une supériorité de la chromo-endoscopie sur l'endoscopie en lumière blanche pour détecter de la dysplasie y compris sur des lésions planes [278]. Des méthodes de chromo-endoscopie virtuelle (NBI, FICE, i-SCAN) ainsi que l'endomicroscopie confocale sont en cours d'évaluation pour le dépistage de la dysplasie dans les MICI [284-287]. Il n'existe pas d'argument à l'heure actuelle pour recommander ces méthodes en remplacement de la chromo-endoscopie à l'indigo carmin.

Dans un essai randomisé, la réalisation de biopsies ciblées s'est avérée non-inférieure à un examen avec biopsies aléatoires systématiques pour détecter la dysplasie [288]. Néanmoins, la découverte de la dysplasie sur biopsies aléatoires étant associée à un antécédent personnel de dysplasie, une cholangite sclérosante primitive et un aspect tubulisé du côlon, il est raisonnable de réaliser des biopsies aléatoires en systématique dans ce contexte.

Recommandation 6.G (86,8 %)

Quelles sont les modalités techniques du dépistage endoscopique de la dysplasie et du CCR au cours de la RCH ?

La coloscopie de dépistage de la dysplasie requiert une préparation parfaite ainsi qu'un vidéo-endoscope de haute définition et une pompe de lavage [Grade D]. La réalisation de biopsies aléatoires pour détecter de la dysplasie ne semble pas supérieure aux biopsies ciblées après chromo-endoscopie [Grade C]. Il est recommandé cependant de réaliser en complément des biopsies aléatoires en cas de cholangite sclérosante primitive associée, d'antécédent personnel de dysplasie et d'aspect tubulisé du côlon [Grade D].

6.5. Prévention de la dysplasie et du cancer colorectal au cours de la RCH

Au niveau moléculaire, la carcinogenèse colorectale sur RCH a pour substrat initial l'inflammation chronique. La prévention de la dysplasie et du cancer colorectal sur RCH passe donc en premier lieu par le contrôle de l'activité inflammatoire de la maladie. Plusieurs classes médicamenteuses semblent efficaces dans cette indication. Il faut ajouter à ces mesures préventives spécifiques à la RCH, celles préconisées en population générale pour le CCR sporadique qui ne seront pas détaillées ici.

• 6.5.1. 5-ASA

Il n'existe pas d'essai randomisé prospectif démontrant l'efficacité des 5-ASA pour réduire l'incidence de la dysplasie et du cancer colorectal. Toutefois, plusieurs méta-analyses basées sur des études de cohorte et des études cas-témoin ont confirmé le bénéfice des 5-ASA dans cette indication [267, 289, 290]. Dans une étude cas-témoin nichée au sein de la cohorte CESAME, le bénéfice de la chimoprévention par 5-ASA n'était observé que chez les patients ayant une pancolite (E3) évoluant depuis au moins 10 ans (OR = 0,5 ; IC95 % [0,2-0,9]) [257]. Ces données justifient la prescription de 5-ASA à visée chimopréventive chez les malades les plus à risque (voir 6.2. et 6.3.). La posologie de 5-ASA dans cette indication est d'au moins 1,6 voire 2 g/jour de mésalazine [291, 292]. À noter que plusieurs études n'ont pas mis en évidence de bénéfice à associer un traitement aminosalicylé à une biothérapie pour prévenir le CCR.

Recommandation 6.H (85,3 %)

Dans quelle situation y a-t-il une indication thérapeutique pour les 5-ASA pour la prévention de la dysplasie et du cancer colorectal au cours de la RCH ?

Une chimoprévention par 5-ASA permet de réduire l'incidence du cancer colorectal au cours de la RCH chez les patients ayant des facteurs de risque (pancolite et maladie ancienne) [Grade B]. L'effet chimopréventif des thiopurines n'est pas démontré. Il n'existe pas de donnée suffisante pour pouvoir statuer concernant le bénéfice des biothérapies dans cette indication.

• 6.5.2. Autres traitements

Le bénéfice des immunosuppresseurs et des biothérapies en prévention de la dysplasie et du CCR au cours de la RCH reste débattu. Une méta-analyse d'études de cohorte et d'études cas-témoin n'a pas permis de mettre en évidence un bénéfice des thiopurines dans cette indication [293]. À l'inverse, dans une étude cas-témoin,

nichée dans la cohorte CESAME, il existait une réduction significative du risque du CCR en cas d'exposition aux thiopurines (HR = 0,28 ; IC95 % [0,1-0,9]) chez les patients qui avaient une RCH ancienne et étendue [257]. En raison du risque d'autres pathologies néoplasiques chez les patients traités par thiopurines, la seule prévention du CCR ne suffit pas à justifier leur prescription dans cette indication [289, 294, 295]. Concernant les biothérapies, il n'existe pas suffisamment de données quant à leur efficacité sur la prévention du CCR. Les résultats de l'étude I-CARE sont attendus pour avoir des données prospectives en population.

Chez les patients atteints de RCH et de cholangite sclérosante primitive, l'utilisation de l'acide ursodésycolique était associée à une réduction du risque de CCR [20, 249, 262, 296].

6.6. Prise en charge de la dysplasie

• 6.6.1. Considérations pratiques

La dysplasie est définie comme une altération néoplasique intra épithéliale localisée au niveau de la membrane basale sans invasion de la lamina propria [297]. La classification de la dysplasie est faite selon le degré d'anomalies cytologiques et les modifications architecturales permettant ainsi de distinguer la dysplasie de bas grade (DBG) et de haut grade (DHG) et la dysplasie indéfinie [297]. Le potentiel propre de ces lésions dysplasiques (et en particulier de la dysplasie de bas grade) à évoluer vers un cancer colorectal est difficile à prédire. Le diagnostic de dysplasie même pour l'anatomopathologiste expert est difficile, en particulier lorsque des lésions inflammatoires actives coexistent [298, 299]. La concordance entre anatomopathologistes est plus importante pour l'absence de dysplasie et les lésions de DHG que pour les lésions de DBG. Cette variabilité inter-observateur justifie de recommander une deuxième lecture indépendante par un anatomopathologiste expert en cas de dysplasie pour confirmer la présence d'une dysplasie qu'elle soit de bas ou de haut grade.

taux de détection de la dysplasie non visible parallèlement à l'augmentation du taux de détection de la dysplasie visible avec l'apparition de la chromo-endoscopie et la diffusion des endoscopes haute définition (HD). Alors qu'avant 1994 la majorité de la dysplasie était classée comme invisible (87 %) [6], une cohorte anglaise récente rapporte seulement 9,3 % de lésion invisible. Le taux d'incidence de la dysplasie non visible est ainsi passé de 18,8 pour 1000 patients-années sur la période 1993-2002 à 7,4 pour 1 000 patients-années sur la période 2003-2012 [258, 271]. Des données similaires ont été observées en Belgique avec 8 % de lésion invisible entre 1990 et 2016 [300]. Il est donc de plus en plus probable que les lésions dysplasiques soient en réalité en visibles en endoscopie dans la plupart des cas avec l'utilisation d'endoscopes HD et d'une préparation optimale. En cas de mise en évidence de lésions de dysplasie non visibles sur des biopsies aléatoires, il est recommandé de proposer une nouvelle coloscopie avec un opérateur expert, un endoscope haute définition, une préparation optimale et une chromo-endoscopie au bleu de méthylène ou à l'indigo carmin.

Les lésions dysplasiques macroscopiquement visibles ont été dénommées de façon variable : DALM (*Dysplasia Associated Lesion or Mass*), lésions « adenoma-like », « non-adenoma-like », ou lésions planes. L'appellation des lésions dysplasiques endoscopiques visibles au cours du dépistage endoscopique de la RCH a été classée selon les recommandations internationales SCENIC dans un souci de simplicité, en trois catégories : polypoïde, non-polypoïde et non visible [269]. Une lésion polypoïde correspond à une lésion protrusive (surélévation d'au moins 25 mm), pédiculée (type Ip selon la classification de Paris – attaché à la muqueuse par un pied), ou sessile (type Is selon la classification de Paris – non rattachée par un pied, base en continuité avec la muqueuse). Une lésion non-polypoïde correspond à des lésions de type IIa (sessile avec surélévation < 2,5 mm), IIb (lésion plane non protrusive), IIc (lésion déprimée) selon la classification de Paris et ne présente pas un aspect typique d'adénome sporadique.

Recommandation 6.I (95,6 %)

Quelle est la conduite à tenir en cas de lésion dysplasique sur des biopsies endoscopiques ?

Le diagnostic de dysplasie de bas ou de haut grade sur RCH requiert une relecture par un anatomopathologiste expert [Grade D].

Recommandation 6.J (100,0 %)

Que faire en cas de dysplasie non visible à partir de biopsies aléatoires ?

En cas de diagnostic de dysplasie invisible sur biopsie aléatoire, il est recommandé de réaliser une seconde endoscopie avec un endoscope de haute définition et une chromo-endoscopie dans un centre expert, dans le but d'identifier une lésion macroscopique [Grade B].

En cas de lésion dysplasique visible, il est recommandé de distinguer les lésions polypoïdes des lésions non polypoïdes [Grade D].

Le terme de dysplasie non visible est apparu avec la réalisation de biopsies aléatoires et étagées pour le dépistage de la dysplasie. Il existe une diminution du

Lorsqu'une lésion polypoïde dysplasique survient dans une zone non atteinte macroscopiquement et histologiquement par la RCH, elle doit être considérée comme un adénome sporadique et traité en conséquence.

Recommandations 6.K (98,5 %)

Comment classer les lésions dysplasiques survenant dans une zone non atteinte précédemment par la RCH ?

Les lésions dysplasiques survenant dans une zone n'ayant pas été atteinte par la RCH sont à considérer comme des adénomes sporadiques et sont à traiter comme tels [Grade B].

• 6.6.2. Prise en charge de lésions de dysplasie non visibles

Selon une méta-analyse récente, la prévalence du CCR après diagnostic de dysplasie de haut grade ou de bas grade non visible est respectivement de 11,4 % [4,6-20,3 %] et 2,4 % [0-8,5 %] [301]. Il est à noter que cette méta-analyse a pris en compte les études publiées depuis 1990, autrement dit à l'ère des endoscopes de faible définition. Néanmoins, peu d'études ont rapporté le nombre exact de CCR après découverte de dysplasie non visible. En cas de dysplasie dite indéfinie le risque de développer une néoplasie colorectale avancée ou un CCR est significativement plus important que chez les patients sans dysplasie [302].

En raison du risque élevé de CCR associé en cas de DHG invisible, il est recommandé de proposer une colectomie. En cas de DBG invisible, les données sont plus controversées. La progression vers un CCR en cas de DBG varie de 3 à 53 % dans la littérature [258, 303-305]. Du fait du faible niveau de preuve une colectomie systématique ne peut être recommandée. Le choix entre la colectomie et la surveillance coloscopique rapprochée doit être discuté au cas par cas après réunion de concertation pluridisciplinaire. En l'absence de décision de colectomie, il faut proposer une coloscopie à 3 mois avec chromo-endoscopie et biopsies systématiques puis une surveillance coloscopique annuelle devant le risque de développer des lésions dysplasiques plus avancées dans l'année suivant la coloscopie (28 %) [306].

Recommandation 6.L (97,1 %)

Que faire en cas de dysplasie non visible confirmée par un deuxième examen endoscopique de qualité ?

En cas de diagnostic de dysplasie de haut grade invisible confirmée, une coloproctectomie prophylactique est recommandée [Grade B].

En cas de diagnostic de dysplasie de bas grade non visible et confirmée, la stratégie thérapeutique est à discuter au cas par cas entre une coloproctectomie prophylactique et une surveillance coloscopique rapprochée [Grade D].

• 6.6.3. Prise en charge de lésions polypoïdes dysplasiques

Les lésions dysplasiques sur RCH peuvent être traitées endoscopiquement, par polypectomie, mucosectomie voire dissection sous muqueuse. Les données d'une cohorte de 172 patients avec une DBG polypoïde à l'hôpital St Mark, au Royaume-Uni, ont rapporté une incidence cumulée à 5 ans de DHG ou de CCR de 6 % [258]. Une méta-analyse de 10 études comprenant 376 patients a démontré que l'incidence combinée de CCR après résection endoscopique de la dysplasie polypoïde (sans distinction entre DBG ou DHG) était de 5,3 cas pour 1 000 patients-années de suivi (IC95 % [2,6-10,1]) [307].

La stratégie de résection n'est pas consensuelle. Elle doit tenir compte de la taille, de la localisation, des contours et du caractère uni ou multifocal des lésions. Ainsi, un traitement endoscopique est envisageable à condition que la lésion polypoïde puisse être complètement réséquée avec des marges saines et qu'il n'y ait pas de dysplasie invisible sur le reste du côlon ou de dysplasie non polypoïde. Il est donc capital d'obtenir des biopsies de la muqueuse adjacente pour s'assurer qu'il n'y a pas de dysplasie environnante.

Une lésion dysplasique visible de plus de 10 mm est un facteur de risque indépendant d'évolution vers une DHG ou un CCR [7]. En corrélation avec la prise en charge standard des lésions adénomateuses, une polypectomie est à privilégier pour les lésions de moins de 10 mm, une mucosectomie ou une dissection sous muqueuse pour les lésions supra-centimétriques. Les données scientifiques concernant la faisabilité, l'efficacité et la tolérance de la dissection sous muqueuse sur RCH sont pour le moment rétrospectives et donc limitées.

La surveillance après résection d'une lésion dysplasique est indispensable. Après résection d'une lésion dysplasique polypoïde, le risque de développer une nouvelle lésion dysplasique est multiplié par 10 [307]. Par conséquent, une surveillance étroite par chromo-endoscopie est recommandée 3 à 6 mois après la résection puis annuellement. En cas de lésion inaccessible à un traitement endoscopique, il est préférable d'adresser le patient dans un centre expert en résection. Lorsqu'il est impossible de procéder à la résection endoscopique d'une lésion en DBG visible, une chirurgie doit être proposée.

Recommandation 6.M (100,0 %)

Quelle est la conduite à tenir en cas de lésion polypoïde dysplasique au cours de la RCH ?

Les lésions polypoïdes peuvent être réséquées endoscopiquement dans la mesure d'une résection complète et de l'absence de dysplasie non visible ou non résecable sur un autre site colique. Une surveillance rapprochée après résection est indispensable [Grade B].

• 6.6.4. Prise en charge de lésions dysplasiques non polypoïdes

La prise en charge de la dysplasie non polypoïde est encore moins bien codifiée. Il était jusqu'à récemment recommandé la réalisation d'une colectomie en cas de découverte d'une dysplasie non polypoïde. Dans la cohorte du St Marks Hospital, l'incidence cumulée à 5 ans de développer une DHG ou un CCR en cas de dysplasie non polypoïde était de 65,2 % [258]. De plus, la dysplasie non polypoïde étant souvent multifocale, le risque d'évolution vers le CCR est plus élevé. Ces données soutiennent des observations antérieures où il y avait une forte association entre un CCR métachrone ou synchrone et la dysplasie non polypoïde [2]. Pour cette raison, il était généralement recommandé aux patients avec lésion non polypoïde une colectomie immédiate, quel que soit le grade de dysplasie détecté sur les biopsies.

Les études justifiant cette stratégie sont cependant basées sur des cohortes anciennes, antérieures à la diffusion de la chromo-endoscopie et l'endoscopie HD. Actuellement, il n'y a pas d'études dédiées sur les résultats à long terme de la résection endoscopique pour dysplasie non polypoïde au cours de la RCH. La majorité des études incluent de façon indistincte des lésions polypoïdes et non polypoïdes qu'elles siègent au sein et en dehors des lésions de colite. Avec la progression des méthodes de résection endoscopique, beaucoup de lésions planes apparaissent résecables par dissection sous muqueuse. Cette technique a encore été peu étudiée dans les MICI. Dans les premières séries publiées, la dissection sous muqueuse permettait d'obtenir des résections en bloc de l'ordre de 80 à 100 % de lésions qui étaient R0 dans 66,6 % à 96 % des cas. La récurrence locale était comprise entre 0 et 22 % et les lésions métachrones de 4 à 37,5 % après un suivi d'environ deux ans [308-310]. Les lésions de plus de 20 mm pourraient nécessiter une dissection sous muqueuse plutôt qu'une mucosectomie [311]. Bien que ces données nécessitent d'être interprétées avec prudence étant donné le petit nombre de cas, la colectomie pourrait être évitée dans un sous-groupe de patients ayant une dysplasie non polypoïde. Il faut ajouter qu'un patient sur deux n'envisagerait une colectomie prophylactique que si le risque de

développer un CCR était de l'ordre de 50 % [312]. Une surveillance étroite, de préférence par chromo-endoscopie, est recommandée 3 à 6 mois avant d'en revenir à une surveillance annuelle.

Recommandation 6.N (97,1 %)

Quelle est la conduite à tenir en cas de lésion non polypoïde dysplasique au cours de la RCH ?

Les lésions dysplasiques non polypoïdes peuvent être réséquées endoscopiquement sous réserve d'être complète. En cas de résection complète une surveillance rapprochée est recommandée [Grade D]. La place de la dissection sous-muqueuse dans cette indication demeure mal connue. En cas de résection incomplète ou impossible, une coloproctectomie doit être réalisée [Grade B].

Chapitre 7 : Pochite

7.1. Introduction

La coloproctectomie avec anastomose iléo-anale (AIA) est la chirurgie de référence de la RCH et de la polypose adénomateuse familiale (PAF) [313]. La pochite est une inflammation non spécifique du réservoir iléal après AIA, qui représente la complication la plus fréquente de ce type d'intervention [314]. Sa fréquence dépend de la pathologie ayant conduit à la chirurgie et de la durée de suivi. Ainsi la pochite n'est observée que dans 0 à 10 % des cas dans un contexte de PAF, alors qu'elle peut survenir dans presque 50 % des cas à 10 ans, en cas de RCH [313, 315-317].

7.2. Présentation clinique

Après coloproctectomie totale et confection d'une AIA, le transit quotidien est en moyenne de 4 à 8 selles par jour (ce qui correspond à environ 700 mL par jour, de selles, semi-formées à liquides, comparés à un volume de 200 mL/jour chez des sujets sains).

La symptomatologie clinique de la pochite peut associer des douleurs abdominales de siège hypogastrique, une augmentation de la fréquence et du caractère liquide des selles, des épreintes et/ou des ténésmes, des urgences défécatoires et une incontinence anale [318, 319]. Un saignement rectal, de la fièvre et/ou des manifestations extra-intestinales sont observés plus rarement. Le diagnostic de pochite nécessite un examen endoscopique et histologique de façon à éliminer les diagnostics différentiels que sont la maladie de Crohn du réservoir [320-322], la cuffite (inflammation d'un segment de muqueuse rectale résiduelle après AIA) [323], le syn-

drome de la poche irritable (mauvais résultat fonctionnel d'une AIA) [324] ou une complication septique localisée. La recherche d'une infection à *Clostridium difficile* est également recommandée. À noter que la présence de rectorragies est plus fréquemment observée en cas de cuffite que de pochite.

7.3. Aspect endoscopique

L'endoscopie du réservoir avec exploration de l'iléon d'amont est indispensable au diagnostic de pochite [319, 325]. Elle permet d'éliminer des lésions iléales d'amont qui seraient en faveur d'une maladie de Crohn et des lésions distales de cuffite. L'aspect endoscopique comporte un aspect érythémateux, parfois discontinu, un œdème muqueux, un aspect granité et friable de la muqueuse du réservoir avec saignement spontané ou au contact de l'endoscope, la perte de la trame vasculaire, la présence de glaires et/ou des érosions et des ulcérations [320]. La présence d'érosion et/ou d'ulcération limitée à une zone d'agrafage chirurgical n'est un signe endoscopique de pochite [321, 326]. Il est recommandé de réaliser des biopsies dans le réservoir et l'anse iléale afférente mais sur la zone d'agrafage.

7.4. Aspect histologique

Les signes histologiques de la pochite ne sont pas spécifiques. Ils comportent des signes d'inflammation aiguë (infiltrat à polynucléaires neutrophiles, avec des lésions de cryptite voire d'abcès cryptique et des érosions/ulcérations) et/ou chronique (infiltrat inflammatoire polymorphe, désorganisation architecturale, atrophie villositaire souvent appelée métaplasie colique) [178, 327-329]. Ils peuvent apparaître dans les 12 à 18 mois suivant la confection de l'AIA.

7.5. Critères diagnostiques

Le diagnostic de pochite repose sur l'association de signes cliniques évocateurs associés à des signes inflammatoires endoscopiques et histologiques. Le PDAI (Pouchitis Disease Activity Index, *tableau 10*) a été développé sur ces éléments. Un PDAI ≥ 7 permet le diagnostic de pochite [330, 331]. Compte tenu d'une mauvaise corrélation entre les symptômes et l'inflammation endoscopique et histologique, une endoscopie du réservoir avec réalisation de biopsies doit être faite de façon systématique pour retenir le diagnostic de pochite [332].

7.6. Facteurs de risque de pochite et de dysfonctionnement du réservoir

L'étiologie de la pochite demeure incertaine. Les facteurs de risque, les associations génétiques et les marqueurs sérologiques de la pochite suggèrent un rôle étroit entre la réponse immunitaire de l'hôte et le microbiote du réservoir iléal dans la survenue de la pochite [333].

Les facteurs de risque de survenue de pochite sont les formes pancoliques de RCH (E3), l'existence d'une iléite de reflux, la présence de manifestation extra-intestinale associée à la RCH et notamment d'une cholangite sclérosante primitive, l'absence d'exposition au tabac et la prise régulière d'anti-inflammatoire non stéroïdien [334-338]. Les polymorphismes du gène antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 [339] et la présence de pANCA sont également associés à la survenue de pochite [340]. Le caractère prédictif de ces facteurs reste néanmoins soumis à une grande variabilité d'une étude à l'autre [341]. La présence de facteurs de risque de pochite ne peut suffire à contre-indiquer une coloproctectomie totale avec AIA.

TABLEAU 10 • Pouchitis Disease Activity Index (adapté de Sandborn WJ, et al. *Mayo Clin Proc* 1994 ; 69 : 409-415).

Variable	Score
Clinique	
Fréquence quotidienne des selles	0 à 2 (0 = fréquence postopératoire habituelle ; 1 = 1 à 2 selles de plus que la fréquence habituelle ; 2 \geq 3 selles de plus que la fréquence habituelle)
Rectorragie	0-1 (0 = absent/rare ; 1 = présent tous les jours)
Urgences défécatoires/Crampes abdominales	0-2 (0 = absent ; 1 = occasionnel ; 2 = habituel)
Fièvre (> 37,8 °C)	0-1 (0 = absent ; 1 = présent)
Aspect endoscopique de la muqueuse	1 point pour chacun des éléments suivants : œdème, granularité, friabilité, perte de la trame vasculaire, exsudat muqueux, ulcération
Histologie	
Infiltrat inflammatoire polymorphe	1 à 3 (1 = léger ; 2 = modéré + abcès cryptique ; 3 = grave + abcès cryptique)
% d'ulcérations par champ à faible grossissement	1 à 3 (1 \leq 25 % ; 2 = 25 à 50 % ; 3 \geq 50 % d'ulcération)

Pochite, score total ≥ 7 points ; Rémission, score ≤ 2 avec sous-score endoscopique ≤ 1 .

Le syndrome du réservoir irritable est défini par la présence de signes cliniques de pochite en l'absence d'inflammation endoscopique et histologique ou de tout autre diagnostic différentiel de pochite. Le principal facteur de risque de syndrome du réservoir irritable est l'utilisation d'antidépresseurs ou d'anxiolytiques. Tout comme dans le syndrome de l'intestin irritable, une hypersensibilité viscérale a été décrite chez ces patients [342].

7.7. Les différentes formes de pochite

En fonction de la durée des symptômes, la pochite est considérée comme aiguë avant 4 semaines d'évolution et chronique au-delà. Jusqu'à 10 % des patients ayant présenté une pochite aiguë développent ensuite une pochite chronique qui nécessitera un traitement au long cours. Plus rarement, la pochite est réfractaire au traitement médical [343].

La pochite récidive souvent, chez plus de 50 % des patients [319, 324, 343]. Les patients atteints de pochite récidivante peuvent être séparés de façon arbitraire en trois catégories selon l'évolution : pochite isolée (< 1 épisode/an), pochite récidivante (1 à 3 épisodes/an) et pochite chronique active (> 3 épisodes/an).

Recommandation 7.A (97,1 %)

Quels sont les critères diagnostiques de pochite ?

La pochite est une inflammation non spécifique du réservoir iléal après anastomose iléoanale. Son diagnostic repose sur la présence de signes cliniques associés à des anomalies endoscopiques et histologiques caractéristiques [Grade B].

Les facteurs de risque de pochite sont les formes pancoliques de RCH, l'existence d'une cholangite sclérosante primitive associée, l'absence de tabagisme, la présence de pANCA et la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens [Grade C].

7.8. Traitement médical de la pochite

• 7.8.1. Pochite aiguë

Le traitement de la pochite est en grande partie empirique et seuls de petits essais contrôlés contre placebo ont été menés dans cette indication. L'antibiothérapie est le traitement de référence. Le métronidazole comme la ciprofloxacine peuvent être utilisés en première ligne, permettant souvent une réponse rapide [344]. Le métronidazole et la ciprofloxacine ont été comparés dans un petit essai randomisé : 7 patients ont

reçu de la ciprofloxacine 1 g/jour et 9 ont reçu du métronidazole 20 mg/kg/jour, pendant une période de 2 semaines. Les deux antibiotiques ont diminué de manière significative le PDAI (score d'activité de la pochite) et la ciprofloxacine était supérieure au métronidazole dans le traitement de la pochite aiguë [345]. Ces deux antibiotiques peuvent être utilisés en première intention dans le traitement de la pochite [346].

Parmi les autres traitements évalués dans la pochite aiguë, la rifaximine ou les probiotiques (*Lactobacillus plantarum* GG) ne sont pas plus efficaces que le placebo. Les lavements de budésonide sont équivalents au métronidazole en termes d'efficacité pour induire une rémission. Enfin, dans un essai ouvert non randomisé, non contrôlé, un traitement probiotique (VSL#3) semble efficace dans le traitement de la pochite de forme légère. Les médicaments antidiarrhéiques sont souvent utilisés chez des patients avec AIA pour réduire la fréquence des selles à visée symptomatique, mais n'ont pas d'efficacité sur la pochite [347].

Recommandation 7.B (97,1 %)

Quel est le traitement de première intention de la pochite aiguë ?

Le traitement de première intention de la pochite aiguë repose sur une antibiothérapie par ciprofloxacine (500 mg × 2 par jour) ou par métronidazole (500 mg × 3 par jour) pendant 2 semaines [Grade B].

La ciprofloxacine semble mieux tolérée et plus efficace que le métronidazole.

Les traitements ralentisseurs du transit peuvent être proposés comme traitement symptomatique pour ralentir le transit [Grade B].

• 7.8.2. Pochite chronique

Environ 10 % des patients atteints de pochite aiguë développent une pochite chronique. En l'absence de réponse ou en cas de rechute précoce, après 2 semaines de mono-antibiothérapie, une bi-antibiothérapie par ciprofloxacine et métronidazole de 4 semaines est indiquée [348]. Les associations ciprofloxacine-rifaximine et ciprofloxacine-tinidazole se sont également révélées efficaces dans des essais contrôlés randomisés [349]. Le budésonide oral à la dose de 9 mg par jour administrés pendant 8 semaines s'est également révélé efficace après échec de l'antibiothérapie [350, 351]. En cas de pochite récidivante sous la forme d'épisodes isolés, une rotation des antibiotiques peut être proposée. En cas de non-réponse aux antibiotiques, il faut évoquer un autre diagnostic que la pochite.

• 7.8.3. Traitement de la pochite chronique et/ou réfractaire

Différentes molécules ont été évaluées en traitement de la pochite chronique ou réfractaire dans des séries ouvertes : le tacrolimus topique, les lavements de ciclosporine, l'azathioprine, les anti-TNF, le védolizumab, l'ustékinumab et le tofacitinib [352-354]. Une étude en ouvert sur la transplantation fécale (traitement unique par sonde nasogastrique) chez 10 patients atteints de pochite chronique n'a pas montré de bénéfice clinique évident [355]. Dans un essai contrôlé randomisé, en double aveugle, de faible effectif, la probabilité de rechute n'était pas différente entre la transplantation fécale (n = 9) et le placebo (n = 8) [356].

Plusieurs revues systématiques de la littérature et des méta-analyses ont été réalisées concernant l'utilisation des biothérapies chez des patients atteints de pochite chronique et/ou réfractaire. Il faut rappeler en préambule que dans ces cohortes rétrospectives historiques, les molécules proposées en traitement de la pochite n'avaient pas été administrées en préopératoire. Une amélioration clinique était observée dans 71,4 %, 58,2 % et 47,9 % des cas chez les patients traités par infliximab, adalimumab et védolizumab, avec des taux de rémission clinique de 65,7 %, 31,0 % et 47,4 %. L'ustékinumab a montré des résultats similaires sur un nombre plus limité de patients [357, 358].

Recommandation 7.C (95,6 %)

Quel est le traitement de première intention de la pochite chronique ?

Dans la pochite chronique, le traitement repose sur une combinaison de deux antibiotiques (ciprofloxacine, métronidazole, tinidazole, rifaximine) pendant 4 semaines [Grade C]. Le budésonide oral est une alternative aux antibiotiques ou un traitement de rattrapage en cas de pochite réfractaire.

Les biothérapies peuvent être efficaces dans la pochite chronique réfractaire [Grade C].

• 7.8.4. Maintien de la rémission (prévention secondaire)

Une fois la rémission obtenue par antibiothérapie, il n'existe pas d'indication à un traitement d'entretien. En cas de pochite chronique récidivante, le VSL#3 peut être proposé en traitement d'entretien pour prévenir la rechute sur la base de deux essais randomisés contre placebo [359, 360]. En cas d'utilisation d'un immunosuppresseur et/ou d'une biothérapie en traitement d'induc-

tion d'une pochite réfractaire, il est recommandé de les poursuivre en traitement d'entretien.

• 7.8.5. Prévention de la pochite

Bien qu'il n'y ait pas de recommandation sur la prévention primaire de la pochite, plusieurs études ont démontré l'intérêt de certains traitements dans cette situation. Un essai randomisé a testé un probiotique, le VSL#3, contre placebo chez 40 malades : 10 % des patients traités par le probiotique et 40 % de ceux traités par placebo présentaient une pochite dans l'année après fermeture de l'iléostomie [361]. Une étude rétrospective non contrôlée a évalué la sulfasalazine 2 g/jour dans cette indication. À 68 mois, une pochite était survenue chez 15 % des patients sous sulfasalazine et 64,5 % (20/31) sans traitement [362].

7.9. Cuffite

La cuffite correspond à une inflammation de la muqueuse rectale résiduelle laissée en place lors de la confection de l'AIA au moyen d'une pince mécanique, entre la partie inférieure du réservoir et le sommet du canal anal. La cuffite peut provoquer des symptômes très similaires à ceux de la pochite ou du syndrome du réservoir irritable, en particulier en cas de double agrafage de l'AIA. Contrairement au syndrome du réservoir irritable, qui peut coexister, la présence de rectorragies est en faveur de la présence d'une cuffite. Le diagnostic est posé en endoscopie, à condition de prendre soin d'examiner avec attention la bandelette de muqueuse rectale résiduelle, visible entre la ligne pectinée et l'AIA [363]. Dans un essai ouvert, 14 patients consécutifs atteints de cuffite ont été traités avec des suppositoires de 5-ASA, 500 mg deux fois par jour, avec une baisse du score d'activité clinique (dérivé du PDAI) de $11,9 \pm 3,17$ à $6,21 \pm 3,19$ [$p < 0,001$]. De plus, il était constaté une amélioration du sous-score clinique et de l'endoscopie avec une bonne tolérance [364].

Chapitre 8 : Prise en charge de la RCH active

8.1. Traitement selon le site de la RCH et son degré d'activité

• 8.1.1. Rectite

Le traitement topique par 5-ASA est le traitement de première intention de la rectite. Une revue systématique de 38 essais cliniques de traitement de la rectite et de la colite gauche, a démontré la supériorité des 5-ASA topiques par rapport au placebo pour l'induction de la réponse clinique, endoscopique et histologique et de la rémission clinique [365]. L'utilisation de suppositoires est à privilégier par rapport aux lavements du fait d'une meilleure tolérance et d'une délivrance plus ciblée de la

dose de 5-ASA [366]. Il n'existe pas de bénéfice au-delà de la dose de 1 gramme par jour [365, 367]. Une prise quotidienne est aussi efficace qu'une prise fractionnée et associée à une meilleure observance [366, 368]. L'administration au coucher permet de garder le suppositoire le plus longtemps possible [365].

La supériorité des 5-ASA topique par rapport aux 5-ASA oraux a été démontrée dans un essai randomisé incluant des patients atteints de rectite isolée [369]. Ces données ont été remises en cause par une méta-analyse ayant inclus des patients atteints de rectites mais également de forme de RCH plus étendues [370]. Il a également été démontré que les 5-ASA topiques avaient un délai d'action plus rapide que les 5-ASA oraux [371]. À noter que les formes topiques permettent d'obtenir des concentrations de 5-ASA plus élevées au niveau du rectum que les formes orales [372].

L'association de 5-ASA topiques et oraux est par ailleurs plus efficace que les 5-ASA topiques seuls et également supérieure à l'association de 5-ASA topiques et de corticoïdes topiques [373, 374].

Deux méta-analyses ont montré que les 5-ASA topiques sont plus efficaces que les corticoïdes topiques qui sont à réserver en cas d'échec ou d'intolérance des 5-ASA topiques [375, 376]. Les corticoïdes topiques peuvent être utilisés sous forme de suppositoire (préparation magistrale) ou de lavement de prednisolone ou d'hydrocortisone. Les lavements de bétaméthasone sont à proscrire du fait d'un passage systémique important.

En cas d'échec des 5-ASA topiques et oraux après 8 semaines, il est nécessaire de vérifier l'observance au traitement et de réévaluer l'activité endoscopique de la RCH.

Recommandation 8.A (97,1 %)

Quel est le traitement de première intention d'une rectite aiguë légère à modérée ?

L'utilisation de suppositoires de 5-ASA à la dose de 1 g par jour constitue le traitement de première intention de la rectite légère à modérée [Grade A]. Les lavements de 5-ASA sont une alternative [Grade A] aux suppositoires avec une moindre tolérance [Grade C]. Les 5-ASA topiques sont plus efficaces que les corticoïdes topiques [Grade A]. L'adjonction de 5-ASA oraux à un traitement topique est plus efficace que le topique seul [Grade A].

En cas de rectite ou de rectosigmoidite réfractaire aux 5-ASA, il convient tout d'abord d'éliminer des causes simples d'échec que sont une mauvaise observance et/ou une mauvaise utilisation des topiques, une durée insuffisante de traitement (inférieure à 8 semaines),

une extension méconnue de la RCH en amont, ou un diagnostic différentiel ou une complication méconnue (constipation opiniâtre, sténose colorectale, cancer colorectal, surinfection, syndrome de l'intestin irritable, maladie de Crohn, cancer, ulcère solitaire du rectum, prolapsus rectal).

Il est donc important à ce stade d'évaluer l'activité endoscopique de la RCH, de rechercher une surinfection, la bonne observance du traitement et le bon suivi de ses modalités d'utilisation. Selon le contexte, certains agents pathogènes particuliers (lymphogranulomatose vénérienne, *Neisseria gonorrhoeae*, herpès simplex, syphilis, *Giardia duodenalis*, amibiase) pourront être recherchés [377].

La corticothérapie systémique orale a démontré son efficacité en traitement d'induction chez les patients réfractaires aux 5-ASA [378, 379]. En cas de rectite réfractaire confirmée, il convient d'introduire une corticothérapie orale selon les modalités habituelles. Le recours ultérieur aux immunosuppresseurs et/ou aux biothérapies doit être proposé au patient de façon similaire aux formes plus étendues de RCH [380-384].

En l'absence de réponse adéquate au traitement médical, une coloproctectomie avec anastomose iléo-anale peut être envisagée. Jusqu'à 10 % des patients opérés pour RCH avaient une atteinte distale [385]. L'intérêt d'une appendicectomie en cas de rectite réfractaire reste débattu.

Recommandation 8.B (100,0 %)

Quel est le traitement d'une rectite réfractaire ?

Le caractère réfractaire aux 5-ASA de la rectite ne peut être retenu qu'après avoir réévalué la maladie et son traitement et écarté les diagnostics différentiels. En cas de rectite réfractaire, le recours à une corticothérapie systémique, à un immunosuppresseur et/ou à une biothérapie doit être envisagé [Grade C].

• 8.1.2. Colite gauche

En cas de colite gauche légère à modérée, l'association de 5-ASA oraux et topiques permet d'obtenir un taux de rémission clinique plus important que les 5-ASA oraux seuls, avec un délai plus rapide pour l'obtention de la rémission clinique [370].

Pour la forme orale, une dose d'au moins 2 g/jour est nécessaire. Les patients ayant une atteinte modérée ont de meilleurs taux de réponse avec une dose de 4,8 g/jour [386-388]. Il n'existe pas de différence d'efficacité entre une dose unique journalière ou fractionnée, ni entre les

différentes formulations de 5-ASA [389-392]. Pour la forme topique, une dose minimale de 1 g/jour de 5-ASA par lavement est efficace pour induire la rémission [365, 367]. Les lavements de petit volume ne sont pas moins efficaces que ceux de plus gros volumes et sont mieux tolérés par les patients [393]. Il n'existe pas de différence d'efficacité selon le type de lavement (mousse vs. lavement liquide) [367].

La corticothérapie systémique orale a démontré son efficacité pour induire la rémission chez les patients réfractaires aux 5-ASA [378, 379]. L'absence de réponse aux 5-ASA doit être considérée si le saignement rectal persiste après deux semaines de traitement bien conduit et/ou en l'absence de rémission clinique après 8 semaines [386, 394, 395]. Une dose de 40 à 60 mg/jour pendant une à deux semaines, suivi par une décroissance progressive de 5 à 10 mg toutes les unes à deux semaines, pour une durée totale maximale de 6 à 8 semaines est un schéma approprié [396, 397].

La corticothérapie par budésonide MMX 9 mg/jour a été comparée au placebo dans deux essais randomisés de phase III démontrant sa supériorité pour induire une rémission clinique et endoscopique et une cicatrisation muqueuse. Dans un autre essai randomisé mené chez des patients réfractaires aux 5-ASA oraux, le budésonide était supérieur au placebo pour induire une rémission clinique, endoscopique et histologique à la semaine 8 [398]. Ainsi, le budésonide MMX 9 mg/j peut également être envisagé en cas d'intolérance ou d'absence de réponse aux 5-ASA. Il faut souligner que cette molécule qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France n'est pas remboursée par la Sécurité Sociale.

Recommandation 8.C (100,0 %)

Quel est le traitement de première intention d'une colite gauche légère à modérée ?

Le traitement de la RCH colique gauche, légère à modérée, repose sur l'association de 5-ASA en lavement (1 g/jour) et per os (≥ 2 g/jour) [Grade A]. L'association des deux est supérieure aux 5-ASA oraux pris seuls et aux lavements de 5-ASA pris seuls [Grade A]. Les 5-ASA topiques sont plus efficaces que les corticoïdes topiques [Grade A].

• 8.1.3. Pancolite

Dans la plupart des essais cliniques, les formes coliques gauches et les formes pancoliques sont regroupées. Il existe donc peu de données spécifiques concernant les pancolites. Les 5-ASA oraux sont efficaces pour induire la rémission en cas de RCH pancolique active [391, 399]. L'association 5-ASA oraux et topiques est supérieure aux

5-ASA oraux seuls en termes de rémission clinique à la semaine 8 [400]. Comme pour les formes coliques gauches, la prise unique a une efficacité non-inférieure aux prises fractionnées et il n'existe pas de différence selon les différentes formulations de 5-ASA [390-392, 395, 401]. Une dose d'au moins 2 g/jour est plus efficace que des posologies plus faibles pour induire la rémission clinique à la semaine 8. Une dose de 4,8 g/jour pourrait avoir une efficacité supérieure à 2 g/jour [391, 399]. Bien qu'il n'existe pas de données définitives sur ce sujet, il est recommandé une posologie d'au moins 4 g/jour de 5-ASA en traitement d'induction des formes pancoliques légères à modérées [7]. En cas d'échec des 5-ASA oraux et topiques après 8 semaines, les corticoïdes systémiques sont indiqués sous réserve d'un traitement bien mené. En cas de rechute chez un patient traité par 5-ASA oral ($\geq 2,4$ g/jour) ou par immunosuppresseur, les corticoïdes systémiques sont également indiqués. Il n'existe pas d'argument pour augmenter la dose de 5-ASA chez un patient en rémission clinique sans cicatrisation muqueuse ou en cas de calprotectine fécale toujours élevée.

La supériorité des corticoïdes systémiques par rapport aux 5-ASA a été démontrée dans deux essais très anciens [378, 379]. La posologie recommandée est de 40 à 60 mg/jour pendant une à deux semaines, suivi par une décroissance progressive de 5 à 10 mg toutes les 1-2 semaines, pour une durée totale maximale de 6 à 8 semaines. Une décroissance rapide (< 3 semaines) est associée à un taux de rechute élevé et n'est donc pas recommandée [396]. Une posologie supérieure n'apporte pas de bénéfice significatif et occasionne une moins bonne tolérance. Le budésonide conventionnel et le budésonide MMX ne sont pas recommandés dans cette indication, faute de bénéfice démontré [402-405].

L'association de probiotiques au traitement standard n'est pas recommandée en l'absence de bénéfice démontré selon deux méta-analyses incluant respectivement 3 et 9 essais [406, 407]. La transplantation de microbiote fécal a montré son efficacité pour induire la rémission clinique en cas de pancolite modérée à sévère dans plusieurs essais pilotes mais les données ne permettent pas à l'heure actuelle de recommander cette thérapeutique en pratique clinique, en dehors d'un essai encadré [408-414].

Recommandation 8.D (98,5 %)

Quel est le traitement de première intention d'une pancolite active ?

Le traitement de la RCH pancolique, légère à modérée, repose sur l'association de 5-ASA en lavement (1 g/jour) et per os (4 g/jour) [Grade A]. La corticothérapie systémique doit être proposée en cas d'intolérance, d'absence de réponse aux 5-ASA ou de forme sévère [Grade A].

• 8.1.4. RCH sévère

Les patients ayant une poussée sévère de RCH également dénommée colite aiguë grave doivent être hospitalisés pour initier un traitement intraveineux intensif [2, 5, 7]. La sévérité est définie par les critères modifiés de Truelove et Witts. Ces critères consistent en la présence d'au moins 6 émissions sanglantes par jour et au moins un symptôme de mauvaise tolérance générale parmi : température > 37,8 °C, fréquence cardiaque > 90/min, hémoglobine < 10,5 g/dL ou CRP > 30 mg/L [415]. Le traitement médical intensif de première ligne repose sur la corticothérapie intraveineuse qui n'est efficace que chez 60 % des malades. Il est donc nécessaire d'anticiper un traitement médical de deuxième ligne par infliximab ou ciclosporine en réalisant un bilan pré-thérapeutique complet dès l'admission du patient. La mortalité de la colite aiguë grave est d'environ 1 % et le recours à la colectomie d'environ 20 % dans l'année [416]. Ces risques sont accrus en cas de prise en charge retardée, chez les patients âgés de plus de 60 ans et en cas de comorbidité associée [417-424]. Ainsi, une prise en charge médicochirurgicale est nécessaire d'emblée.

Recommandation 8.E (98,5 %)

Comment définir une colite sévère ?

Les patients ayant une poussée sévère de RCH sont identifiés par les critères modifiés de Truelove et Witts (≥ 6 émissions sanglantes par jour et au moins un signe parmi : température > 37,8 °C, fréquence cardiaque > 90/min, hémoglobine < 10,5 g/dL ou CRP > 30 mg/L). Ils doivent être hospitalisés pour initier sans délai un traitement intensif et réaliser d'emblée le bilan préthérapeutique en vue de l'utilisation éventuelle d'une biothérapie ou d'une anticalcineurine [Grade C].

8.1.4.1. Traitement médical intensif de première ligne

La mortalité de la colite aiguë grave demeure de l'ordre de 1 % et augmente avec l'âge et les comorbidités [416]. Le traitement médical intensif de première ligne repose sur une corticothérapie intraveineuse à forte dose, à raison de 0,8 mg/kg d'équivalent méthylprednisolone en une à deux doses par jour, pour une durée maximale de 7 jours [416, 425]. Cette approche permet d'obtenir un taux de réponse d'environ 60 %. La ciclosporine intraveineuse a montré une efficacité voisine de celle de la corticothérapie intraveineuse et pourrait donc être une alternative chez les patients présentant une contre-indication formelle aux corticoïdes (troubles psychiatriques sévères, déséquilibre glycémique sévère, etc.) [426, 427].

Par ailleurs, il est indispensable d'associer les mesures suivantes : réhydratation et rééquilibration hydroélec-

trolytique intraveineuse [428], rectosigmoïdoscopie pour évaluer la sévérité des lésions endoscopiques et réaliser des biopsies pour éliminer une surinfection notamment à CMV [429-432], bilan microbiologique comportant une coproculture, une recherche de toxine de *Clostridium difficile* (GDH) et éventuellement une parasitologie des selles, ainsi qu'une PCR CMV sanguine [125, 127, 424, 433-436], prévention thromboembolique par héparine de bas poids moléculaire (risque fort) [69, 78, 437, 438], assistance nutritive en cas de dénutrition voie entérale en première intention et par voie parentérale en cas de contre-indication [439, 440], arrêt des médicaments pouvant aggraver la colite (anticholinergiques, morphiniques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antidiarrhéiques) [103, 105, 441-443]. Les traitements topiques sont possibles (5-ASA et/ou corticoïdes) dans ce contexte- bien que leur efficacité dans la colite aiguë grave n'ait pas été démontrée [444]. Le bénéfice d'une antibiothérapie systématique n'a pas été démontré au cours d'un épisode de colite aiguë grave (métronidazole, ciprofloxacine, vancomycine, tobramycine) [445, 446]. Une antibiothérapie n'est donc indiquée qu'en cas de suspicion d'infection (poussée inaugurale faisant discuter une colite infectieuse, risque nosocomial, retour récent de zone d'endémie parasitaire). La transfusion de culots globulaires et la supplémentation en fer intraveineux sont à proposer en ciblant un taux d'hémoglobine de 8-10 g/dL [447].

La prise en charge des patients hospitalisés pour colite aiguë grave requiert une discussion médicochirurgicale en temps réel, idéalement dans un centre de référence.

Recommandation 8.F (98,5 %)

En quoi consiste le traitement médical intensif de première ligne au cours de la colite aiguë grave hospitalisée ?

Le traitement médical intensif de première ligne de la colite aiguë grave consiste en une corticothérapie intraveineuse (0,8 mg/kg/jour sans dépasser 60 mg/jour d'équivalent méthylprednisolone) pour une durée maximale de 7 jours [Grade A] associée à des mesures d'accompagnement (réhydratation, rééquilibration hydro-électrolytique, héparine de bas poids moléculaire, support nutritionnel et antibiothérapie le cas échéant). Une prise en charge médico-chirurgicale conjointe est indispensable [Grade D].

8.1.4.2. Traitement médical après réponse au traitement médical de première ligne

En cas de corticosensibilité, la corticothérapie intraveineuse doit être relayée par voie orale puis décrue sur une période de 6-8 semaines en introduisant en parallèle un

traitement d'entretien [448]. Aucun essai prospectif n'a déterminé quel traitement d'entretien devait alors être envisagé dans cette situation. Dans une étude rétrospective récente portant sur 142 patients présentant une colite aiguë sévère selon les critères modifiés de Truelove et Witts, corticosensible, les probabilités de rechute à 5 ans étaient respectivement de 66,1 %, 44,2 % et 56,9 % en cas de traitement d'entretien par 5-ASA, par thiopurine et par biothérapie [449]. Ainsi, un traitement par 5-ASA oral n'est pas recommandé après une poussée de colite aiguë grave en dehors des cas de colite inaugurale. Dans les autres cas de figure, un traitement par thiopurine voire par biothérapie est indiqué en traitement d'entretien [3].

Recommandation 8.G (86,8 %)

Quel est le traitement d'entretien recommandé après une colite aiguë sévère cortico-sensible ?

En cas de colite aiguë sévère cortico-sensible, un traitement d'entretien est nécessaire chez tous les patients. Selon l'exposition préalable du patient, plusieurs options sont possibles. Les patients présentant une colite aiguë sévère inaugurale peuvent être traités par 5-ASA. Dans tous les autres cas de figure, un traitement par thiopurine ou biothérapie est recommandé [Grade C].

8.1.4.3. Traitement médical intensif de deuxième ligne

Bien qu'il existe de nombreuses études confirmant l'efficacité d'un traitement de deuxième ligne chez les patients non-répondeurs à la corticothérapie intraveineuse, le recours à une deuxième ligne ne doit pas être systématique, car il est associé à une augmentation de la morbi-mortalité en cas de colectomie ultérieure [417, 418, 420, 421]. Pour cette raison, la réponse à la corticothérapie intraveineuse doit être évaluée de façon précoce, dès le troisième jour. De nombreuses études ont étudié les facteurs prédictifs d'échec du traitement médical intensif de première ligne de façon à débiter le plus précocement possible un éventuel traitement de deuxième ligne. L'indice d'Oxford est le plus communément utilisé pour juger de la non-réponse à J3 de la corticothérapie intraveineuse. Une fréquence des évacuations > 8/jour ou > 3 associée à une CRP > 45 mg/L prédit le risque de colectomie dans 85 % des cas [450]. D'autres indices sont utilisés avec une valeur prédictive positive pour une colectomie de 69-72 % pour l'indice de Lindgren (CRP \times 0,14 + fréquence des selles > 8), de 52 % pour l'indice de Seo (60 \times selles sanglantes + 13 \times fréquence des selles + 0,5 \times vitesse de sédimentation - 4 \times Hémoglobine - 15 \times albumine + 200) et de 85 % pour l'indice d'Ho (fréquence moyenne des selles (0 à 4), dilatation

colique (0 à 4) et hypoalbuminémie (0 ou 1) > 4) [60, 123, 451]. À noter également, le caractère prédictif de signes radiographiques tels qu'une dilatation colique > 5,5 cm ou la présence d'un iléus réactionnel [452, 453]. L'indice de Lichtiger est par ailleurs communément utilisé pour monitorer quotidiennement l'activité clinique et biologique sous traitement [454].

En cas de traitement médical de deuxième ligne, il est conseillé de maintenir les corticoïdes à la même dose jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique avant une décroissance rapide. Il est également recommandé d'instaurer une prophylaxie contre *Pneumocystis jirovecii* tant que la corticothérapie est poursuivie [448].

Les trois options possibles en traitement de deuxième ligne sont la ciclosporine intraveineuse, le tacrolimus et l'infliximab. Dans tous les cas, l'efficacité de la deuxième ligne devra être évaluée 4 à 7 jours après l'instauration du traitement [3].

L'efficacité de la ciclosporine au cours de la colite aiguë sévère a été démontrée dans deux essais contrôlés randomisés [426, 454]. L'étude princeps de Lichtiger et al. avait comparé la ciclosporine 4 mg/kg/jour à un placebo chez des patients en échec des corticoïdes intraveineux mettant en évidence un bénéfice très net de la ciclosporine [454]. Un deuxième essai a comparé deux doses de ciclosporine (2 et 4 mg/kg/j) intraveineuse avec une adaptation secondaire selon le taux résiduel (entre 150 et 300 ng/mL). Les taux de réponse à J8 (83 % vs. 82 %) et de colectomie (9 % vs. 11 %) étaient similaires dans les deux groupes. Ces données ont été confirmées par plusieurs autres études depuis, avec un taux de réponse de 76 % à 85 % [426, 427, 454-456]. Dans l'essai CONSTRUCT, le taux de colectomie était de 25 % lors de l'hospitalisation index, de 30 % à 3 mois et de 45 % à 12 mois [457]. Le délai médian de réponse à la ciclosporine était de 4 jours. À plus long terme, le taux de colectomie était de 58 % à 88 % à 7 ans dans deux séries ayant inclus au total 218 patients [456, 458]. De plus, la survie sans colectomie est grandement conditionnée par l'utilisation en relai d'une thiopurine (OR = 0,01 [0,001-0,09] [459]).

Le tacrolimus est un anticalcineurine proche de la ciclosporine dont le profil de tolérance est meilleur et son utilisation d'emblée per os. Son efficacité a été démontrée dans une étude contrôlée et randomisée ayant inclus 27 patients (sur 60) avec une forme sévère [460]. Une réponse partielle a été observée dans 67 % (4/6) pour un taux résiduel de 10-15 ng/mL, 50% (5/10) pour un résiduel de 5-10 ng/mL et 18 % (2/11) dans le groupe placebo (p = NS). Une seconde étude similaire mais mieux dimensionnée (n = 62) a confirmé ces données en atteignant le seuil de la significativité pour induire une rémission clinique et une cicatrisation muqueuse [461]. Ces données ont été regroupées dans une méta-analyse établissant le bénéfice du tacrolimus dans cette indication pour induire une réponse clinique après 2 semaines avec une survie sans colectomie

de 78 % à 12 mois et de 54 % après 44 mois de suivi [231].

L'efficacité de l'infliximab au cours de la colite aiguë grave a été démontrée par un premier essai contrôlé et randomisé ayant inclus 45 patients qui recevaient une perfusion unique d'infliximab à la dose de 5 mg/kg ou un placebo. Le taux de colectomie est inférieur dans le groupe infliximab [462]. Le bénéfice de l'infliximab était maintenu à 3 ans bien que l'utilisation concomitante de thiopurine ne soit pas contrôlée [463]. Par la suite, plusieurs séries observationnelles ont confirmé cette efficacité. Ainsi, dans une étude rétrospective de 211 patients, les taux de colectomie étaient de 36 % à 1 an, 41 % à 3 ans et 47 % à 5 ans [464]. Dans l'essai CONSTRUCT, le taux de colectomie était de 21 % lors de l'hospitalisation initiale, 29 % à 3 mois et 35 % à 12 mois [457]. De nombreuses études ont cherché à identifier des facteurs prédictifs de réponse à l'infliximab dans cette situation. De façon résumée, la colectomie est associée à des marqueurs clinico-biologiques de sévérité et/ou à une pharmacocinétique médiocre de l'infliximab aux semaines 6 et 14, sans qu'il soit possible de savoir si cela aurait pu être rattrapé par une optimisation thérapeutique précoce de l'infliximab [465-467]. Une étude a mis en évidence une excrétion fécale élevée d'infliximab en rapport avec une non-réponse primaire à l'infliximab sans corrélation avec les taux plasmatiques de médicament [468]. De façon similaire, il a été montré que les taux résiduels d'infliximab lors de l'induction, étaient plus faibles chez les patients atteints de colite aiguë grave par rapport à des patients atteints de RCH modérée [469]. Ces données ont fait proposer par certains un schéma d'induction renforcé faisant appel à des doses d'infliximab supérieures à 5 mg/kg et/ou à des perfusions plus rapprochées que l'induction classique aux semaines 0-2-6. Toutefois, une méta-analyse n'a pas confirmé que ces schémas intensifiés réduisaient le taux de colectomie initiale [470, 471].

Le tacrolimus étant très peu utilisé en France, le choix du traitement de deuxième ligne se porte sur l'infliximab ou la ciclosporine. L'essai CYSIF a randomisé de façon ouverte 111 patients naïfs de thiopurine pour le traitement d'une colite aiguë grave (Index de Lichtiger > 10) ne répondant pas après 5 jours de corticothérapie intraveineuse, pour recevoir un traitement par infliximab 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 ou de la ciclosporine intraveineuse 2 mg/kg/jour (résiduel 150-250 ng/mL) suivi par un traitement per os à 4 mg/kg/jour [41]. Tous les patients ont également reçu de l'azathioprine dès J7 et devaient alors décroître la corticothérapie. Une réponse clinique était observée dans 85 % à J7 dans les deux bras de randomisation. À trois mois, l'échec du traitement était observé dans 60 % des cas dans le groupe ciclosporine et dans 54 % dans le groupe infliximab et les taux de colectomie étaient de 18 % et 21 %. Ces résultats étaient confirmés

au-delà de la période d'étude de trois mois, ne montrant aucune différence entre les deux traitements en termes de survie sans colectomie à 1 et 5 ans [472]. De façon similaire, l'essai CONSTRUCT portant sur 270 patients, n'a pas montré de différence entre les deux traitements en ce qui concerne la qualité de vie, le taux de colectomie, la mortalité et le taux d'évènement indésirable sévère [457]. Le choix entre ces deux traitements doit donc se faire au cas par cas, de façon individualisée. L'utilisation de la ciclosporine peut être limitée par son index thérapeutique étroit, le risque d'effet secondaire infectieux et l'absence de possibilité de recours en relai à une thiopurine (antécédent d'échec ou d'intolérance ou contre-indication), ce qui explique une utilisation en diminution dans cette indication [424, 473]. L'utilisation de l'infliximab peut être limitée par une contre-indication aux thiopurines (puisque une combinaison infliximab et thiopurine est recommandée dans ce cas), un échec antérieur d'un anti-TNF ou une contre-indication temporaire aux anti-TNF (Quantiferon® positif, par exemple).

Le tofacitinib, inhibiteur non sélectif de la voie JAK-STAT, est caractérisé par une réponse potentiellement rapide et pourrait présenter un intérêt au cours de la colite aiguë grave corticorésistante. Son efficacité a été rapportée dans quelques séries incluant des patients de ce type [474-476]. Néanmoins, ces données ne permettent pas de positionner le tofacitinib au même niveau que l'infliximab ou la ciclosporine.

8.1.4.4. Traitement médical intensif de troisième ligne

En cas d'échec du traitement de deuxième ligne, une colectomie est indiquée sans délai, quelle que soit la deuxième ligne choisie. L'objectif d'un éventuel traitement de troisième ligne serait d'éviter la colectomie de sauvetage sans augmenter la mortalité. Les résultats de cette stratégie ont été colligés à partir de 10 études ayant inclus 314 patients [477]. Le taux de réponse et de rémission clinique à court terme était respectivement de 62,4 % et 38,9 % avec un taux de colectomie de 28,3 % à 3 mois et de 42,3 % à 12 mois. Le taux d'évènement indésirable sévère était de 23 % avec une mortalité de 1 %. En l'état, il est difficile de statuer en faveur ou en défaveur d'une telle stratégie. En pratique, un traitement de troisième ligne ne peut être envisagé que chez des malades très sélectionnés pris en charge dans un centre expert.

En cas de recours à la chirurgie, il est recommandé de réaliser une colectomie subtotalaire par voie coelioscopique sans anastomose, avec iléostomie terminale et sigmoïdostomie d'ancrage [4]. L'anastomose iléo-anale avec réservoir ne peut être réalisée que plusieurs mois plus tard, selon une stratégie en trois temps ou en deux temps modifiée [448].

Recommandation 8.H (100,0 %)**Comment définir la corticorésistance après un traitement médical intensif de première ligne ?**

En quoi consiste le traitement médical intensif de deuxième ligne au cours de la colite aiguë sévère hospitalisée ?

L'absence de réponse à la corticothérapie intraveineuse au cours d'une colite aiguë sévère est appréciée dès le troisième jour par les critères d'Oxford [Grade C]. Un traitement médical de deuxième ligne par infliximab, ciclosporine ou tacrolimus est envisageable en alternative à la colectomie [Grade A]. La ciclosporine et l'infliximab ont une efficacité et une tolérance voisines dans cette indication [Grade A]. La colectomie en urgence est recommandée en l'absence de réponse après 4-7 jours de traitement de deuxième ligne [Grade C].

8.2. Traitement selon le profil de réponse thérapeutique**• 8.2.1. RCH active corticodépendante**

En cas de corticodépendance (impossibilité de réduire la dose de corticoïdes oraux en dessous de 10 mg/jour dans les 3 mois suivant leur initiation ou rechute dans les 3 mois suivant leur arrêt), une évaluation endoscopique est nécessaire et les diagnostics différentiels doivent être éliminés (voir 3.4). L'azathioprine à la dose de 2-2,5 mg/kg est significativement plus efficace que les 5-ASA pour obtenir une rémission clinique et endoscopique chez les patients corticodépendants. Dans un essai en ouvert, 72 patients ont été randomisés entre l'azathioprine 2 mg/kg/jour ou du 5-ASA oral 3,2 g/jour, en parallèle à une corticothérapie orale de 40 mg/jour [478]. Après 6 mois de suivi, l'azathioprine était supérieur au 5-ASA en termes de rémission clinique. Selon une cohorte prospective observationnelle, le taux de rémission clinique sans corticoïdes sous azathioprine était respectivement de 55 %, 52 % et 45 % après 1, 2 et 3 ans de suivi [479].

Le méthotrexate a fait l'objet de deux essais randomisés, tous deux négatifs. Dans le premier, 111 patients atteints de RCH corticodépendante étaient randomisés pour recevoir du méthotrexate parentéral (25 mg par semaine) ou un placebo. À la semaine 16, il n'existait pas de différence significative en termes de rémission clinique sans corticoïdes entre les deux groupes [480]. Dans le second essai, les 179 patients atteints de RCH corticodépendante randomisés pour recevoir du méthotrexate sous-cutané (25 mg par semaine) ou un placebo, avaient des taux de rémission clinique sans corticoïdes à la semaine 48 qui n'étaient pas différents entre les deux groupes

[481]. Il n'existe donc aucune preuve de l'efficacité du méthotrexate pour la RCH corticodépendante.

Trois anti-TNF (infliximab, adalimumab et golimumab), le védolizumab, l'ustékinumab et le tofacitinib ont démontré une efficacité significativement supérieure au placebo pour induire et maintenir une rémission clinique chez les patients atteints de RCH active, modérée à sévère. Chacun des essais de phase III pivotaux incluait des malades corticodépendants.

Dans les dans les essais ACT 1 et 2, les taux de rémission sans corticoïdes à la semaine 30 chez les patients sous corticoïdes à l'inclusion (56 % des patients et 38 % avec une dose \geq 20 mg/jour) étaient plus élevés sous infliximab que sous placebo [482]. Le bénéfice de l'infliximab a par la suite été confirmé dans plusieurs études de cohortes [483, 484]. Dans l'essai ULTRA-2, le taux de rémission sans corticoïdes à la semaine 52 chez les 59 % de patients sous corticoïdes à l'inclusion, était plus élevé chez les patients sous adalimumab que sous placebo [485]. Dans les essais PURSUIT, les taux de rémission sans corticoïdes à la semaine 54, chez les patients sous corticoïdes à l'inclusion (36 % des patients et 36 % avec une dose \geq 20 mg/jour) étaient plus élevés sous golimumab que sous placebo [486].

Dans l'essai SUCCESS, ayant inclus des patients naïfs d'anti-TNF et majoritairement naïfs d'immunosuppresseur, l'association azathioprine-infliximab était plus efficace qu'une monothérapie par infliximab ou par azathioprine seuls pour obtenir une rémission clinique à la semaine 16 [487]. Le bénéfice de l'association avec un immunosuppresseur conventionnel n'a jamais été directement démontré pour l'adalimumab et le golimumab bien qu'il soit suggéré par des études de cohorte au cours de la maladie de Crohn [488-490]. La dose d'azathioprine lorsque cet immunosuppresseur est administré en prévention de l'immunogénicité d'un anti-TNF peut être réduite entre 1 et 1,5 mg/kg/jour [491]. Chez les sujets à risque de complication sous thiopurines, une combinaison avec le méthotrexate est possible puisque les données de pharmacocinétique vont dans le même sens que pour l'azathioprine [492].

Concernant l'efficacité d'une deuxième ligne d'anti-TNF, des données sont disponibles avec l'adalimumab dans l'essai ULTRA-2 où il n'était pas mis en évidence de supériorité de l'adalimumab sur le placebo pour l'un des critères de jugement principal (rémission clinique à la semaine 8) et pour plusieurs critères de jugement secondaires [493]. Dans une méta-analyse qui a étudié l'efficacité de l'adalimumab après échec de l'infliximab, le taux de réponse clinique variait entre 23 % et 92 % et le taux de rémission entre 0 % et 50 % [494]. Il existait une grande hétérogénéité entre les études prises en compte dans cette méta-analyse.

Dans l'essai GEMINI-1, évaluant l'efficacité du védolizumab par rapport à un placebo dans la RCH modérée à sévère, les taux de rémission clinique sans corticoïdes à la

semaine 52 étaient de 38,5 % sous traitement et 13,9 % sous placebo chez les patients sous corticoïdes à l'inclusion [495, 496]. L'efficacité du védolizumab a été confirmée dans plusieurs études de cohortes en population [497-500]. Dans l'essai VARSITY, l'efficacité du védolizumab et de l'adalimumab a été comparée chez 769 patients (RCH modérée à sévère avec activité endoscopique) [501]. À la semaine 54, si le taux de rémission clinique était supérieur dans le groupe védolizumab, il n'existait pas de différence pour la rémission clinique sans corticoïde. De la même manière, il n'existait pas de différence dans le sous-groupe de patients traités par corticoïdes à l'induction.

Dans les deux essais OCTAVE évaluant l'efficacité du tofacitinib contre placebo au cours de la RCH modérée à sévère, les taux de rémission clinique sans corticoïdes à la semaine 52 chez les 46,1 % des patients sous corticoïdes à l'inclusion étaient supérieurs sous tofacitinib [502].

Plus récemment, dans l'essai UNIFI évaluant l'efficacité de l'ustékinumab contre placebo au cours de la RCH modérée à sévère, les taux de rémission clinique sans corticoïdes à la semaine 44 étaient plus élevés sous traitement [503].

L'association entre un immunosuppresseur et le védolizumab, l'ustékinumab et le tofacitinib n'est pas recommandée [496].

Il faut rappeler que l'indication des biothérapies au cours de la RCH est limitée en France aux malades en échec d'un traitement corticoïdes systémique et d'au moins un immunosuppresseur. À ce jour, seuls l'infliximab, l'adalimumab, le golimumab et le védolizumab sont remboursés en traitement de première ligne de biothérapie.

L'association entre un anti-TNF et un immunosuppresseur est plus efficace que la monothérapie avec l'infliximab [Grade B] et semble préférable avec l'adalimumab et le golimumab [Grade C].

L'association entre un immunosuppresseur et le védolizumab, l'ustékinumab et le tofacitinib n'est pas recommandée [Grade B].

• 8.2.2. Rectocolite hémorragique active corticorésistante

En cas de forme corticorésistante, un bilan endoscopique est recommandé ainsi qu'une recherche des diagnostics différentiels (voir 3.4.). Il n'existe pas de définition consensuelle pour la corticorésistance. On estime qu'un patient recevant une corticothérapie orale à pleine dose (≥ 40 mg/jour d'équivalent prednisone) peut être qualifié de corticorésistant lorsqu'aucun bénéfice n'est constaté après 2-4 semaines de traitement à la dose d'au moins 0,75 mg/kg/jour.

En cas de RCH corticorésistance, il est possible de proposer une corticothérapie parentérale. Dans une étude rétrospective portant sur 110 patients atteints de RCH active, modérée, avec corticorésistance orale, une réponse clinique était alors obtenue dans 75 % des cas mais souvent suivie d'une corticodépendance [504].

Dans les essais cliniques, la distinction entre corticodépendance et corticorésistance est mince puisque la différence peut simplement résider dans la posologie de la corticothérapie pour passer d'une catégorie à l'autre. Comme évoqué précédemment en cas de corticodépendance, les anti-TNF (infliximab, adalimumab et golimumab), le védolizumab, l'ustékinumab et le tofacitinib ont démontré leur efficacité pour induire et maintenir la rémission clinique sans corticoïdes chez des patients traités par corticoïdes à l'inclusion (voir 8.2.1.) [482, 485, 486, 495, 502, 503, 505, 506]. De même, l'essai VARSITY a démontré une supériorité dans la plupart des critères de jugement en faveur du védolizumab par rapport à l'adalimumab [501]. Dans un consensus français, les experts se sont positionnés en faveur d'une association infliximab + thiopurine chez les malades corticorésistants [7].

À noter également que le tacrolimus a démontré son efficacité en cas de forme corticorésistante modérée à sévère (voir 8.1.4.2.). En cas d'antécédent d'échec antérieur d'un anti-TNF, le choix de la deuxième ligne de biothérapie peut faire appel aux mesures de pharmacocinétique [7, 507]. En l'absence de donnée pharmacocinétique, le védolizumab est indiqué en deuxième ligne de biothérapie.

Recommandation 8.1 (83,8 %)

Quel traitement faut-il initier en cas de corticodépendance ?

En cas de corticodépendance chez un patient naïf d'immunosuppresseur, un traitement par thiopurine [Grade B], anti-TNF (adalimumab, golimumab ou infliximab) [Grade A] ou védolizumab est possible [Grade A].

En cas d'antécédent d'échec d'un anti-TNF, le choix du traitement de deuxième ligne doit prendre en compte la nature de l'échec de l'anti-TNF (non-réponse primaire, perte de réponse secondaire, ou intolérance) [Grade C].

En cas de non-réponse primaire ou d'évènement indésirable spécifique aux anti-TNF, le védolizumab, l'ustékinumab, le tofacitinib sont les alternatives à discuter en deuxième ligne [Grade D]. En cas d'échec du védolizumab en première ligne, les anti-TNF, l'ustékinumab, le tofacitinib sont les alternatives de seconde ligne [Grade D].

Il faut rappeler que l'indication des biothérapies au cours de la RCH est limitée en France aux malades en échec d'un traitement corticoïdes systémique et d'au moins un immunosuppresseur. À ce jour, seuls l'infliximab, l'adalimumab, le golimumab et le védolizumab sont remboursés en traitement de première ligne.

Recommandation 8.J (83,8 %)

Quel traitement faut-il initier en cas de RCH modérée et ambulatoire, corticorésistante ?

En cas de corticorésistance, un traitement par infliximab en association à une thiopurine est indiqué [Grade A].

Chez les malades ayant un antécédent d'échec d'un anti-TNF, le choix thérapeutique doit prendre en compte la nature de cet échec (non-réponse primaire, perte de réponse secondaire, ou intolérance) et peut faire appel aux dosages pharmacocinétiques [Grade C].

En cas de non-réponse primaire ou d'intolérance aux anti-TNF, le védolizumab [Grade A], l'ustékinumab, le tofacitinib et la colectomie sont des options possibles [Grade B].

L'association entre un immunosuppresseur et le védolizumab, l'ustékinumab et le tofacitinib n'est pas recommandée [Grade B].

• 8.2.3. Rectocolite hémorragique active réfractaire aux immunosuppresseurs

En cas d'échec ou d'intolérance aux immunosuppresseurs conventionnels, en l'occurrence aux thiopurines, un bilan endoscopique est recommandé ainsi que la recherche de diagnostics différentiels (voir 3.4.). Les anti-TNF (infliximab, adalimumab et golimumab), le védolizumab, l'ustékinumab et le tofacitinib, ont tous été évalués au cours d'étude de phase III, incluant des patients réfractaires aux thiopurines [482, 485, 486, 495, 502, 503, 505, 506].

Dans les essais ACT 1 et 2, 46 % des patients inclus étaient réfractaires aux immunosuppresseurs [482]. Les données les concernant n'étaient pas détaillées. Dans une méta-analyse portant sur 7 essais menés chez des patients réfractaires aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs, l'infliximab était supérieur au placebo pour induire une rémission clinique à la semaine 8 (RR 3,22 ; IC95 % : 2,18-4,76). Les données concernant les patients réfractaires aux immunosuppresseurs n'étaient pas spécifiées [508].

Dans l'essai ULTRA-1, 39 % des patients étaient traités de façon concomitante par un immunosuppresseur [506, 509]. Les taux de rémission sous adalimumab et placebo dans ce sous-groupe étaient respectivement de 12,2 % et 5,9 % et de 15,1 % et 0 %, chez les patients également traités ou non par corticoïdes à l'inclusion. Dans l'essai ULTRA-2, 35 % des patients étaient traités par immunosuppresseurs à l'inclusion mais des données les concernant n'ont pas été publiées [485].

Dans l'essai PURSUIT, 31,2 % des patients inclus étaient traités par thiopurines à l'inclusion [486]. La prise d'immunosuppresseurs à l'inclusion n'avait aucun impact sur l'efficacité du golimumab.

Les données disponibles, y compris celles de l'essai SUCCESS où 90 % des malades inclus étaient corticorésistants et naïfs d'immunosuppresseurs, ne permettent pas de savoir s'il faut poursuivre un immunosuppresseur inefficace en parallèle à l'introduction d'un anti-TNF [487].

Dans l'essai GEMINI-1, 17,8 % des patients étaient traités par immunosuppresseurs à l'inclusion et 16,6 % par corticoïdes et immunosuppresseurs [495]. L'analyse en sous-groupe n'a été menée que chez les patients en échec des immunosuppresseurs et naïfs d'anti-TNF. Dans cette population, il existait une différence non significative en faveur du védolizumab par rapport au placebo. Le maintien de l'immunosuppresseur n'avait aucun impact sur l'efficacité du védolizumab ce qui a été confirmé ultérieurement au cours d'une méta-analyse [496]. Dans l'essai VARSITY comparant l'efficacité du védolizumab à celle de l'adalimumab au cours de la RCH, 25,9 % des patients étaient traités par immunosuppresseurs lors de l'inclusion [501]. À la semaine 14, il n'existait pas de différence entre le védolizumab et l'adalimumab en termes de rémission clinique dans ce sous-groupe.

Dans les essais OCTAVE-1 et OCTAVE-2, les patients inclus devaient être en échec de l'azathioprine. Dans l'essai UNIFI, 54,3 % des patients étaient réfractaires et/ou intolérants aux immunosuppresseurs [503]. À la semaine 8, il existait un bénéfice en faveur de l'ustékinumab dans cette sous-population en termes de rémission clinique.

Des travaux ont comparé de façon indirecte l'efficacité et la tolérance des différentes biothérapies au cours de la RCH. Il n'existe toutefois pas de données spécifiques concernant les patients réfractaires aux immunosuppresseurs. Chez les patients naïfs de biologiques, la meilleure efficacité était en faveur de l'infliximab en termes de rémission clinique (SUCRA 0,95) suivi par le védolizumab (0,76), le tofacitinib (0,56), le golimumab (0,41) et l'adalimumab (0,32) [510]. En ce qui concerne la tolérance, le risque d'évènement indésirable sévère était le plus faible avec le védolizumab (0,96), le tofacitinib (0,61), l'infliximab (0,57), l'adalimumab (0,42) et le golimumab (0,33) [510, 511].

Quelle que soit l'option retenue, elle doit tenir compte du périmètre de remboursement de chaque molécule. Au-delà des données d'efficacité, le choix thérapeutique

dépend également de la voie et de la fréquence d'administration et surtout de facteurs liés au patient et à sa maladie afin de prendre en compte individuellement le meilleur rapport bénéfice-risque [2]. Dans une réunion de consensus française, les experts n'ont pas statué dans cette indication entre un anti-TNF et le védolizumab [7]. Ils se sont néanmoins positionnés pour un maintien de l'immunosuppresseur en échec à l'initiation du traitement biologique.

Recommandation 8.K (82,4 %)

Quel est le traitement recommandé chez un patient réfractaire aux immunosuppresseurs ?

En cas de résistance aux immunosuppresseurs, un traitement par anti-TNF ou par védolizumab est indiqué [Grade A].

Chez les malades ayant un antécédent d'échec d'un anti-TNF, le choix thérapeutique doit prendre en compte la nature de cet échec (non-réponse primaire, perte de réponse secondaire, ou intolérance) et peut faire appel aux dosages pharmacocinétiques [Grade C].

En cas de non-réponse primaire ou d'intolérance aux anti-TNF, le védolizumab [Grade A], l'ustékinumab, le tofacitinib et la colectomie sont des options possibles [Grade B].

L'association entre un immunosuppresseur et le védolizumab, l'ustékinumab et le tofacitinib n'est pas recommandée [Grade B].

concept de « *Patients Reported Outcomes* » (PRO) c'est-à-dire les symptômes rapportés par les patients eux-mêmes, qui constituent un outil fiable et reproductible de l'évaluation de la réponse clinique [42, 43].

Du point de vue du médecin, outre le maintien de la rémission clinique sans corticoïdes, le traitement de fond a pour objectif de diminuer le temps passé en période inflammatoire, qui est lui-même corrélé au risque de CCR à long terme, de diminuer le risque de rechute, d'hospitalisation et d'éviter un recours à la colectomie.

Recommandation 9.A (100,0 %)

Quels sont les objectifs du traitement d'entretien de la RCH ?

L'objectif du traitement d'entretien de la RCH est l'obtention d'une rémission clinique [Grade A] et une cicatrisation muqueuse durable [Grade B], sans corticoïdes.

L'histoire naturelle de la RCH repose sur l'alternance de phases d'activité et de rémission. Seuls 5 % des patients ont une forme chronique active alors que 5 % ont une forme limitée à une poussée inaugurale suivie d'une évolution indolente [29]. Au sein de la cohorte norvégienne IBSEN, il était observé dans 60 % des cas une réduction des symptômes au cours du temps [30]. On distingue des formes chroniques actives (persistance d'une activité continue sans phase de rémission), des formes à rechute fréquente (≥ 2 rechutes/an) ou peu fréquente (≤ 1 rechute/an) [44]. Au sein de la récente cohorte EPICOM, la proportion de patients en rémission était de 11 % lors du diagnostic et de 71 % après un an de suivi [68].

Dans la plupart des études de cohortes en population, des taux de rémission prolongée sont observés dans près de 50 % des cas. Un traitement d'entretien reposant sur l'utilisation des 5-ASA, des thiopurines ou d'une biothérapie, augmente la probabilité d'obtenir une rémission clinique sans corticoïdes prolongée [399, 514, 515]. La rémission est d'autant plus prolongée qu'elle répond à des critères cliniques et endoscopiques stricts. Par exemple, dans l'analyse post hoc des essais ACCENT 1 et 2, l'obtention d'une cicatrisation muqueuse à la semaine 4 sous IFX est associée à 4 fois plus de chance de maintenir la rémission à la semaine 30 [516, 517].

En dépit d'une corrélation entre la rémission endoscopique et la réponse clinique, la prise en compte de la cicatrisation muqueuse pour prédire la réponse clinique n'est pas démontrée. Il est possible que les patients de ces études parvenant à la cicatrisation correspondent à un

Chapitre 9 : Traitement d'entretien de la RCH active

9.1. Objectifs du traitement d'entretien

L'objectif thérapeutique est l'obtention d'une rémission clinique prolongée sans corticoïdes. Plusieurs essais thérapeutiques récents ont proposé des critères d'évaluation différenciant les objectifs du traitement d'induction et d'entretien : en choisissant comme critère de jugement principal la réponse clinique au traitement d'induction et comme critère de jugement secondaire le maintien en rémission sous traitement d'entretien ou en optant pour un critère de jugement composite ou enfin en évaluant uniquement le traitement d'entretien chez les patients éligibles à participer à la phase d'entretien de ces essais cliniques [482, 495, 505]. En outre, la définition de la rémission a varié au fil du temps, rendant les études difficilement comparables entre elles [512, 513].

Plus récemment, l'évaluation des objectifs cliniques a été recentrée sur le patient lui-même correspondant au

sous-groupe de malades moins sévères (avec une maladie moins agressive).

Recommandation 9.B (95,6 %)

Quelles sont les indications d'un traitement d'entretien de la RCH ?

Un traitement de fond est recommandé pour la grande majorité des patients à l'exception de certaines formes rectales (E1) qui peuvent ne relever que d'un traitement à la demande [Grade D].

9.2. Facteurs de risque de rechute guidant le choix du traitement d'entretien

Peu d'études se sont intéressées aux facteurs de risque de rechute chez des patients avec une maladie quiescente [518, 519]. Dans une petite série portant sur 92 patients, une rémission antérieure de courte durée et un nombre élevé de rechutes étaient prédictifs d'un risque élevé de nouvelles poussées [519]. Dans une autre étude de 227 patients, le nombre de poussées antérieures, les manifestations extradiigestives et un régime pauvre en fibres étaient des variables indépendantes associées à un risque plus élevé de rechute [520]. Dans une autre étude de 74 patients, l'âge jeune, le nombre de poussées antérieures (uniquement chez les femmes), et une plasmocytose basale sur les biopsies rectales étaient des facteurs de risque indépendants de rechute [521]. Cette dernière étude est la seule n'ayant pas confirmé un risque de rechute accru en cas d'inflammation histologique résiduelle, définie par la présence de polynucléaires dans la muqueuse rectale, qui avait été observée précédemment [34, 522]. Une cohorte prospective plus récente a observé une forte association entre le grade d'inflammation histologique (score de Geboes) et le risque de rechute chez les patients avec une RCH en rémission clinique [523]. Une revue récente de la littérature confirme la corrélation entre la cicatrisation endoscopique et la survie sans colectomie, la rémission sans corticoïdes et la rémission clinique. Une mauvaise observance était un facteur de risque de rechute, avec un risque 5 fois supérieur chez 99 patients déclarant moins de 80 % de prise de leur traitement de fond par 5-ASA [524].

Les patients sous corticoïdes systémiques ont une évolution plus péjorative. Une étude en population a évalué le devenir de 183 patients atteints d'une RCH diagnostiquée entre 1970 et 1993, à une époque où l'exposition aux immunosuppresseurs était très faible, un an après une première cure de corticoïdes [525]. Parmi les patients traités de nouveau par corticoïdes, 49 % ont eu une réponse prolongée, 22 % étaient corticodépendant et 29 % ont été colectomisés.

Dans une étude en population Norvégienne, le taux cumulé de colectomie à 10 ans était de 9,8 % (IC95 % [7,4-12,4 %]) [526]. Une colite étendue au diagnostic ou une présentation en colite aiguë grave multipliait par 3 le risque de colectomie (HR 3,57 IC95 % [1,60-7,96]) alors qu'à l'inverse un âge supérieur à 50 ans réduisait de 3 fois ce risque. Une rechute était survenue chez 83 % des patients, mais la moitié (48 %) des patients étaient en rémission sur les 5 dernières années du suivi. Une cicatrisation endoscopique à 12 mois du diagnostic était associée à un taux plus faible de colectomie au cours du suivi. Une méta-analyse des facteurs prédictifs de colectomie chez les patients suivis pour une RCH a identifié comme facteurs de risque associés à la colectomie : le sexe masculin, l'extension de la maladie, le recours aux corticoïdes, le statut non-fumeur et l'hospitalisation pour RCH [124]. Il n'existe pas à ce jour de modèle prédictif validé permettant d'identifier de façon fiable et reproductible les patients à risque d'évolution sévère de leur maladie.

Recommandation 9.C (98,5 %)

Quels sont les facteurs de risque conditionnant le choix du traitement d'entretien de la RCH ?

Le choix du traitement de fond doit prendre en compte l'extension de la maladie [Grade A], la fréquence et l'intensité des poussées [Grade D], les éventuels échecs ou intolérance aux traitements antérieurement reçus [Grade D], la sévérité de la dernière poussée [Grade D], le profil de sécurité de la molécule proposée [Grade A] et la prévention du CCR [Grade B].

9.3. Traitement d'entretien de la RCH

• 9.3.1. 5-ASA

9.3.1.1. 5-ASA oraux

L'efficacité des 5-ASA oraux pour le maintien en rémission de la RCH a été démontrée au cours de nombreux essais randomisés, sous diverses formulations. Selon une méta-analyse, le risque relatif d'échec du maintien en rémission (rechute clinique ou endoscopique) sous 5-ASA oraux vs. placebo était de 0,69 (IC95 % [0,62-0,77]) [391] (p000543).

9.3.1.2. 5-ASA topiques

L'efficacité des 5-ASA topiques pour le maintien en rémission des RCH distales a été prouvée par plusieurs essais randomisés contrôlés, avec diverses galéniques et posologies. Dans l'ensemble, le taux d'échec à un an est estimé à 20-48 % sous 5-ASA topiques et 47-89 % sous

placebo. Une méta-analyse récente a confirmé la supériorité à un an des 5-ASA rectaux contre placebo (RR 2,22 IC95 % [1,26-3,90]) [365]. Les 5-ASA topiques ont une efficacité égale ou légèrement supérieure à la forme orale pour les RCH distales.

9.3.1.3. Association 5-ASA oraux et topiques

La supériorité de l'association de 5 ASA oraux et topiques sur les 5-ASA oraux seuls pour maintenir la RCH en rémission a été établie par deux essais randomisés contrôlés [527, 528]. Les taux de rémission étaient plus importants dans le groupe combiné. En dépit d'une acceptabilité et d'une tolérance variable à long terme, l'ajout d'une forme topique en cas de rechute sous forme orale est à envisager mais peut poser des problèmes d'observance [529]. L'efficacité supérieure de formulations galéniques permettant une libération dans le côlon distal (granules de 5 ASA et MMX-mésalazine) a été prouvée dans la RCH distale [530-532].

Recommandation 9.D (98,5 %)

Quelles sont les modalités du traitement d'entretien chez les patients atteints de RCH, en fonction de l'extension de la colite ?

Les 5-ASA sont le traitement d'entretien de première intention après réponse à un traitement d'induction par 5-ASA ou corticoïdes (oraux ou topiques) [Grade A]. Les 5 ASA oraux sont indiqués en traitement d'entretien des colites gauche (E2) et des pancolites (E3) [Grade A]. Les 5 ASA topiques constituent la première option en traitement d'entretien des rectites et sont une option en cas de colite gauche [Grade A]. L'association de 5-ASA topiques et oraux est une possibilité en deuxième intention [Grade A].

Recommandation 9.E (91,2 %)

Quelles sont les étapes chronologiques du traitement d'entretien dans une optique progressive de « step-up » ?

Le schéma thérapeutique d'un traitement d'entretien dit « step up » c'est-à-dire d'escalade thérapeutique graduelle comprend une majoration des doses des 5-ASA oraux et/ou topiques, l'ajout d'une thiopurine puis l'introduction d'une biothérapie (anti-TNF ou védolizumab) [Grade D].

9.3.1.4. Effet dose-réponse

Il n'a pas été clairement démontré de relation dose-effet des 5-ASA pour le maintien en rémission. Aucune différence sur le taux de rechute à 1 an n'est retrouvée sous 5 ASA à la dose de 1,2 vs. 2,4 g/jour [533]. Toutefois, la rémission avait une durée médiane plus longue avec la posologie la plus forte avec un bénéfice plus net en cas de colite étendue. Après stratification sur le nombre de rechute (plus ou moins de 3 par an), la posologie de 2,4 g/jour était supérieure en termes de maintien de la rémission à 1 an. Une revue de la littérature de sept essais randomisés a confirmé la supériorité des doses supérieures à 2 g/jour comparées aux faibles posologies [399]. Ces fortes doses (≥ 2 g/jour) n'entraînent pas de sur-risque d'effets indésirables [534]. Ainsi, des recommandations canadiennes et britanniques se sont positionnées pour une dose d'entretien d'au moins 2 g/jour de 5-ASA pour le maintien de la rémission. L'augmentation posologique au-delà est possible en fonction de la réponse clinique, en surveillant l'observance et la tolérance. Il n'existe pas d'argument pour que la dose de 5-ASA topique excède 1 g/jour.

9.3.1.5. Différentes formulations de 5-ASA

Une méta-analyse Cochrane a comparé la sulfasalazine et différents dérivés de 5-ASA [391]. Aucune différence significative en matière d'efficacité ou de tolérance n'était constatée entre les différents dérivés 5-ASA. Le taux d'effets indésirables des 5-ASA ne différait pas de celui sous sulfasalazine (RR 1,07 ; IC95 % [0,82-1,40]) mais il existait un biais de sélection liée à l'inclusion de patients tolérants la sulfasalazine.

Recommandation 9.F (95,6 %)

Quelle est la dose de 5-ASA utile au cours du traitement d'entretien de la RCH ?

La dose d'entretien de 5-ASA oral est de 2 g/jour [Grade A]. Toutes les formes de 5-ASA oral sont également efficaces. En forme topique, la dose de 3 g/semaine (réparties en plusieurs prises) peut suffire. Une prise unique quotidienne (par voie topique ou orale) est aussi efficace que plusieurs administrations et améliore l'observance thérapeutique [Grade A]. En dépit d'une efficacité équivalente voire supérieure de la sulfasalazine, les 5-ASA constituent le premier choix en raison d'une moindre toxicité [Grade A].

9.3.1.6. Observance du traitement par 5-ASA

Une observance correcte du traitement par 5-ASA améliore son efficacité thérapeutique. Le taux de

mauvaise observance chez les patients en rémission depuis au moins 6 mois est de 40 % et la quantité médiane de dose totale prescrite effectivement prise par patient est de 71 % (8-130 %) [535]. Les facteurs de non-observance identifiés après régression logistique sont la prescription de plus de quatre médicaments par jour et le sexe masculin [536].

L'ensemble des études comparant différents schémas d'administration a démontré qu'une administration quotidienne en une prise est au moins aussi efficace que des prises pluriquotidiennes [389, 537-539]. Aucune de ces études n'a mis en évidence d'augmentation des effets indésirables en cas d'administration quotidienne unique. L'ensemble de ces éléments, ainsi qu'une meilleure observance attendue, plaide pour une prise quotidienne unique en traitement d'entretien.

• 9.3.2. Thiopurines

Plusieurs essais randomisés ont évalué l'efficacité des thiopurines (azathioprine, mercaptopurine) en traitement d'entretien de la RCH. La qualité de ces études était modeste si bien que le niveau de preuve pour l'efficacité des thiopurines est moindre qu'au cours de la maladie de Crohn [514]. Il n'existe pas de preuve d'un effet dose de la co-administration de 5-ASA.

La preuve d'efficacité des thiopurines au cours de la RCH provient également d'études rétrospectives. Dans l'expérience d'Oxford, le taux de rémission global était de 58 % sous azathioprine, atteignant même 87 % chez les patients traités plus de 6 mois. À plus long terme, 62 % des patients étaient en rémission complète à 5 ans (81 % si l'on acceptait une rechute traitée par une corticothérapie courte). Le délai médian de rechute après arrêt de l'azathioprine était de 18 mois [540]. Une série rétrospective plus récente identifiait un taux de rechute de 36 % à 3 ans après l'arrêt d'un traitement par thiopurine chez les patients en rémission [541].

Les anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus) sont indiqués en traitement d'induction de la RCH cortico-résistante et notamment en cas de colite aiguë grave. En raison de leurs effets indésirables (toxicité rénale, infections opportunistes...), la durée de traitement est généralement courte, limitée à 3-6 mois. Les thiopurines sont alors prescrites en relais. Des études rétrospectives suggèrent que les thiopurines diminuent le risque de colectomie à 12 mois d'un traitement par ciclosporine (36-69 % sans thiopurines) [455, 456, 542-544]. Les thiopurines sont à débiter au cours du traitement par anticalcineurine dès la décroissance de la corticothérapie et sous couvert d'une antibioprophylaxie de la pneumocystose. Des séries récentes suggèrent une efficacité de ce type de stratégie dites « en bridge » entre la ciclosporine et le védolizumab ou l'ustékinumab, notamment chez les patients en échec ou intolérant aux thiopurines [545].

Recommandation 9.G (82,4 %)

Quelles sont les indications des thiopurines en traitement d'entretien au cours de la RCH ?

Les thiopurines sont recommandées dans le traitement d'entretien de la RCH légère à modérée, lorsque la maladie est insuffisamment contrôlée par les 5-ASA à pleine dose [Grade D], en cas de corticodépendance [Grade B] ou après réponse à un traitement d'induction par ciclosporine ou au tacrolimus en cas de corticorésistance [Grade C].

• 9.3.3. Les anti-TNF

9.3.3.1. Données cliniques

Les essais ACT 1 et 2 ont démontré l'efficacité de l'infliximab en traitement d'entretien de la RCH [482]. Une proportion plus importante des patients sous infliximab était en réponse clinique (ou en rémission) aux semaines 8, 30 et 54 en comparaison avec ceux du groupe placebo. Les facteurs de risques indépendants de colectomie étaient l'absence de réponse clinique à court terme, une CRP ≥ 5 mg/L à l'inclusion et un antécédent de traitement par corticoïdes intraveineux et/ou ciclosporine [543]. La cicatrisation muqueuse complète était associée à un taux moindre de recours à la colectomie [517].

À plus long terme, 68 % des patients en réponse clinique initiale étaient toujours en réponse clinique et 17 % des patients ont été colectomisés avec un suivi médian de 33 mois. Les facteurs indépendants de colectomie étaient l'absence de réponse clinique initiale, un taux de CRP ≥ 5 mg/L et un traitement antérieur par corticoïdes intraveineux ou par ciclosporine [543].

L'efficacité de l'adalimumab dans la RCH a été démontrée au cours de l'essai ULTRA-2. Les patients sous adalimumab avaient des taux de rémission clinique et de cicatrisation muqueuse plus élevés que ceux sous placebo. Il est à noter que 40 % des malades inclus dans cet essai avaient déjà un anti-TNF, l'infliximab en l'occurrence. Le bénéfice de l'adalimumab était d'ailleurs plus important chez les patients naïfs d'anti-TNF. Des études observationnelles ont rapporté des taux de rémission à 1 an de 10 à 50 % sous adalimumab après échec d'infliximab [494]. À long terme (essai ULTRA 3), le taux de rémission sous adalimumab était de 24,7 % à la semaine 208 [546].

L'essai PURSUIT-M a évalué l'efficacité du golimumab sous-cutané en traitement d'entretien de la RCH modérée à sévère [486]. Les patients inclus étaient naïfs d'anti-TNF. Ceux ayant répondu au schéma d'induction étaient randomisés en trois bras pour recevoir un placebo, ou bien du golimumab aux doses de 50 mg

ou 100 mg toutes les 4 semaines. Aux semaines 30 et 54, les patients recevant 100 mg avaient des taux de rémission clinique et de cicatrisation muqueuse significativement plus élevés que sous placebo [486]. Le bénéfice clinique du golimumab se maintenait à 2 ans [547].

9.3.3.2. Données pharmacocinétiques

Une association entre les taux plasmatiques et l'efficacité du traitement a été observée avec tous les anti-TNF [482, 486, 548]. Le recours aux dosages sanguins des anti-TNF (le *therapeutic drug monitoring* ou TDM) s'est développé pour mieux comprendre la pharmacologie des anti-TNF afin de guider l'optimisation de ces traitements. Les essais d'intervention TAXIT et TAILORIX menés dans la maladie de Crohn n'ont pas pu démontrer le bénéfice d'un TDM proactif par rapport à un suivi habituel [549, 550]. Une étude pharmaco-économique montrait une réduction des coûts avec la stratégie de dosage [551]. Une méta-analyse récente regroupant 13 études démontre que la présence d'anticorps anti-infliximab était associée à une perte de réponse clinique au cours des MICI, sans que cela soit significatif chez les patients atteints de RCH [552].

9.3.3.3. Combothérapie anti-TNF et immunosuppresseur

La supériorité de la combothérapie par infliximab et azathioprine en cas de corticorésistance a été prouvée par l'essai SUCCESS conduit chez des patients naïfs d'anti-TNF et d'immunosuppresseur [487]. En dépit du manque de données d'efficacité chez les patients résistants à un immunosuppresseur en monothérapie, la combothérapie réduit l'immunogénicité des anti-TNF. La présence d'anticorps anti-médicament est en effet source de réactions d'hypersensibilité immédiate et de perte de réponse [488]. Selon une cohorte rétrospective, une combothérapie prolongée par infliximab et thiopurine était un facteur indépendant de réponse clinique soutenue [484, 553]. La durée optimale de cette combothérapie n'est pas clairement déterminée. Par analogie avec les données obtenues dans la maladie de Crohn, une durée de 6 à 24 mois est suggérée [554, 555]. Il n'existe pas de preuve de l'efficacité d'une combothérapie avec un immunosuppresseur pour l'adalimumab ou le golimumab au cours de la RCH.

• 9.3.4. Védolizumab

L'essai GEMINI 1 a évalué l'efficacité du védolizumab (anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$) en traitement d'entretien de la RCH [495]. Chez les répondeurs au traitement d'induction, les taux de rémission clinique à la semaine 52 étaient significativement plus élevés sous traitement que sous placebo. Les taux de rémission sans corticoïdes et de cicatrisation muqueuse étaient également plus élevés sous védolizumab. L'intensification du védolizumab toutes les 4 semaines, permettait de regagner une réponse clinique chez les malades en

perte de réponse sous traitement toutes les 8 semaines. L'ajout d'un immunosuppresseur conventionnel n'améliorait pas l'efficacité du védolizumab.

À ce jour, nous ne disposons que d'un essai thérapeutique comparant directement deux biothérapies dans le traitement de la RCH. Dans l'essai VARSITY, les patients porteurs d'une RCH modérée à sévère étaient randomisés pour recevoir du védolizumab ou de l'adalimumab pendant 52 semaines. À la fin de la période d'étude, les taux de rémission clinique étaient significativement plus élevés sous védolizumab, en particulier chez les patients naïfs de biothérapie [501].

Quelle que soit l'option retenue, elle devra prendre en compte le périmètre de remboursement de chaque molécule. Au-delà des données d'efficacité, le choix thérapeutique dépend aussi de la voie et de la fréquence d'administration et surtout de facteurs liés au patient et à sa maladie afin de prendre en compte individuellement le meilleur rapport bénéfice-risque [2]. Dans une réunion de consensus française, les experts n'ont pas statué dans cette indication entre un anti-TNF et le védolizumab [7]. Ils se sont néanmoins positionnés pour un maintien de l'immunosuppresseur en échec à l'initiation du traitement biologique.

Recommandation 9.H (100,0 %)

Chez un patient ayant répondu au traitement d'induction par anti-TNF, le traitement doit-il être poursuivi ?

En cas de réponse à un traitement d'induction par anti-TNF, un traitement d'entretien par le même anti-TNF est indiqué (avec ou sans thiopurine associée, selon le type d'anti-TNF utilisé) [Grade A].

Recommandation 9.I (100,0 %)

Quelle biothérapie choisir en traitement d'entretien de première ligne au cours de la RCH ?

Les anti-TNF et le védolizumab sont les deux classes de biothérapies remboursées en première intention [Grade A]. Les patients ayant répondu à un traitement d'induction par anti-TNF ou védolizumab doivent poursuivre ce même traitement en entretien [Grade A].

• 9.3.5. Autres traitements d'entretien de la RCH

9.3.5.1. Tofacitinib

Les essais OCTAVE-1 et OCTAVE-2 ont évalué l'efficacité du tofacitinib (inhibiteur oral, non sélectif des Janus

Kinases) en traitement d'entretien de la RCH aux doses de 5 et 10 mg deux fois par jour par rapport au placebo chez les répondeurs à la semaine 8 [502]. À la semaine 52, le tofacitinib était supérieur au placebo en termes de rémission clinique, de maintien de la rémission clinique sans corticoïdes, de rémission clinique durable et de cicatrisation muqueuse.

9.3.5.2. Ustékinumab

Dans l'essai UNIFI, deux schémas d'entretien de la RCH par ustékinumab (90 mg toutes les 8 ou toutes les 12 semaines) ont été comparés au placebo chez les malades qui avaient répondu au traitement d'induction [503]. L'ustékinumab était supérieur au placebo en termes de rémission clinique à la semaine 44, de maintien de la rémission sans corticoïdes, de rémission durable et de réponse endoscopique.

9.3.5.3. Antibiotiques

La ciprofloxacine à la dose de 1-1,5 g/jour pendant 6 mois a fait l'objet d'un essai randomisé contre placebo chez 83 patients recevant en parallèle à une corticothérapie d'appoint [556]. Les taux de rechute étaient significativement plus faibles sous ciprofloxacine que sous placebo. Il existait néanmoins de nombreuses limites dans cet essai rendant les résultats difficiles à interpréter. Dans un essai similaire, un traitement par métronidazole (600 mg/jour) a été comparé à la sulfasalazine (2 g/jour) chez 40 patients pour une durée de 12 mois [557]. Il existait une différence non-significative en faveur du métronidazole ne permettant pas de statuer en faveur d'un bénéfice de l'antibiothérapie.

9.3.5.4. Probiotiques

L'efficacité du probiotique *E. coli* Nissle en traitement d'entretien de la RCH a été évaluée dans trois essais contrôlés et randomisés, en comparaison aux 5-ASA. Le premier a randomisé 120 patients pour recevoir 1,5 g/jour de 5-ASA ou 100 mg/jour d'*E. coli* Nissle (soit 25.10⁹ bactéries) pendant 4 jours puis 200 mg/jour [558]. Les taux de rechute à la semaine 12 étaient identiques dans les deux groupes. Dans le deuxième essai, les 116 patients recrutés ont reçu 2,4 g/jour de 5-ASA puis 1,2 g/jour une fois la rémission atteinte, ou 200 mg/jour d'*E. coli* Nissle [559]. À l'inclusion, tous les patients recevaient également de la gentamycine orale et des doses variables de corticoïdes et de 5-ASA oraux et/ou topiques. Après un an de suivi, les taux de rechute étaient identiques dans les deux groupes. Un troisième essai d'équivalence a été réalisé incluant 327 patients en rémission depuis moins de 12 mois et randomisés pour recevoir un traitement par 5-ASA à la dose de 1,5 g/jour ou par *E. coli* Nissle pendant 12 mois [560]. La non-infériorité d'*E. coli* Nissle était confirmée par rapport au 5-ASA en termes de taux de rechute à 12 mois. Bien que ces données soient encourageantes, l'accès au traitement par *E. coli* Nissle est limité par sa disponibilité et son absence de remboursement.

D'autres probiotiques ont été évalués au cours de la RCH sans avoir démontré de bénéfice en termes de maintien de la rémission [561-563].

9.3.5.5. Méthotrexate

Le méthotrexate a été évalué au traitement d'entretien de la RCH dans deux essais contrôlés randomisés. Le premier a inclus 111 patients atteints de RCH corticodépendante recevant une corticothérapie orale (10 à 40 mg/jour) qui ont été randomisés pour recevoir en double aveugle du méthotrexate injectable à la dose de 25 mg/semaine ou un placebo [480]. À la semaine 16, il n'existait pas de différence entre les deux groupes en termes de rémission clinique sans corticoïdes. Dans le second essai, 179 patients ont été inclus et traités par corticoïdes et méthotrexate parentéral 25 mg/semaine [481]. Après 16 semaines, les patients étaient randomisés pour poursuivre le méthotrexate ou recevoir un placebo. À la semaine 48, les taux de rémission clinique étaient similaires dans les deux groupes. Une méta-analyse récente a depuis confirmé l'absence d'efficacité du méthotrexate au cours de la RCH [564].

9.3.5.6. Autres molécules

Tous récemment, l'ozanimod (inhibiteur oral des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate) et le filgotinib (inhibiteur oral, préférentiel de la Janus kinase 1) ont également démontré leur efficacité dans de larges essais de phase III menés contre placebo, que ce soit en traitement d'induction et d'entretien de la RCH [565, 566]. Ces deux molécules ne sont pour le moment pas disponibles.

9.4. Durée du traitement d'entretien

• 9.4.1. 5-ASA

L'intérêt à poursuivre un traitement par 5-ASA en prévention de la rechute chez des malades en rémission a été abordé dans plusieurs travaux avec des résultats hétérogènes. Une seule publication a conclu à l'absence de bénéfice à poursuivre ce traitement chez les patients en rémission clinique depuis plus d'un an [567]. Ces résultats doivent être pondérés par le faible effectif de cette étude et son suivi court. Dans une autre étude, un traitement par sulfasalazine à 2 g par jour réduisait le risque de récurrence [568].

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle a évalué le bénéfice à poursuivre un traitement par 5-ASA chez 112 patients avec une RCH en rémission clinique, endoscopique et histologique sous sulfasalazine ou 5-ASA depuis au moins un an [569]. Les patients étaient randomisés pour recevoir 1,2 g/jour de 5-ASA ou un placebo pendant un an et étaient stratifiés selon la durée de leur rémission avant randomisation. Chez les patients en rémission depuis un à deux ans, les 5-ASA étaient significativement plus efficaces que le placebo pour

prévenir une rechute à 12 mois. Chez les patients en rémission depuis plus de deux ans, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Ces résultats sont donc à interpréter avec précaution du fait de la puissance insuffisante de l'essai mais également car la posologie de maintenance utilisée était inférieure à celle recommandée aujourd'hui de 2 g/jour. Dans l'essai de Mantzaris *et al.*, des patients avec une RCH modérée à sévère en rémission profonde sans corticoïdes sous azathioprine et olsalazine ont été randomisés pour poursuivre cette association ou suspendre les dérivés salicylés. À deux ans, il n'y avait pas plus de récurrence dans le groupe azathioprine seul [570].

Il n'existe pas d'étude dont l'objectif principal était d'évaluer le bénéfice de maintenir un traitement par 5-ASA en association avec une biothérapie. L'analyse des données de sous-groupes des essais de phase III n'a pas mis en évidence de différence significative sur le taux de maintien de la rémission entre les patients sous 5-ASA et ceux qui n'en avaient pas [571].

Plusieurs études observationnelles et méta-analyses ont suggéré que les 5-ASA avaient un effet chémopréventif quant au risque de CCR sur RCH. Des données plus récentes laissent plutôt penser que c'est surtout le contrôle de l'inflammation qui protège du risque de CCR quel que soit le traitement utilisé pour l'obtenir [572].

Recommandation 9.J (85,3 %)

Quelle est la durée d'un traitement d'entretien par 5-ASA ?

Le traitement d'entretien par 5-ASA doit être poursuivi au long cours sans interruption, car il réduit le risque de rechute de la RCH [Grade C] et pourrait réduire le risque de CCR [Grade C]. Il n'y a pas d'intérêt démontré à poursuivre les 5-ASA chez des malades en rémission sous immunosuppresseur et/ou biothérapie [Grade D].

• 9.4.2. Thiopurines

Il existe peu de données sur les facteurs prédictifs de réponse prolongée aux thiopurines et la durée optimale du traitement reste incertaine. Dans une étude rétrospective analysant 622 patients avec une maladie de Crohn ou une RCH, les taux de rémission à 6 mois étaient respectivement de 64 % et de 87 %. La proportion de patients toujours en rémission à un an, 3 et 5 ans était de 95 %, 69 % et 55 % respectivement. Après l'interruption de l'azathioprine, la proportion de patients toujours en rémission à 1, 3 et 5 ans n'était plus que de 63 %, 44 % et 35 %, respectivement. La durée du traitement par azathioprine n'influait pas le taux de récurrence après

interruption ($p = 0,68$) [540]. Une méta-analyse récente a confirmé l'intérêt à poursuivre un traitement par thiopurines au long cours même chez les patients en rémission [573]. Ce risque est néanmoins à mettre en balance avec les risques infectieux et néoplasiques et doit être réévalué à partir de 10 ans de traitement en prenant en compte le genre, l'âge et l'étendue de la RCH [574].

• 9.4.3. Anti-TNF et védolizumab

Les essais de phase III de maintenance et les phases d'extension en ouvert sont en faveur de la poursuite du traitement chez les patients ayant répondu initialement à un traitement d'induction par infliximab, adalimumab, golimumab et védolizumab. Il n'existe à ce jour pas d'étude dédiée à la désescalade des anti-TNF dans la RCH. Selon une étude de cohorte multinationale rétrospective, il existe une association significative entre l'arrêt de l'infliximab et le risque de rechute. La reprise de l'infliximab en cas de rechute permettait d'obtenir une réponse dans 77 % des cas et une rémission dans 51 % des cas [575]. Une récente revue de la littérature confirme cette tendance observant un taux de rechute de 28 % dans l'année suivant l'arrêt du traitement anti-TNF [494].

Concernant le védolizumab, les données se résument en une série rétrospective de 95 patients atteints de RCH et de maladie de Crohn [576]. Le taux de rechute était de 64 % à 18 mois, sans distinction entre maladie de Crohn et RCH.

Recommandation 9.K (91,2 %)

Quelle est la durée optimale d'un traitement d'entretien par thiopurine ou biothérapie au cours de la RCH ? par biothérapie ?

En l'absence de données scientifiques suffisantes, il n'est pas possible de préciser la durée adéquate des traitements par thiopurines et biothérapies. Un usage prolongé dit « au long cours » pendant plusieurs années est habituellement recommandé mais doit tenir compte des risques infectieux et néoplasiques [Grade C].

🔗 Liens d'intérêts :

Aurelien Amiot a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transport de la part d'AbbVie, Hospira, Takeda, Gilead, Pfizer, jansse, Amgen, Biogen, Tillotts, MSD et Biocodex. Stéphanie Viennot a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transport de la part d'AbbVie, MSD, Takeda, Vifor Pharma and Ferring. Mathieu Uzzan a reçu des

honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transport de la part de Janssen, Celltrion, Takeda et Galapagos. Pauline Rivière a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transport de la part d'AbbVie, Amgen et Janssen. Clara Yzet a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transport de la part d'AbbVie, Janssen, Galapagos, Takeda et Ferring. Cyrielle Gilletta a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transport de la part d'AbbVie, Takeda, Pfizer et Janssen consulting fees d'AbbVie, Janssen et Takeda. Amélie Biron a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transport de la part de Janssen et Pfizer. Vered Abitbol a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transport de la part d'Amgen, Biogen, Mylan, Sandoz, Pfizer, Takeda, Janssen, Tillots, Gilead, Ferring. Lucine Vuitton a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transport de la part d'AbbVie, MSD, Takeda, Ferring, Janssen, Amgen, Gilead, Celltrion et Pfizer et des bourses de recherche de la part de MSD, Takeda et Pfizer. Maria Nachury a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transport de la part d'AbbVie, Adacyte, Amgen, Arena, Biogen, CTMA, Ferring, Gilead, Janssen, Mayoli Spindler, MSD, Pfizer et Takeda. Marion Simon pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transport de la part d'AbbVie, Mylan, Takeda et Amgen. André-Jean Remy a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transport de la part d'Amgen. Stéphane Nahon a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transport de la part de Janssen, Gilead, MSD, Ferring, Pfizer, Celltrion, Takeda, Amgen et Biogen. Patrick Faure a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transport de la part d'AbbVie, Janssen, MSD, Pfizer, Takeda, Biogen, Amgen, Gilead, Roche, Galapagos, Celltrion, Sandoz, Ferring et Mayoli Spindler. Lucas Guillo a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transport de la part d'AbbVie. Hédia Brixi a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transport de la part d'AbbVie, Janssen, MSD, Ferring, Pfizer et Takeda. Mélanie Serrero a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transports de la part d'AbbVie, Ferring, Amgen, Celltrion, Janssen, Ferring, Takeda et Tillots. Ludovic Caillo a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des

frais de transport de la part d'AbbVie, Amgen, Biogen, Celltrion, Janssen, Takeda, Tillots et Pfizer. Guillaume Bouguen a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transport de la part d'AbbVie, Ferring, MSD, Takeda, Pfizer, Janssen, Sandoz et Mylan. David Laharie a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des animations scientifiques ou des frais de transport de la part d'AbbVie, Biogaran, Biogen, Ferring, HAC-pharma, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Prometheus, Roche, Takeda, Theradiag et Tillots. Les autres co-auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

Références

- 1 • Marteau P, Seksik P, Beaugerie L, *et al.* Recommendations for clinical practice for the treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : 955-60.
- 2 • Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, *et al.* AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020 ; 158 : 1450-61.
- 3 • Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, *et al.* Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2017 ; 11 : 769-84.
- 4 • Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, *et al.* Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017 ; 11 : 649-70.
- 5 • Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, *et al.* British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019 ; 68 : s1-06.
- 6 • Bonnaud G, Bouhnik Y, Hagege H, *et al.* Monitoring of inflammatory bowel disease in 2019: a French consensus for clinical practice. *Dig Liver Dis* 2020 ; 52 : 704-20.
- 7 • Amiot A, Bouguen G, Bonnaud G, *et al.* Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: update of a French national consensus. *Dig Liver Dis* 2021 ; 53 : 35-43.
- 8 • Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, *et al.* French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2016 ; 48 : 726-33.
- 9 • Anon. *Méthode et processus d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique existantes*. Haute Autorité de santé. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_531278/fr/methode-et-processus-d-adaptation-des-recommandations-pour-la-pratique-clinique-existantes [accessed August 31, 2021].
- 10 • 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 : 690-7.
- 11 • Burisch J, Pedersen N, Ćuković-Āvka S, *et al.* East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014 ; 63 : 588-97.
- 12 • Burisch J, Jess T, Martinato M, *et al.* The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 2013 ; 7 : 322-37.
- 13 • Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J Crohns Colitis* 2007 ; 1 : 10-20.
- 14 • Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, *et al.* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005 ; 19(Suppl. A) : 5A-36A.
- 15 • Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, *et al.* The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006 ; 55 : 749-53.
- 16 • Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease – 'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol* 1978 ; 31 : 567-77.

- 17 •** Katsanos KH, Vermeire S, Christodoulou DK, *et al.* Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study. *Digestion* 2007 ; 75 : 113-21.
- 18 •** Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. . Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 501-23. [quiz 524].
- 19 •** Itzkowitz SH, Present DH, Crohn's and Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBD Study Group. . Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005 ; 11 : 314-21.
- 20 •** Farraye FA, Odze RD, Eaden J, *et al.* AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 738-45.
- 21 •** Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, *et al.* Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 11 : 1601-8.e1-4.
- 22 •** Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, *et al.* Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007 ; 133 : 1099-105. [quiz 1340-1].
- 23 •** Florén CH, Benoni C, Willén R. Histologic and colonoscopic assessment of disease extension in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987 ; 22 : 459-62.
- 24 •** Gyde SN, Prior P, Allan RN, *et al.* Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988 ; 29 : 206-17.
- 25 •** Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, *et al.* Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 451-9.
- 26 •** Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, *et al.* Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996 ; 31 : 260-6.
- 27 •** Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, *et al.* The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter, retrospective study. Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (GSMII). *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 469-73.
- 28 •** Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, *et al.* The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 2080-8.
- 29 •** Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, *et al.* Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994 ; 107 : 3-11.
- 30 •** Höie O, Wolters F, Riis L, *et al.* Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 1692-701.
- 31 •** Meyers S, Janowitz HD. The "natural history" of ulcerative colitis: an analysis of the placebo response. *J Clin Gastroenterol* 1989 ; 11 : 33-7.
- 32 •** Su C, Lewis JD, Goldberg B, *et al.* A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 516-26.
- 33 •** D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, *et al.* A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 763-86.
- 34 •** Riley SA, Mani V, Goodman MJ, *et al.* Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991 ; 32 : 174-8.
- 35 •** D'Amico F, Guillo L, Baumann C, *et al.* Histological disease activity measured by the Nancy index is associated with long-term outcomes in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2021 ; 15 : 1631-40.
- 36 •** Magro F, Alves C, Lopes J, *et al.* Histologic features of colon biopsies (Geboes score) associated with progression of ulcerative colitis for the first 36 months after biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 ; 19 : 2567-76.e9.
- 37 •** Kirchgessner J, Svrcek M, Le Gall G, *et al.* Nancy index scores of chronic inflammatory bowel disease activity associate with development of colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 18 : 150-7.e1.
- 38 •** Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955 ; 2 : 1041-8.
- 39 •** Carbonnel F, Lavergne A, Lémann M, *et al.* Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994 ; 39 : 1550-7.
- 40 •** Corte C, Fernandopulle N, Catuneanu AM, *et al.* Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015 ; 9 : 376-81.
- 41 •** Laharie D, Bourreille A, Branche J, *et al.* Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012 ; 380 : 1909-15.
- 42 •** Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, *et al.* Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 1324-38.
- 43 •** Turner D, Ricciuto A, Lewis A, *et al.* STRIDE-III: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021 ; 160 : 1570-83.
- 44 •** Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1963 ; 4 : 299-315.
- 45 •** Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, *et al.* Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996 ; 38 : 905-10.
- 46 •** Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, *et al.* Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15 : 1851-8.
- 47 •** Schoepfer AM, Trummel M, Seeholzer P, *et al.* Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2008 ; 14 : 32-9.
- 48 •** Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, *et al.* Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 332-41.
- 49 •** von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, *et al.* Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 803-13.
- 50 •** Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle J-L, *et al.* Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15 : 1190-8.
- 51 •** Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 1504-17.
- 52 •** Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 3 : 11-24.
- 53 •** Powell-Tuck J, Day DW, Buckell NA, *et al.* Correlations between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1982 ; 27 : 533-7.
- 54 •** Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, *et al.* Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983 ; 18 : 987-91.
- 55 •** Gomes P, du Boulay C, Smith CL, *et al.* Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut* 1986 ; 27 : 92-5.
- 56 •** Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1988 ; 29 : 342-5.
- 57 •** Drossman DA, Li Z, Leserman J, *et al.* Ulcerative colitis and Crohn's disease health status scales for research and clinical practice. *J Clin Gastroenterol* 1992 ; 15 : 104-12.
- 58 •** Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997 ; 9 : 353-9.
- 59 •** Rath HC, Andus T, Caesar I, *et al.* Initial symptoms, extra-intestinal manifestations and course of pregnancy in chronic inflammatory bowel diseases. *Med Klin (Munich)* 1998 ; 93 : 395-400.
- 60 •** Seo M, Okada M, Maeda K, *et al.* Correlation between endoscopic severity and the clinical activity index in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1998 ; 93 : 2124-9.
- 61 •** Illescas L, García L, Faggioni F, *et al.* Ulcerative colitis: a 52 years retrospective study. *Rev Gastroenterol Peru* 1999 ; 19 : 116-23.
- 62 •** Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 1518-32.
- 63 •** Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, *et al.* Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; 2 : CD000279.
- 64 •** Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 1464-86.
- 65 •** Hamzaoglu I, Hodin RA. Perianal problems in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005 ; 11 : 856-9.
- 66 •** Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007 ; 369 : 1641-57.

- 67** • Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, *et al.* Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 1037-43.
- 68** • Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, *et al.* Initial disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe: the ECCO-EpiCom cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2014 ; 20 : 36-46.
- 69** • Harbord M, Annese V, Vavricka SR, *et al.* The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016 ; 10 : 239-54.
- 70** • Danese S, Semeraro S, Papa A, *et al.* Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005 ; 11 : 7227-36.
- 71** • Isene R, Bernklev T, Høie O, *et al.* Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol* 2015 ; 50 : 300-5.
- 72** • Zippi M, Corrado C, Pica R, *et al.* Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol* 2014 ; 20 : 17463-7.
- 73** • Roberts H, Rai SN, Pan J, *et al.* Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease and the influence of smoking. *Digestion* 2014 ; 90 : 122-9.
- 74** • Gizard E, Ford AC, Bronowicki J-P, *et al.* Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 40 : 3-15.
- 75** • Wilson MZ, Connelly TM, Tinsley A, *et al.* Ulcerative colitis is associated with an increased risk of venous thromboembolism in the postoperative period: the results of a matched cohort analysis. *Ann Surg* 2015 ; 261 : 1160-6.
- 76** • Isene R, Bernklev T, Høie O, *et al.* Thromboembolism in inflammatory bowel disease: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol* 2014 ; 49 : 820-5.
- 77** • Scoville EA, Konijeti GG, Nguyen DD, *et al.* Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases: a case-control study of risk factors. *Inflamm Bowel Dis* 2014 ; 20 : 21-8.
- 78** • Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, *et al.* Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 835-48.e6.
- 79** • Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, *et al.* Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 37 : 953-62.
- 80** • Magro F, Soares J-B, Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014 ; 20 : 4857-72.
- 81** • Vegh Z, Golovics PA, Lovasz BD, *et al.* Low incidence of venous thromboembolism in inflammatory bowel diseases: prevalence and predictors from a population-based inception cohort. *Scand J Gastroenterol* 2015 ; 50 : 306-11.
- 82** • Danese S, Papa A, Saibeni S, *et al.* Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: the clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 174-86.
- 83** • Moris G. Inflammatory bowel disease: an increased risk factor for neurologic complications. *World J Gastroenterol* 2014 ; 20 : 1228-37.
- 84** • Møller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, *et al.* Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 564-71.
- 85** • Mahid SS, Minor KS, Soto RE, *et al.* Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006 ; 81 : 1462-71.
- 86** • Lunney PC, Leong RWL. Review article: ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 ; 36 : 997-1008.
- 87** • Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, *et al.* A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 1399-406.
- 88** • To N, Ford AC, Gracie DJ. Systematic review with meta-analysis: the effect of tobacco smoking on the natural history of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016 ; 44 : 117-26.
- 89** • Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, *et al.* Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 2113-6.
- 90** • Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004 ; 10 : 848-59.
- 91** • Rudra T, Motley R, Rhodes J. Does smoking improve colitis? *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989 ; 170 : 61-3. [discussion 66-8].
- 92** • Joelsson M, Benoni C, Oresland T. Does smoking influence the risk of pouchitis following ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 929-33.
- 93** • Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M, *et al.* Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut* 1996 ; 38 : 362-4.
- 94** • Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, *et al.* Primary sclerosing cholangitis is associated with nonsmoking: a case-control study. *Gastroenterology* 1996 ; 110 : 1496-502.
- 95** • Frisch M, Pedersen BV, Andersson RE. Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. *BMJ* 2009 ; 338 : b716.
- 96** • Frisch M, Johansen C, Mellemkjaer L, *et al.* Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery* 2001 ; 130 : 36-43.
- 97** • Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis* 2002 ; 8 : 277-86.
- 98** • Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, *et al.* Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002 ; 51 : 808-13.
- 99** • Florin THJ, Pandeya N, Radford-Smith GL. Epidemiology of appendectomy in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: its influence on the clinical behaviour of these diseases. *Gut* 2004 ; 53 : 973-9.
- 100** • Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, *et al.* Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994 ; 106 : 1251-3.
- 101** • Gardenbroek TJ, Pinkney TD, Sahami S, *et al.* The ACCURE-trial: the effect of appendectomy on the clinical course of ulcerative colitis, a randomised international multicenter trial (NTR2883) and the ACCURE-UK trial: a randomised external pilot trial (ISRCTN56523019). *BMC Surg* 2015 ; 15 : 30.
- 102** • Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 20 : 1035-43.
- 103** • Takeuchi K, Smale S, Premchand P, *et al.* Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 193-202.
- 104** • Korzenik JR, Podolsky DK. Selective use of selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 157-9.
- 105** • Kvasnovsky CL, Aujja U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015 ; 50 : 255-63.
- 106** • Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, *et al.* Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 203-11.
- 107** • Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, *et al.* An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 17 : 1371-80.
- 108** • Hanauer SB. Update on the etiology, pathogenesis and diagnosis of ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 1 : 26-31.
- 109** • Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL, *et al.* Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004 ; 53(Suppl. 5) : V1-6.
- 110** • Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, *et al.* A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 993-1002.
- 111** • Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, *et al.* Are there any differences in phenotype or disease course between familial and sporadic cases of inflammatory bowel disease? Results of a population-based follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 1955-63.
- 112** • García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, *et al.* Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 22 : 309-15.
- 113** • Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007 ; 448 : 427-34.
- 114** • Travis SP, Jewell DP. Ulcerative colitis: clinical presentation and diagnosis. In : Satsangi J, Sutherland LR, (eds). *Inflammatory bowel diseases*. London : Churchill Livingstone ; 169-81.
- 115** • Melmed GY, Elashoff R, Chen GC, *et al.* Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 5 : 602-8. [quiz 525].

- 116** • Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, *et al.* Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005 ; 11 : 707-12.
- 117** • Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 2 : 580-6.
- 118** • Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, *et al.* Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol* 1988 ; 10 : 41-5.
- 119** • Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007 ; 52 : 2063-8.
- 120** • Langner C, Magro F, Driessen A, *et al.* The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch* 2014 ; 464 : 511-27.
- 121** • Herrlinger KR, Dittmann R, Weitz G, *et al.* Serum procalcitonin differentiates inflammatory bowel disease and self-limited colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004 ; 10 : 229-33.
- 122** • Turner D, Otley AR, Mack D, *et al.* Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007 ; 133 : 423-32.
- 123** • Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, *et al.* Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998 ; 10 : 831-5.
- 124** • Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, *et al.* Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis* 2015 ; 9 : 156-63.
- 125** • Issa M, Vijayapal A, Graham MB, *et al.* Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 5 : 345-51.
- 126** • Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, *et al.* Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 5 : 339-44.
- 127** • Murthy SK, Steinhart AH, Tinmouth J, *et al.* Impact of *Clostridium difficile* colitis on 5-year health outcomes in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 ; 36 : 1032-9.
- 128** • Johal SS, Hammond J, Solomon K, *et al.* *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospitalised patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2004 ; 53 : 673-7.
- 129** • Masclee GMC, Penders J, Jonkers DMAE, *et al.* Is *Clostridium difficile* associated with relapse of inflammatory bowel disease? Results from a retrospective and prospective cohort study in the Netherlands. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 2125-31.
- 130** • Rahier JF, Magro F, Abreu C, *et al.* Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014 ; 8 : 443-68.
- 131** • Minami M, Ohta M, Ohkura T, *et al.* Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol* 2007 ; 13 : 754-60.
- 132** • Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, *et al.* Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 331-7.
- 133** • Dimitroulia E, Spanakis N, Konstantinidou AE, *et al.* Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006 ; 12 : 879-84.
- 134** • Kojima T, Watanabe T, Hata K, *et al.* Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 706-11.
- 135** • Shukla T, Singh S, Loftus EV, *et al.* Antiviral therapy in steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 2718-25.
- 136** • Riis L, Vind I, Vermeire S, *et al.* The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007 ; 13 : 24-32.
- 137** • Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJH, *et al.* The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2004 ; 10 : 245-50.
- 138** • Zidar N, Ferkojli I, Tepes K, *et al.* Diagnosing cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease – by immunohistochemistry or polymerase chain reaction? *Virchows Arch* 2015 ; 466 : 533-9.
- 139** • Joossens S, Daperno M, Shums Z, *et al.* Interassay and interobserver variability in the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with ulcerative colitis. *Clin Chem* 2004 ; 50 : 1422-5.
- 140** • Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, *et al.* Anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 1998 ; 42 : 788-91.
- 141** • Peeters M, Joossens S, Vermeire S, *et al.* Diagnostic value of anti-*Saccharomyces cerevisiae* and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 730-4.
- 142** • Dotan I, Fishman S, Dgani Y, *et al.* Antibodies against laminaribioside and chitobioside are novel serologic markers in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 366-78.
- 143** • Targan SR, Landers CJ, Yang H, *et al.* Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 2020-8.
- 144** • Papadakis KA, Yang H, Ippoliti A, *et al.* Anti-flagellin (CBir1) phenotypic and genetic Crohn's disease associations. *Inflamm Bowel Dis* 2007 ; 13 : 524-30.
- 145** • Mow WS, Landers CJ, Steinhart AH, *et al.* High-level serum antibodies to bacterial antigens are associated with antibiotic-induced clinical remission in Crohn's disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2004 ; 49 : 1280-6.
- 146** • Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, *et al.* The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 2002 ; 122 : 1242-7.
- 147** • Plevy S. Do serological markers and cytokines determine the indeterminate? *J Clin Gastroenterol* 2004 ; 38 : S51-6.
- 148** • Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006 ; 55 : 426-31.
- 149** • Poullis A, Foster R, Northfield TC, *et al.* Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; 16 : 675-81.
- 150** • Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, *et al.* Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005 ; 11 : 1085-91.
- 151** • Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006 ; 12 : 524-34.
- 152** • Mindemark M, Larsson A. Ruling out IBD: estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. *Clin Biochem* 2012 ; 45 : 552-5.
- 153** • Takashima S, Kato J, Hiraoka S, *et al.* Evaluation of mucosal healing in ulcerative colitis by fecal calprotectin vs. fecal immunochemical test. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 873-80.
- 154** • Lin J-F, Chen J-M, Zuo J-H, *et al.* Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014 ; 20 : 1407-15.
- 155** • Vinding KK, Elsberg H, Thorkilgaard T, *et al.* Fecal calprotectin measured by patients at home using smartphones – A new clinical tool in monitoring patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016 ; 22 : 336-44.
- 156** • Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, *et al.* Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology* 2013 ; 145 : 987-95.
- 157** • Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, *et al.* Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012 ; 61 : 535-42.
- 158** • Thia KT, Loftus EV, Pardi DS, *et al.* Measurement of disease activity in ulcerative colitis: interobserver agreement and predictors of severity. *Inflamm Bowel Dis* 2011 ; 17 : 1257-64.
- 159** • Dignass A, Eliakim R, Magro F, *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012 ; 6 : 965-90.
- 160** • de Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, *et al.* Local complications of ulcerative colitis. Stricture, pseudopolyps and cancer of the colon and rectum. *Am J Proctol* 1967 ; 18 : 198-201.
- 161** • Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, *et al.* Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004 ; 53 : 1813-6.
- 162** • Park SH, Yang S-K, Park S-K, *et al.* Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 28 : 125-30.
- 163** • Markowitz J, Kahn E, Grancher K, *et al.* Atypical rectosigmoid histology in children with newly diagnosed ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993 ; 88 : 2034-7.

- 164** • Rajwal SR, Puntis JWL, McClean P, *et al.* Endoscopic rectal sparing in children with untreated ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004 ; 38 : 66-9.
- 165** • Robert ME, Skacel M, Ullman T, *et al.* Patterns of colonic involvement at initial presentation in ulcerative colitis: a retrospective study of 46 newly diagnosed cases. *Am J Clin Pathol* 2004 ; 122 : 94-9.
- 166** • Kim B, Barnett JL, Kleer CG, *et al.* Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 3258-62.
- 167** • Odze R, Antonioli D, Peppercom M, *et al.* Effect of topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 1993 ; 17 : 869-75.
- 168** • Byeon J-S, Yang S-K, Myung S-J, *et al.* Clinical course of distal ulcerative colitis in relation to appendiceal orifice inflammation status. *Inflamm Bowel Dis* 2005 ; 11 : 366-71.
- 169** • Ladefoged K, Munck LK, Jorgensen F, *et al.* Skip inflammation of the appendiceal orifice: a prospective endoscopic study. *Scand J Gastroenterol* 2005 ; 40 : 1192-6.
- 170** • Yang SK, Jung HY, Kang GH, *et al.* Appendiceal orifice inflammation as a skip lesion in ulcerative colitis: an analysis in relation to medical therapy and disease extent. *Gastrointest Endosc* 1999 ; 49 : 743-7.
- 171** • Matsumoto T, Nakamura S, Shimizu M, *et al.* Significance of appendiceal involvement in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2002 ; 55 : 180-5.
- 172** • Haskell H, Andrews CW, Reddy SI, *et al.* Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 2005 ; 29 : 1472-81.
- 173** • Abdelrazeq AS, Wilson TR, Leitch DL, *et al.* Ileitis in ulcerative colitis: is it a backwash? *Dis Colon Rectum* 2005 ; 48 : 2038-46.
- 174** • Goldstein N, Dulai M. Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease. *Am J Clin Pathol* 2006 ; 126 : 365-76.
- 175** • Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, *et al.* Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007 ; 133 : 412-22.
- 176** • Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, *et al.* Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 9 : 483-9.e3.
- 177** • Meucci G, Fasoli R, Saibeni S, *et al.* Prognostic significance of endoscopic remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: a prospective, multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18 : 1006-10.
- 178** • Gomollón F, Dignass A, Annesse V, *et al.* 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017 ; 11 : 3-25.
- 179** • Magro F, Langner C, Driessen A, *et al.* European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013 ; 7 : 827-51.
- 180** • Magro F, Doherty G, Peyrin-Biroulet L, *et al.* ECCO position paper: harmonization of the approach to ulcerative colitis histopathology. *J Crohns Colitis* 2020 ; 14 : 1503-11.
- 181** • Feakins RM, British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol* 2013 ; 66 : 1005-26.
- 182** • Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol* 1994 ; 29 : 318-32.
- 183** • Bentley E, Jenkins D, Campbell F, *et al.* How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol* 2002 ; 55 : 955-60.
- 184** • Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SG, *et al.* Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut* 1991 ; 32 : 1514-20.
- 185** • Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, *et al.* Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 1564-9.
- 186** • Kleer CG, Appelman HD. Ulcerative colitis: patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22 : 983-9.
- 187** • Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, *et al.* Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 1309-14.
- 188** • Magro F, Alves C, Lopes J, *et al.* Histologic features of colon biopsies (Geboes score) associated with progression of ulcerative colitis for the first 36 months after biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 19 : 2567-76.e9.
- 189** • Geboes K, Riddell R, Ost A, *et al.* A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut* 2000 ; 47 : 404-9.
- 190** • Mosli MH, Feagan BG, Zou G, *et al.* Development and validation of a histological index for UC. *Gut* 2017 ; 66 : 50-8.
- 191** • Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, *et al.* Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut* 2017 ; 66 : 43-9.
- 192** • Bryant RV, Winer S, Travis SPL, *et al.* Systematic review: histological remission in inflammatory bowel disease. Is "complete" remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis* 2014 ; 8 : 1582-97.
- 193** • Jess T, Gomborg M, Munkholm P, *et al.* Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 609-17.
- 194** • Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, *et al.* European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015 ; 9 : 211-22.
- 195** • Gasche C, Berstad A, Befrits R, *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007 ; 13 : 1545-53.
- 196** • Bager P, Befrits R, Wikman O, *et al.* High burden of iron deficiency and different types of anemia in inflammatory bowel disease outpatients in Scandinavia: a longitudinal 2-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2013 ; 48 : 1286-93.
- 197** • Ott C, Liebold A, Taksas A, *et al.* High prevalence but insufficient treatment of iron-deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results of a population-based cohort. *Gastroenterol Res Pract* 2012 ; 2012 : 595970.
- 198** • Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009 ; 15 : 4659-65.
- 199** • Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, *et al.* Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 ; 104 : 17063-8.
- 200** • Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1011-23.
- 201** • Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 2003 ; 329 : 9-22.
- 202** • Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, *et al.* Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 110-9.
- 203** • Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998 ; 42 : 387-91.
- 204** • van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984 ; 27 : 361-8.
- 205** • de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, *et al.* Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 2860-5.
- 206** • Peeters H, Vander Cruyssen B, Mielants H, *et al.* Clinical and genetic factors associated with sacroiliitis in Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 23 : 132-7.
- 207** • Queiro R, Maiz O, Intxausti J, *et al.* Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol* 2000 ; 19 : 445-9.
- 208** • Braun J, Baraliakos X, Golder W, *et al.* Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 1046-55.
- 209** • Puhakka KB, Jurik AG, Schiøtz-Christensen B, *et al.* MRI abnormalities of sacroiliac joints in early spondyloarthropathy: a 1-year follow-up study. *Scand J Rheumatol* 2004 ; 33 : 332-8.
- 210** • Herfarth H, Obermeier F, Andus T, *et al.* Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 2688-90.
- 211** • Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, *et al.* Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 2000 ; 356 : 1821-2.
- 212** • Generini S, Giacomelli R, Fedi R, *et al.* Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and

maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 1664-9.

213 • Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, *et al.* Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : 74-6.

214 • Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, *et al.* Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 423-32.

215 • Braun J, Baraliakos X, Listing J, *et al.* Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 340-5.

216 • Braun J, Brandt J, Listing J, *et al.* Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1187-93.

217 • Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, *et al.* Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 755-65.

218 • Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1349-56.

219 • Lambert RGW, Salonen D, Rahman P, *et al.* Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 4005-14.

220 • van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 2136-46.

221 • El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, *et al.* The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 311-7.

222 • Olivieri I, Cantini F, Castiglione F, *et al.* Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014 ; 13 : 822-30.

223 • Ward MM, Deodhar A, Akl EA, *et al.* American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016 ; 68 : 282-98.

224 • Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, *et al.* Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2014 ; 20 : 213-27.

225 • Clayton TH, Walker BP, Stables GI. Treatment of chronic erythema nodosum with infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2006 ; 31 : 823-4.

226 • Ortego-Centeno N, Callejas-Rubio JL, Sanchez-Cano D, *et al.* Refractory chronic erythema nodosum successfully treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007 ; 21 : 408-10.

227 • Callen JP, Jackson JM. Pyoderma gangrenosum: an update. *Rheum Dis Clin North Am* 2007 ; 33 : 787-802. [v].

228 • Mir-Madllessi SH, Taylor JS, Farmer RG. Clinical course and evolution of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in chronic ulcerative colitis: a study of 42 patients. *Am J Gastroenterol* 1985 ; 80 : 615-20.

229 • Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A, *et al.* Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006 ; 55 : 505-9.

230 • Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ* 2006 ; 333 : 181-4.

231 • Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 17 : 1273-81.

232 • Juillerat P, Mottet C, Pittet V, *et al.* Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion* 2007 ; 76 : 141-8.

233 • Matis WL, Ellis CN, Griffiths CE, *et al.* Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1060-4.

234 • Cleynen I, Van Moerkercke W, Billiet T, *et al.* Characteristics of skin lesions associated with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2016 ; 164 : 10-22.

235 • Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, *et al.* Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing

Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut* 2014 ; 63 : 567-77.

236 • Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, *et al.* Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 8 : 1048-55.

237 • Fréling E, Baumann C, Cuny J-F, *et al.* Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a 14-year experience. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 1186-96.

238 • Fiorino G, Allez M, Malesci A, *et al.* Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 ; 29 : 921-7.

239 • Guerra I, Algaba A, Pérez-Calle JL, *et al.* Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: a report of 21 cases. *J Crohns Colitis* 2012 ; 6 : 518-23.

240 • Pugliese D, Guidi L, Ferraro PM, *et al.* Paradoxical psoriasis in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease receiving treatment with anti-TNF alpha: 5-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 ; 42 : 880-8.

241 • Soh JS, Yun WJ, Kim K-J, *et al.* Concomitant use of azathioprine/6-mercaptopurine decreases the risk of anti-TNF-induced skin lesions. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 832-9.

242 • Mintz R, Feller ER, Bahr RL, *et al.* Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004 ; 10 : 135-9.

243 • Lunder AK, Hov JR, Borthne A, *et al.* Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2016 ; 151 : 660-9.e4.

244 • Cullen SN, Chapman RW. The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2006 ; 26 : 52-61.

245 • Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 691-5.

246 • Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VAC, *et al.* High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009 ; 50 : 808-14.

247 • Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, *et al.* Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology* 1999 ; 29 : 1050-6.

248 • Sjöqvist U, Tribukait B, Ost A, *et al.* Ursodeoxycholic acid treatment in IBD-patients with colorectal dysplasia and/or DNA-aneuploidy: a prospective, double-blind, randomized controlled pilot study. *Anticancer Res* 2004 ; 24 : 3121-7.

249 • Pardi DS, Loftus EV, Kremers WK, *et al.* Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 889-93.

250 • Jess T, Loftus EV, Velayos FS, *et al.* Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1039-46.

251 • Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001 ; 48 : 526-35.

252 • Ekobom A, Helmick C, Zack M, *et al.* Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1228-33.

253 • Winther KV, Jess T, Langholz E, *et al.* Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 2 : 1088-95.

254 • Jess T, Horváth-Puhó E, Fallingborg J, *et al.* Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a Danish population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108 : 1869-76.

255 • Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 10 : 639-45.

256 • Annese V, Daperno M, Rutter MD, *et al.* European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013 ; 7 : 982-1018.

257 • Beaugerie L, Svroek M, Seksik P, *et al.* Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013 ; 145 : 166-75.e8.

258 • Choi CR, Ignjatovic-Wilson A, Askari A, *et al.* Low-grade dysplasia in ulcerative colitis: risk factors for developing high-grade dysplasia or colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 1461-71. [quiz 1472].

259 • Zheng H-H, Jiang X-L. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-

analysis of 16 observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 28 : 383-90.

260 • Bergeron V, Vienne A, Sokol H, *et al.* Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 2405-11.

261 • Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, *et al.* Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1998 ; 115 : 1079-83.

262 • Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, *et al.* Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010 ; 59 : 666-89.

263 • Löfberg R, Broström O, Karlén P, *et al.* Colonoscopic surveillance in long-standing total ulcerative colitis – a 15-year follow-up study. *Gastroenterology* 1990 ; 99 : 1021-31.

264 • Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ, *et al.* Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993 ; 105 : 418-24.

265 • Lashner BA, Kane SV, Hanauer SB. Colon cancer surveillance in chronic ulcerative colitis: historical cohort study. *Am J Gastroenterol* 1990 ; 85 : 1083-7.

266 • Karlén P, Kornfeld D, Broström O, *et al.* Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut* 1998 ; 42 : 711-4.

267 • Velayos FS, Loftus EV, Jess T, *et al.* Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1941-9.

268 • Eaden J, Abrams K, Ekborn A, *et al.* Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; 14 : 145-53.

269 • Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, *et al.* SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015 ; 81 : 489-501.e26.

270 • Peyrin-Biroulet L, Bonnaud G, Bourreille A, *et al.* Endoscopy in inflammatory bowel disease: recommendations from the IBD Committee of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED). *Endoscopy* 2013 ; 45 : 936-43.

271 • Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994 ; 343 : 71-4.

272 • Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, *et al.* Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1030-8.

273 • Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, *et al.* Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 25 : 657-68.

274 • Thomas-Gibson S, Rogers P, Cooper S, *et al.* Judgement of the quality of bowel preparation at screening flexible sigmoidoscopy is associated with variability in adenoma detection rates. *Endoscopy* 2006 ; 38 : 456-60.

275 • Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 25 : 373-84.

276 • Marmo R, Rotondano G, Riccio G, *et al.* Effective bowel cleansing before colonoscopy: a randomized study of split-dosage versus non-split dosage regimens of high-volume versus low-volume polyethylene glycol solutions. *Gastrointest Endosc* 2010 ; 72 : 313-20.

277 • Briot C, Faure P, Parmentier AL, *et al.* Efficacy, tolerability, and safety of low-volume bowel preparations for patients with inflammatory bowel diseases: the French Multicentre CLEAN Study. *J Crohns Colitis* 2019 ; 13 : 1121-30.

278 • Subramanian V, Ramappa V, Telakis E, *et al.* Comparison of high definition with standard white light endoscopy for detection of dysplastic lesions during surveillance colonoscopy in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 350-5.

279 • Marion JF, Wayne JD, Present DH, *et al.* Chromoendoscopy-targeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a prospective endoscopic trial. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 2342-9.

280 • Hurlstone DP, Sanders DS, Lobo AJ, *et al.* Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterization of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation. *Endoscopy* 2005 ; 37 : 1186-92.

281 • Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, *et al.* Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 874-82.

282 • Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, *et al.* Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 880-8.

283 • Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, *et al.* Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004 ; 60 : 334-9.

284 • Hlavaty T, Huorka M, Koller T, *et al.* Colorectal cancer screening in patients with ulcerative and Crohn's colitis with use of colonoscopy, chromoendoscopy and confocal endomicroscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 23 : 680-9.

285 • Gondal B, Haider H, Komaki Y, *et al.* Efficacy of various endoscopic modalities in detecting dysplasia in ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2020 ; 12 : 159-71.

286 • Iacucci M, Kaplan GG, Panaccione R, *et al.* A randomized trial comparing high definition colonoscopy alone with high definition dye spraying and electronic virtual chromoendoscopy for detection of colonic neoplastic lesions during IBD surveillance colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2018 ; 113 : 225-34.

287 • López-Serrano A, Suárez MJ, Besó P, *et al.* Virtual chromoendoscopy with iSCAN as an alternative method to dye-spray chromoendoscopy for dysplasia detection in long-standing colonic inflammatory bowel disease: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2021 ; 56 : 820-8.

288 • Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, *et al.* Comparison of targeted vs random biopsies for surveillance of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *Gastroenterology* 2016 ; 151 : 1122-30.

289 • Nguyen GC, Gulamhusein A, Bernstein CN. 5-aminosalicylic acid is not protective against colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a meta-analysis of non-referral populations. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 1298-304. [quiz 1297, 1305].

290 • Zhao L-N, Li J-Y, Yu T, *et al.* 5-aminosalicylates reduce the risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: an updated meta-analysis. *PLoS One* 2014 ; 9 : e94208.

291 • Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, *et al.* Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017 ; 45 : 1179-92.

292 • O'Connor A, Packey CD, Akbari M, *et al.* Mesalamine, but not sulfasalazine, reduces the risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: an agent-specific systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 2562-9.

293 • Jess T, Lopez A, Andersson M, *et al.* Thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 1793-800.e1.

294 • Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 1634-48.

295 • Beaugerie L, Rahier J-F, Kirchgessner J. Predicting, preventing, and managing treatment-related complications in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 18 : 1324-35.e2.

296 • Singh S, Khanna S, Pardi DS, *et al.* Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 1631-8.

297 • Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, *et al.* Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983 ; 14 : 931-68.

298 • Odze RD, Goldblum J, Noffsinger A, *et al.* Interobserver variability in the diagnosis of ulcerative colitis-associated dysplasia by telepathology. *Mod Pathol* 2002 ; 15 : 379-86.

299 • Eaden J, Abrams K, McKay H, *et al.* Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol* 2001 ; 194 : 152-7.

300 • Cremer A, Demetter P, De Vos M, *et al.* Risk of development of more-advanced lesions in patients with inflammatory bowel diseases and dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 18 : 1528-36.e5.

301 • Kabir M, Fofaria R, Arebi N, *et al.* Systematic review with meta-analysis: IBD-associated colonic dysplasia prognosis in the videoendoscopic era (1990 to present). *Aliment Pharmacol Ther* 2020 ; 52 : 5-19.

302 • Mahmoud R, Shah SC, Torres J, *et al.* Association between indefinite dysplasia and advanced neoplasia in patients with inflammatory bowel diseases undergoing surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 18 : 1518-27.e3.

303 • Fumery M, Dulai PS, Gupta S, *et al.* Incidence, risk factors, and outcomes of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 15 : 665-74.e5.

- 304** • Befris R, Ljung T, Jaramillo E, *et al.* Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2002 ; 45 : 615-20.
- 305** • Ullman T, Croog V, Harpaz N, *et al.* Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 1311-9.
- 306** • De Jong ME, Van Tilburg SB, Nissen LHC, *et al.* Long-term risk of advanced neoplasia after colonic low-grade dysplasia in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. *J Crohns Colitis* 2019 ; 13 : 1485-91.
- 307** • Wanders LK, Dekker E, Pullens B, *et al.* Cancer risk after resection of polypoid dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 756-64.
- 308** • Suzuki N, Toyonaga T, East JE. Endoscopic submucosal dissection of colitis-related dysplasia. *Endoscopy* 2017 ; 49 : 1237-42.
- 309** • Iacopini F, Saito Y, Yamada M, *et al.* Curative endoscopic submucosal dissection of large nonpolypoid superficial neoplasms in ulcerative colitis (with videos). *Gastrointest Endosc* 2015 ; 82 : 734-8.
- 310** • Manta R, Zullo A, Telesca DA, *et al.* Endoscopic submucosal dissection for visible dysplasia treatment in ulcerative colitis patients: cases series and systematic review of literature. *J Crohns Colitis* 2021 ; 15 : 165-8.
- 311** • Alkandari A, Thayalasekaran S, Bhandari M, *et al.* Endoscopic resections in inflammatory bowel disease: a multicentre European outcomes study. *J Crohns Colitis* 2019 ; 13 : 1394-400.
- 312** • Kabir M, Thomas-Gibson S, Hart AL, *et al.* Management of inflammatory bowel disease associated colonic dysplasia: factors predictive of patient choice and satisfaction. *Colorectal Dis* 2021 ; 23 : 882-93.
- 313** • Fazio VW, Ziv Y, Church JM, *et al.* Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995 ; 222 : 120-7.
- 314** • Shen B, Remzi FH, Lavery IC, *et al.* A proposed classification of ileal pouch disorders and associated complications after restorative proctocolectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 6 : 145-58. [quiz 124].
- 315** • Penna C, Tiret E, Kartheuser A, *et al.* Function of ileal J pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1993 ; 80 : 765-7.
- 316** • Tjandra JJ, Fazio VW, Church JM, *et al.* Similar functional results after restorative proctocolectomy in patients with familial adenomatous polyposis and mucosal ulcerative colitis. *Am J Surg* 1993 ; 165 : 322-5.
- 317** • Dozois RR, Goldberg SM, Rothenberger DA, *et al.* Restorative proctocolectomy with ileal reservoir. *Int J Colorectal Dis* 1986 ; 1 : 2-19.
- 318** • Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis, and treatment. *Gastroenterology* 1994 ; 107 : 1856-60.
- 319** • Shen B, Achkar JP, Lashner BA, *et al.* Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 261-7.
- 320** • Tytgat GN, van Deventer SJ. Pouchitis. *Int J Colorectal Dis* 1988 ; 3 : 226-8.
- 321** • Pemberton JH. The problem with pouchitis. *Gastroenterology* 1993 ; 104 : 1209-11.
- 322** • Shepherd NA, Hultén L, Tytgat GN, *et al.* Pouchitis. *Int J Colorectal Dis* 1989 ; 4 : 205-29.
- 323** • Shen B, Lashner BA, Bennett AE, *et al.* Treatment of rectal cuff inflammation (cuffitis) in patients with ulcerative colitis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 1527-31.
- 324** • Shen B, Achkar J-P, Lashner BA, *et al.* Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 972-7.
- 325** • Pardi DS, Shen B. Endoscopy in the management of patients after ileal pouch surgery for ulcerative colitis. *Endoscopy* 2008 ; 40 : 529-33.
- 326** • Moskowitz RL, Shepherd NA, Nicholls RJ. An assessment of inflammation in the reservoir after restorative proctocolectomy with ileoanal ileal reservoir. *Int J Colorectal Dis* 1986 ; 1 : 167-74.
- 327** • Goldstein N, Dulai M. Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease. *Am J Clin Pathol* 2006 ; 126 : 365-76.
- 328** • Navaneethan U, Jegadeesan R, Gutierrez NG, *et al.* Backwash ileitis and the risk of colon neoplasia in ulcerative colitis patients undergoing restorative proctocolectomy. *Dig Dis Sci* 2013 ; 58 : 2019-27.
- 329** • Arrossi AV, Kariv Y, Bronner MP, *et al.* Backwash ileitis does not affect pouch outcome in patients with ulcerative colitis with restorative proctocolectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 9 : 981-8.
- 330** • Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, *et al.* Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clin Proc* 1994 ; 69 : 409-15.
- 331** • Shen B, Achkar J-P, Connor JT, *et al.* Modified pouchitis disease activity index: a simplified approach to the diagnosis of pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2003 ; 46 : 748-53.
- 332** • Ben-Bassat O, Tyler AD, Xu W, *et al.* Ileal pouch symptoms do not correlate with inflammation of the pouch. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 831-7.e2.
- 333** • Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD, *et al.* Etiology of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18 : 1146-55.
- 334** • Penna C, Dozois R, Tremaine W, *et al.* Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996 ; 38 : 234-9.
- 335** • Börjesson L, Oresland T, Hultén L. The failed pelvic pouch: conversion to a continent ileostomy. *Tech Coloproctol* 2004 ; 8 : 102-5.
- 336** • Bresteau C, Amiot A, Kirchgessner J, *et al.* Chronic pouchitis and Crohn's disease of the pouch after ileal pouch-anal anastomosis: incidence and risk factors. *Dig Liver Dis* 2021 ; 53 : 1128-35.
- 337** • Schmidt CM, Lazenby AJ, Hendrickson RJ, *et al.* Preoperative terminal ileal and colonic resection histopathology predicts risk of pouchitis in patients after ileoanal pull-through procedure. *Ann Surg* 1998 ; 227 : 654-62. [discussion 663-5].
- 338** • Magro F, Lopes S, Rodrigues S, *et al.* How to manage pouchitis in ulcerative colitis? *Curr Drug Targets* 2011 ; 12 : 1454-61.
- 339** • Carter MJ, Di Giovine FS, Cox A, *et al.* The interleukin 1 receptor antagonist gene allele 2 as a predictor of pouchitis following colectomy and IPAA in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 805-11.
- 340** • Fleschner PR, Vasiliauskas EA, Kam LY, *et al.* High level perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Gut* 2001 ; 49 : 671-7.
- 341** • Shen B, Fazio VW, Remzi FH, *et al.* Risk factors for diseases of ileal pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 81-9. [quiz 2-3].
- 342** • Shen B, Sanmiguel C, Bennett AE, *et al.* Irritable pouch syndrome is characterized by visceral hypersensitivity. *Inflamm Bowel Dis* 2011 ; 17 : 994-1002.
- 343** • Hurst RD, Molinari M, Chung TP, *et al.* Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. *Arch Surg* 1996 ; 131 : 497-500. [discussion 501-2].
- 344** • Sandborn W, McLeod R, Jewell D. Pharmacotherapy for inducing and maintaining remission in pouchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; 2 : CD001176.
- 345** • Shen B, Achkar JP, Lashner BA, *et al.* A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2001 ; 7 : 301-5.
- 346** • Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, *et al.* French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2016 ; 48 : 726-33.
- 347** • Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, *et al.* Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 6 : CD001176.
- 348** • Segal JP, Ding NS, Worley G, *et al.* Systematic review with meta-analysis: the management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2017 ; 45 : 581-92.
- 349** • Abdelrazeq AS, Kelly SM, Lund JN, *et al.* Rifaximin-ciprofloxacin combination therapy is effective in chronic active refractory pouchitis. *Colorectal Dis* 2005 ; 7 : 182-6.
- 350** • Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, *et al.* Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 25 : 1231-6.
- 351** • Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, *et al.* Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; 13 : 713-8.
- 352** • Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H, *et al.* Topical tacrolimus therapy for antibiotic-refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2013 ; 56 : 1166-73.

- 353** • Chandan S, Mohan BP, Kumar A, *et al.* Safety and efficacy of biological therapy in chronic antibiotic refractory pouchitis: a systematic review with meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2021 ; 55 : 481-91.
- 354** • Huguet M, Pereira B, Goutte M, *et al.* Systematic review with meta-analysis: anti-TNF therapy in refractory pouchitis and Crohn's disease-like complications of the pouch after ileal pouch-anal anastomosis following colectomy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018 ; 24 : 261-8.
- 355** • Landy J, Walker AW, Li JV, *et al.* Variable alterations of the microbiota, without metabolic or immunological change, following faecal microbiota transplantation in patients with chronic pouchitis. *Sci Rep* 2015 ; 5 : 12955.
- 356** • Karjalainen EK, Renkonen-Sinisalo L, Satokari R, *et al.* Fecal microbiota transplantation in chronic pouchitis: a randomized, parallel, double-blinded clinical trial. *Inflamm Bowel Dis* 2021 ; 27 : 1766-72.
- 357** • Weaver KN, Gregory M, Syal G, *et al.* Ustekinumab is effective for the treatment of Crohn's disease of the pouch in a multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2019 ; 25 : 767-74.
- 358** • Rocchi C, Soliman YY, Massidda M, *et al.* Is ustekinumab effective in refractory Crohn's disease of the pouch and chronic pouchitis? A systematic review. *Dig Dis Sci* 2021 ; . doi: 10.1007/s10620-021-07002-5. [Online ahead of print].
- 359** • Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, *et al.* Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 305-9.
- 360** • Mimura T, Rizzello F, Helwig U, *et al.* Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004 ; 53 : 108-14.
- 361** • Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, *et al.* Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 1202-9.
- 362** • Scaiola E, Sartini A, Liverani E, *et al.* Sulfasalazine in prevention of pouchitis after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2017 ; 62 : 1016-24.
- 363** • Shen B, Fazio VW, Remzi FH, *et al.* Clinical approach to diseases of ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 2796-807.
- 364** • Shen B, Lashner BA, Bennett AE, *et al.* Treatment of rectal cuff inflammation (cuffitis) in patients with ulcerative colitis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 1527-31.
- 365** • Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, *et al.* Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 1 : CD004115.
- 366** • van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, *et al.* Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 ; 10 : 327-32.
- 367** • Römkens TEH, Kampschreur MT, Drenth JPH, *et al.* High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18 : 2190-8.
- 368** • Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalazine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci* 2011 ; 56 : 513-22.
- 369** • Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, *et al.* Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 1998 ; 41 : 93-7.
- 370** • Ford AC, Khan KJ, Achkar J-P, *et al.* Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 167-76. [author reply 177].
- 371** • Harris MS, Lichtenstein GR. Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 33 : 996-1009.
- 372** • Pimpo MT, Galletti B, Palumbo G, *et al.* Mesalazine vanishing time from rectal mucosa following its topical administration. *J Crohns Colitis* 2010 ; 4 : 102-5.
- 373** • Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, *et al.* A double-blind comparison of oral versus rectal mesalazine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 1867-71.
- 374** • Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, *et al.* Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996 ; 8 : 549-53.
- 375** • Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997 ; 40 : 775-81.
- 376** • Regueiro M, Loftus EV, Steinhart AH, *et al.* Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006 ; 12 : 979-94.
- 377** • Lamb CA, Lamb EIM, Mansfield JC, *et al.* Sexually transmitted infections manifesting as proctitis. *Frontline Gastroenterol* 2013 ; 4 : 32-40.
- 378** • Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, *et al.* An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut* 1960 ; 1 : 217-22.
- 379** • Truelove SC, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J* 1962 ; 2 : 1708-11.
- 380** • Mallet A-L, Bouguen G, Conroy G, *et al.* Azathioprine for refractory ulcerative proctitis: a retrospective multicenter study. *Dig Liver Dis* 2017 ; 49 : 280-5.
- 381** • Bouguen G, Roblin X, Boureille A, *et al.* Infliximab for refractory ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 31 : 1178-85.
- 382** • Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2011 ; 17 : 3204-12.
- 383** • Kent A, Keshav S. Managing intractable proctitis and the problematic pouch. *Dig Dis* 2014 ; 32 : 427-37.
- 384** • Wu X, Liu X, Katz S, *et al.* Pathogenesis, diagnosis, and management of ulcerative proctitis, chronic radiation proctopathy, and diversion proctitis. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 703-15.
- 385** • Brunel M, Penna C, Tiret E, *et al.* Restorative proctocolectomy for distal ulcerative colitis. *Gut* 1999 ; 45 : 542-5.
- 386** • Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, *et al.* Delayed-release oral mesalazine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 2478-85.
- 387** • Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, *et al.* Delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: The ASCEND I trial. *Can J Gastroenterol* 2007 ; 21 : 827-34.
- 388** • Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, *et al.* Delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 1934-43.e1-3.
- 389** • Feagan BG, MacDonald JK. Once daily oral mesalazine compared to conventional dosing for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18 : 1785-94.
- 390** • Flourié B, Hagège H, Tucat G, *et al.* Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 37 : 767-75.
- 391** • Wang Y, Parker CE, Bhanji T, *et al.* Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; 4 : CD000543.
- 392** • Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? Evidence from cochrane reviews. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 2031-40.
- 393** • Manguso F, Balzano A. Meta-analysis: the efficacy of rectal beclomethasone dipropionate vs. 5-aminosalicylic acid in mild to moderate distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26 : 21-9.
- 394** • Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, *et al.* Effect of once- or twice-daily MMX mesalazine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 5 : 95-102.
- 395** • Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, *et al.* Once-daily, high-concentration MMX mesalazine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 66-75. [quiz 432-3].
- 396** • Baron JH, Connell AM, Kanaghin TG, *et al.* Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962 ; 2 : 441-3.
- 397** • Van Assche G, Manguso F, Zibellini M, *et al.* Oral prolonged release beclomethasone dipropionate and prednisone in the treatment of active ulcerative colitis: results from a double-blind, randomized, parallel group study. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 708-15.
- 398** • Rubin DT, Sandborn WJ, Lichtenstein J, *et al.* Budesonide MMX[®] 9 mg for inducing remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis not adequately controlled with oral 5-ASAs. *J Crohns Colitis* 2015 ; 9 : OP011.
- 399** • Ford AC, Achkar J-P, Khan KJ, *et al.* Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 601-16.
- 400** • Marteau P, Probert CS, Lindgren S, *et al.* Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients

with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005 ; 54 : 960-5.

401 • Kruijs W, Kiudelis G, Rácz I, *et al.* Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009 ; 58 : 233-40.

402 • Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, *et al.* Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; 10 : CD007698.

403 • Sandborn WJ, Travis S, Moro L, *et al.* Once-daily Budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 1218-26.e2.

404 • Travis SPL, Danese S, Kupcinskas L, *et al.* Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 2014 ; 63 : 433-41.

405 • Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G, *et al.* Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 ; 41 : 409-18.

406 • Shen J, Zuo Z-X, Mao A-P. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014 ; 20 : 21-35.

407 • Jonkers D, Penders J, Masclee A, *et al.* Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs* 2012 ; 72 : 803-23.

408 • Zhao HL, Chen SZ, Xu HM, *et al.* Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for treating patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* 2020 ; 21 : 534-48.

409 • Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, *et al.* Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2017 ; 389 : 1218-28.

410 • Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, *et al.* Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015 ; 149 : 1110-8.e4.

411 • Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, *et al.* Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015 ; 149 : 102-9.e6.

412 • Brzeźina J, Bajer L, Wohl P, *et al.* Fecal microbial transplantation versus mesalazine enema for treatment of active left-sided ulcerative colitis—results of a randomized controlled trial. *J Clin Med* 2021 ; 10 : 2753.

413 • Costello SP, Hughes PA, Waters O, *et al.* Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019 ; 321 : 156-64.

414 • Crothers JW, Chu ND, Nguyen LTT, *et al.* Daily, oral FMT for long-term maintenance therapy in ulcerative colitis: results of a single-center, prospective, randomized pilot study. *BMC Gastroenterol* 2021 ; 21 : 281.

415 • Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. *Br Med J* 1955 ; 2 : 1041-8.

416 • Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, *et al.* Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 5 : 103-10.

417 • Olaiya B, Renelus BD, Filon M, *et al.* Trends in morbidity and mortality following colectomy among patients with ulcerative colitis in the biologic era (2002-2013): a study using the national inpatient sample. *Dig Dis Sci* 2021 ; 66 : 2032-41.

418 • Justiniano CF, Aquina CT, Becerra AZ, *et al.* Postoperative mortality after nonelective surgery for inflammatory bowel disease patients in the era of biologics. *Ann Surg* 2019 ; 269 : 686-91.

419 • Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL, *et al.* A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 2001-10.

420 • Roberts SE, Williams JG, Yeates D, *et al.* Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: registry linkage studies. *BMJ* 2007 ; 335 : 1033.

421 • Randall J, Singh B, Warren BF, *et al.* Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg* 2010 ; 97 : 404-9.

422 • Bartels SAL, Gardenbroek TJ, Bos L, *et al.* Prolonged preoperative hospital stay is a risk factor for complications after emergency colectomy for severe colitis. *Colorectal Dis* 2013 ; 15 : 1392-8.

423 • Bitton A, Buie D, Enns R, *et al.* Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 179-94. [author reply 195].

424 • Lynch RW, Lowe D, Protheroe A, *et al.* Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 38 : 935-45.

425 • Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990 ; 12 : 40-1.

426 • Van Assche G, D'Haens G, Noman M, *et al.* Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 1025-31.

427 • D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, *et al.* Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 1323-9.

428 • Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18 : 584-91.

429 • Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, *et al.* Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol* 2004 ; 53 : 1155-60.

430 • Domènech E, Vega R, Ojaguren I, *et al.* Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis* 2008 ; 14 : 1373-9.

431 • Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, *et al.* Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 2137-42.

432 • Lee H-S, Park SH, Kim S-H, *et al.* Risk factors and clinical outcomes associated with cytomegalovirus colitis in patients with acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016 ; 22 : 912-8.

433 • Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008 ; 14 : 1432-42.

434 • Navaneethan U, Mukewar S, Venkatesh PGK, *et al.* *Clostridium difficile* infection is associated with worse long-term outcome in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2012 ; 6 : 330-6.

435 • Negrón ME, Barkema HW, Rioux K, *et al.* *Clostridium difficile* infection worsens the prognosis of ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 28 : 373-80.

436 • Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. *Clostridium difficile* infection in the inflammatory bowel disease patient. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 194-204.

437 • Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010 ; 375 : 657-63.

438 • Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, *et al.* Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011 ; 60 : 937-43.

439 • McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, *et al.* Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut* 1986 ; 27 : 481-5.

440 • González-Huix F, Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M, *et al.* Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993 ; 88 : 227-32.

441 • Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 2363-71.

442 • Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, *et al.* Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol* 2009 ; 65 : 963-70.

443 • Long MD, Barnes EL, Herfarth HH, *et al.* Narcotic use for inflammatory bowel disease and risk factors during hospitalization. *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18 : 869-76.

444 • Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974 ; 1 : 1067-70.

445 • Cacheux W, Seksik P, Lemann M, *et al.* Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 637-42.

446 • Kato K, Ohkusa T, Terao S, *et al.* Adjunct antibiotic combination therapy for steroid-refractory or -dependent ulcerative colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 39 : 949-56.

447 • Dignass A, Eliakim R, Magro F, *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012 ; 6 : 965-90.

- 448** • Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, *et al.* British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019 ; 68 : s1-06.
- 449** • Salameh R, Kirchgessner J, Allez M, *et al.* Long-term outcome of patients with acute severe ulcerative colitis responding to intravenous steroids. *Aliment Pharmacol Ther* 2020 ; 51 : 1096-104.
- 450** • Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, *et al.* Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996 ; 38 : 905-10.
- 451** • Ho GT, Mowat C, Goddard CJR, *et al.* Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 19 : 1079-87.
- 452** • Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, *et al.* Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* 1975 ; 16 : 579-84.
- 453** • Chew CN, Nolan DJ, Jewell DP. Small bowel gas in severe ulcerative colitis. *Gut* 1991 ; 32 : 1535-7.
- 454** • Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, *et al.* Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1841-5.
- 455** • Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 1587-92.
- 456** • Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, *et al.* Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 760-5.
- 457** • Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, *et al.* Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 1 : 15-24.
- 458** • Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 17 : 79-84.
- 459** • Cheifetz AS, Stern J, Garud S, *et al.* Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2011 ; 45 : 107-12.
- 460** • Ogata H, Matsui T, Nakamura M, *et al.* A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006 ; 55 : 1255-62.
- 461** • Ogata H, Kato J, Hirai F, *et al.* Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18 : 803-8.
- 462** • Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, *et al.* Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 1805-11.
- 463** • Gustavsson A, Halfvarson J, Magnuson A, *et al.* Long-term colectomy rate after intensive intravenous corticosteroid therapy for ulcerative colitis prior to the immunosuppressive treatment era. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 2513-9.
- 464** • Sjöberg M, Magnuson A, Björk J, *et al.* Infliximab as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory acute ulcerative colitis: a long-term follow-up of 211 Swedish patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 38 : 377-87.
- 465** • Brandse JF, Peters CP, Gecse KB, *et al.* Effects of infliximab retreatment after consecutive discontinuation of infliximab and adalimumab in refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014 ; 20 : 251-8.
- 466** • Mortensen C, Caspersen S, Christensen NL, *et al.* Treatment of acute ulcerative colitis with infliximab, a retrospective study from three Danish hospitals. *J Crohns Colitis* 2011 ; 5 : 28-33.
- 467** • Monterubbianesi R, Aratari A, Armuzzi A, *et al.* Infliximab three-dose induction regimen in severe corticosteroid-refractory ulcerative colitis: early and late outcome and predictors of colectomy. *J Crohns Colitis* 2014 ; 8 : 852-8.
- 468** • Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, *et al.* Loss of infliximab into feces is associated with lack of response to therapy in patients with severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015 ; 149 : 350-5.e2.
- 469** • Ungar B, Mazor Y, Weisshof R, *et al.* Induction infliximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016 ; 43 : 1293-9.
- 470** • Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, *et al.* An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 330-5.e1.
- 471** • Nalagatla N, Falloon K, Tran G, *et al.* Effect of accelerated infliximab induction on short- and long-term outcomes of acute severe ulcerative colitis: a retrospective multicenter study and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 17 : 502-9.e1.
- 472** • Laharie D, Bourrelle A, Branche J, *et al.* Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut* 2018 ; 67 : 237-43.
- 473** • Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, *et al.* Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; 1 : CD004277.
- 474** • Uzzan M, Bresteau C, Laharie D, *et al.* Tofacitinib as salvage therapy for 55 patients hospitalised with refractory severe ulcerative colitis: a GETAID cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2021 ; 54 : 312-9.
- 475** • Honap S, Pavlidis P, Ray S, *et al.* Tofacitinib in acute severe ulcerative colitis-a real-world tertiary center experience. *Inflamm Bowel Dis* 2020 ; 26 : e147-9.
- 476** • Berinstein JA, Sheehan JL, Dias M, *et al.* Tofacitinib for biologic-experienced hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis: a retrospective case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 ; 19 : 2112-20.e1.
- 477** • Narula N, Fine M, Colombel J-F, *et al.* Systematic review: sequential rescue therapy in severe ulcerative colitis: do the benefits outweigh the risks? *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 1683-94.
- 478** • Ardizzone S, Maconi G, Russo A, *et al.* Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006 ; 55 : 47-53.
- 479** • Chebli LA, Chaves LD, de M, Pimentel FF, *et al.* Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010 ; 16 : 613-9.
- 480** • Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, *et al.* Methotrexate is not superior to placebo for inducing steroid-free remission, but induces steroid-free clinical remission in a larger proportion of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2016 ; 150 : 380-8.e4.
- 481** • Herfarth H, Barnes EL, Valentine JF, *et al.* Methotrexate is not superior to placebo in maintaining steroid-free response or remission in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2018 ; 155 : 1098-108.e9.
- 482** • Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, *et al.* Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2462-76.
- 483** • Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, *et al.* Infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis: effectiveness and predictors of clinical and endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 1065-72.
- 484** • Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, *et al.* Long-term combination therapy with infliximab plus azathioprine predicts sustained steroid-free clinical benefit in steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014 ; 20 : 1368-74.
- 485** • Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, *et al.* Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012 ; 142 : 257-65.e1-3.
- 486** • Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, *et al.* Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 96-109.e1.
- 487** • Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, *et al.* Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 392-400.e3.
- 488** • Kennedy NA, Heap GA, Green HD, *et al.* Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 4 : 341-53.
- 489** • Cosnes J, Sokol H, Bourrier A, *et al.* Adalimumab or infliximab as monotherapy, or in combination with an immunomodulator, in the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016 ; 44 : 1102-13.
- 490** • Targownik LE, Benchimol EI, Bernstein CN, *et al.* Combined biologic and immunomodulatory therapy is superior to monotherapy for decreasing the risk of inflammatory bowel disease-related complications. *J Crohns Colitis* 2020 ; 14 : 1354-63.
- 491** • Yarur AJ, Kubiliun MJ, Czul F, *et al.* Concentrations of 6-thioguanine nucleotide correlate with trough levels of infliximab in patients with inflammatory bowel disease on combination therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 1118-24.e3.
- 492** • Narula N, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Combination therapy with methotrexate in inflammatory bowel disease: time to COMMIT? *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 608-11.
- 493** • Sandborn WJ, Colombel JF, D'Haens G, *et al.* One-year maintenance outcomes among patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 37 : 204-13.
- 494** • Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, *et al.* Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel

disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 ; 41 : 613-23.

495 • Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, *et al.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 699-710.

496 • Yzet C, Diouf M, Singh S, *et al.* No benefit of concomitant immunomodulatory therapy on efficacy of biologics that are not tumor necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 ; 19 : 668-79.e8.

497 • Amiot A, Grimaud J-C, Peyrin-Biroulet L, *et al.* Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 14 : 1593-601.e2.

498 • Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, *et al.* One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicenter cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017 ; 46 : 310-21.

499 • Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, *et al.* Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice – a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016 ; 43 : 1090-102.

500 • Stallmach A, Langbein C, Atreya R, *et al.* Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease – a prospective multicenter observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016 ; 44 : 1199-212.

501 • Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, *et al.* Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 1215-26.

502 • Sandborn WJ, Su C, Sands BE, *et al.* Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 1723-36.

503 • Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, *et al.* Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 1201-14.

504 • Llaó J, Naves JE, Ruiz-Cerulla A, *et al.* Intravenous corticosteroids in moderately active ulcerative colitis refractory to oral corticosteroids. *J Crohns Colitis* 2014 ; 8 : 1523-8.

505 • Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, *et al.* Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 85-95. [quiz e14-5].

506 • Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R, *et al.* 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 1700-9.

507 • Allez M, Karmiris K, Louis E, *et al.* Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis* 2010 ; 4 : 355-66.

508 • Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; 3 : CD005112.

509 • Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, *et al.* Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011 ; 60 : 780-7.

510 • Singh S, Murad MH, Fumery M, *et al.* First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 18 : 2179-91.e6.

511 • Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, *et al.* Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018 ; 47 : 454-65.

512 • Travis SPL, Higgins PDR, Orchard T, *et al.* Review article: defining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 34 : 113-24.

513 • Sandborn WJ. Mucosal healing with infliximab: results from the active ulcerative colitis trials. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012 ; 8 : 117-9.

514 • Timmer A, Patton PH, Chande N, *et al.* Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; 5 : CD000478.

515 • LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, *et al.* The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; 9 : CD008655.

516 • Shah SC, Colombel J-F, Sands BE, *et al.* Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes of patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 14 : 1245-55.e8.

517 • Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, *et al.* Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011 ; 141 : 1194-201.

518 • Leo S, Leandro G, Di Matteo G, *et al.* Ulcerative colitis in remission: is it possible to predict the risk of relapse? *Digestion* 1989 ; 44 : 217-21.

519 • Vidal A, Gómez-Gil E, Sans M, *et al.* Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 775-81.

520 • Riley SA, Mani V, Goodman MJ, *et al.* Why do patients with ulcerative colitis relapse? *Gut* 1990 ; 31 : 179-83.

521 • Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, *et al.* Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 13-20.

522 • Wright R, Truelove SR. Serial rectal biopsy in ulcerative colitis during the course of a controlled therapeutic trial of various diets. *Am J Dig Dis* 1966 ; 11 : 847-57.

523 • Zenlea T, Yee EU, Rosenberg L, *et al.* Histology grade is independently associated with relapse risk in patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2016 ; 111 : 685-90.

524 • Kane S, Huo D, Aikens J, *et al.* Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003 ; 114 : 39-43.

525 • Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, *et al.* The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 255-60.

526 • Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, *et al.* Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009 ; 44 : 431-40.

527 • d'Albasio G, Pacini F, Camarri E, *et al.* Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 1143-7.

528 • Yokoyama H, Takagi S, Kuriyama S, *et al.* Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study. *Inflamm Bowel Dis* 2007 ; 13 : 1115-20.

529 • Moody GA, Eaden JA, Helyes Z, *et al.* Oral or rectal administration of drugs in IBD? *Aliment Pharmacol Ther* 1997 ; 11 : 999-1000.

530 • Leifeld L, Pfützner R, Morgenstern J, *et al.* Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis – a pooled analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 34 : 1115-22.

531 • Bokemeyer B, Hommes D, Gill I, *et al.* Mesalazine in left-sided ulcerative colitis: efficacy analyses from the PODIUM trial on maintenance of remission and mucosal healing. *J Crohns Colitis* 2012 ; 6 : 476-82.

532 • Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, *et al.* Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 2008 ; 57 : 893-902.

533 • Paoluzi OA, Iacopini F, Pica R, *et al.* Comparison of two different daily dosages (2.4 vs. 1.2 g) of oral mesalazine in maintenance of remission in ulcerative colitis patients: 1-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 21 : 1111-9.

534 • Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 10 : CD000544.

535 • Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, *et al.* Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 2929-33.

536 • Kane S, Huo D, Magnanti K. A pilot feasibility study of once daily versus conventional dosing mesalamine for maintenance of ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003 ; 1 : 170-3.

537 • Kruijs W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, *et al.* Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 33 : 313-22.

538 • Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, *et al.* Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 7 : 762-9.

539 • Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, *et al.* Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 1286-96. [1296.e1-3].

- 540** • Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30-year review. *Gut* 2002 ; 50 : 485-9.
- 541** • Moreno-Rincón E, Benítez JM, Serrano-Ruiz FJ, *et al.* Prognosis of patients with ulcerative colitis in sustained remission after thiopurines withdrawal. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 1564-71.
- 542** • Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, *et al.* Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci* 1996 ; 41 : 2471-6.
- 543** • Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, *et al.* Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2008 ; 2 : 219-25.
- 544** • Fernández-Bañares F, Bertrán X, Esteve-Comas M, *et al.* Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996 ; 91 : 2498-9.
- 545** • Pellet G, Stefanescu C, Carbonnel F, *et al.* Efficacy and safety of induction therapy with calcineurin inhibitors in combination with vedolizumab in patients with refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 17 : 494-501.
- 546** • Colombel J-F, Sandborn WJ, Ghosh S, *et al.* Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol* 2014 ; 109 : 1771-80.
- 547** • Gibson PR, Feagan BG, Sandborn WJ, *et al.* Maintenance of efficacy and continuing safety of golimumab for active ulcerative colitis: PURSUIT-SC maintenance study extension through 1 year. *Clin Transl Gastroenterol* 2016 ; 7 : e168.
- 548** • Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, *et al.* Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 80-4.e2.
- 549** • Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, *et al.* American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017 ; 153 : 835-57.e6.
- 550** • D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, *et al.* Increasing infliximab dose based on symptoms, biomarkers, and serum drug concentrations does not increase clinical, endoscopic, and corticosteroid-free remission in patients with active luminal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2018 ; 154 : 1343-51.e1.
- 551** • Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, *et al.* Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 522-30.e2.
- 552** • Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108 : 40-7. [quiz 48].
- 553** • Filippi J, Laharie D, Michiels C, *et al.* Efficacy of sustained combination therapy for at least 6 months with thiopurines and infliximab in patients with ulcerative colitis in clinical remission: a retrospective multicenter French experience. *J Crohns Colitis* 2015 ; 9 : 252-8.
- 554** • Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, *et al.* Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 1861-8.
- 555** • Sokol H, Seksik P, Carrat F, *et al.* Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010 ; 59 : 1363-8.
- 556** • Present DH. Ciprofloxacin as a treatment for ulcerative colitis – not yet. *Gastroenterology* 1998 ; 115 : 1289-91.
- 557** • Gilat T, Leichtman G, Delpre G, *et al.* A comparison of metronidazole and sulfasalazine in the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1989 ; 11 : 392-5.
- 558** • Kruis W, Schütz E, Fric P, *et al.* Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997 ; 11 : 853-8.
- 559** • Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, *et al.* Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999 ; 354 : 635-9.
- 560** • Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, *et al.* Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004 ; 53 : 1617-23.
- 561** • Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, *et al.* Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2003 ; 22 : 56-63.
- 562** • Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, *et al.* Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 23 : 1567-74.
- 563** • Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, *et al.* Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; 12 : CD007443.
- 564** • Nielsen OH, Steenholdt C, Juhl CB, *et al.* Efficacy and safety of methotrexate in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *EClinicalMedicine* 2020 ; 20 : 100271.
- 565** • Feagan BG, Danese S, Loftus EV, *et al.* Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021 ; 397 : 2372-84.
- 566** • Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, *et al.* Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 1754-62.
- 567** • Riis P, Anthonisen P, Wulff HR, *et al.* The prophylactic effect of salazosulphapyridine in ulcerative colitis during long-term treatment. A double-blind trial on patients asymptomatic for one year. *Scand J Gastroenterol* 1973 ; 8 : 71-4.
- 568** • Dissanayake AS, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphazalazine (Salazopyrin). *Gut* 1973 ; 14 : 923-6.
- 569** • Ardizzone S, Petrillo M, Imbesi V, *et al.* Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; 13 : 373-9.
- 570** • Mantzaris GJ, Sfakianakis M, Archavlis E, *et al.* A prospective randomized observer-blind 2-year trial of azathioprine monotherapy versus azathioprine and olsalazine for the maintenance of remission of steroid-dependent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 1122-8.
- 571** • Singh S, Proudfoot JA, Dulai PS, *et al.* No benefit of concomitant 5-aminosalicylates in patients with ulcerative colitis escalated to biologic therapy: pooled analysis of individual participant data from clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2018 ; 113 : 1197-205.
- 572** • Dulai PS, Sandborn WJ, Gupta S. Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease: a review of disease epidemiology, pathophysiology, and management. *Cancer Prev Res (Phila)* 2016 ; 9 : 887-94.
- 573** • Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, *et al.* Systematic review of effects of withdrawal of immunomodulators or biologic agents from patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015 ; 149 : 1716-30.
- 574** • Kirchgesser J, Beaugier L, Carrat F, *et al.* Impact on life expectancy of withdrawing thiopurines in patients with Crohn's disease in sustained clinical remission: a lifetime risk-benefit analysis. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0157191.
- 575** • Fiorino G, Cortes PN, Ellul P, *et al.* Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis is associated with increased risk of relapse: a multinational retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 14 : 1426-32.e1.
- 576** • Martin A, Nachury M, Peyrin-Biroulet L, *et al.* Maintenance of remission among patients with inflammatory bowel disease after vedolizumab discontinuation: a multicentre cohort study. *J Crohns Colitis* 2020 ; 14 : 896-903.