

RECOMMANDATIONS FRANÇAISES POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE CROHN

VERSION COURTE

Editée en avril 2024

Guillaume BOUGUEN 1, Jean-Marc GORNET 2, Nassim HAMOUDI 2, Sophie GEYL 3, Clément BRESTEAU 4, Anthony BUISSON 5, Guillaume LE COSQUER 6, Bénédicte CARON 7, Marianne HUPE 8, Mathurin FUMERY 9, Maeva CHARKAOUI 10, Nicolas RICHARD 11, Antoine MARTIN 12, Pascal JUILLIERAT 13, Catherine LE BERRE 14, Amélie BIRON 15, Pauline WILS 16, Patrick FAURE 17, Frédéric HELUWAERT 18, Thierry PAUPART 19, Vererd ABITBOL 20, Lucine VUITTON 21, Aurélien AMIOT 12

- 1- CHU de Rennes, Département de gastroentérologie et d'hépatologie, Univ Rennes, INSERM, CIC1414, Institut NUMECAN (Nutrition, Metabolism and Cancer), Rennes
- 2-Department of Gastroenterology, Hôpital Saint-Louis, Université Paris Cité INSERM U1160
- 3-Department of Gastroenterology, CHU Limoges Dupuytren, France
- 4-Department of Gastroenterology and Nutrition Support, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Beaujon, Clichy, France
- 5-Department of Gastroenterology, CHU de Clermont-Ferrand, France
- 6-Department of Gastroenterology and Pancreatology, Toulouse University Hospital, Toulouse Paul Sabatier University, 31059 Toulouse, France
- 7-Department of Gastroenterology, INFINY Institute, FHU-CURE Nancy University Hospital, F-54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France, INSERM, NGERE, University of Lorraine, F-54000 Nancy, France.
- 8-Service d'hépto-gastroentérologie et d'oncologie digestive, CHU Grenoble Alpes / Université Grenoble Alpes / Institute for Advanced Biosciences, CNRS UMR 5309-INSERM U1209, Grenoble, France
- 9-Department of Gastroenterology, Amiens University hospital, and PeriTox, Université de Picardie, France
- 10-Department of Gastroenterology, CHU de Dijon, France
- 11-Department of Gastroenterology, Univ Rouen Normandie, INSERM, ADEN UMR1073, "Nutrition, Inflammation and microbiota-gut-brain axis", CHU Rouen, Rouen F-76000, France
- 12- Département des maladies de l'appareil digestif, CHU Bicêtre, AP-HP, Université Paris Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France
- 13-Clinic for Visceral Surgery and Medicine, Department of Gastroenterology, Bern University Hospital, Suisse
- 14- Hépto-Gastro-Entérologie et Assistance Nutritionnelle, Inserm CIC 1413, Inserm UMR 1235, Institut des Maladies de l'Appareil Digestif (IMAD), Nantes Université, CHU Nantes, Nantes, France
- 15-Department of Gastroenterology, CHU de Martinique, France
- 16-Inserm, CHU Lille, U1286-INFINITE-Institute for Translational Research in Inflammation, University of Lille, F-59000 Lille, France
- 17- Clinique Pasteur Toulouse, 31076 Toulouse cedex 3
- 18-Department of Gastroenterology, Centre Hospitalier Annecy Genevois, France
- 19- Département de Gastroentérologie, Centre Hospitalier de Dunkerque, France
- 20- Hôpital Cochin, AP-HP, Département de gastroentérologie, Paris
- 21-CHU de Besançon, Département de gastroentérologie et d'hépatologie, Besançon

Conflits d'intérêt (consulting, conférence, accommodation)

Guillaume BOUGUEN: Abbvie, Takeda, Amgen, Fresenius Kabi, Lilly, Janssen, Celltrion, Galapagos, Sandoz, Biogen, Pfizer. Jean-Marc GORNET: Amgen, Celltrion, Fresenius Kabi, Gilead, Mylan, Takeda, Janssen Cilag, Sanofi Nassim HAMOUDI: Abbvie, Janssen Lilly, Takeda Sophie GEYL: Abbvie, Takeda, Janssen, Galapagos, and Amgen Clément BRESTEAU: Adacyte Therapeutics, Biogen, Celltrion, Janssen, Takeda Anthony BUISSON: Abbvie, Takeda, Janssen, Biogen, Amgen, Roche, Tillots, Pfizer, MSD, Ferring, Celltrion, Viatrix, Galapagos, Mayoli Spindler, Vifor Pharma, Lilly, Arena, Nexbiome, Roche Guillaume LE COSQUER: Abbvie, Janssen, Takeda and Pfizer Bénédicte CARON: Abbvie, Amgen, Celltrion, Ferring, Galapagos, Janssen, Lilly, Nordic Pharma, Pfizer, Takeda. Marianne HUPE: Abbvie, Celltrion, Takeda, Janssen, Alpha-Sigma, Lilly Mathurin FUMERY : Abbvie, Amgen, Biogen, Celltrion, Galapagos, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Takeda, Tillots, Fresenius-Kabi, Sandoz, Ferring, Arena, CTMA, Nordic-Pharma, Gilead, Fresenius- Kabi, Celgene Maeva CHARKAOUI: Abbvie, MSD Takeda, Amgen, Janssen , Fresenius Kabi Tillots Nicolas RICHARD: pas de conflit déclaré Antoine MARTIN: Abbvie Pascal JUILLIERAT: AbbVie, Arena, Amgen, Bristol Myers Squibb, Ferring, Gilead, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sandoz, Takeda, Tillots and UCB Pharma Catherine LE BERRE: Abbvie, Celltrion, Janssen, Gilead and Takeda Amgen, Ferring, Fresenius Kabi, Galapagos, Lilly, MSD, Nordic Pharma, Pfizer, Sandoz Amélie BIRON pas de conflit déclaré Pauline WILS: Abbvie, Ferring, Biogen, Janssen, Takeda, Amgen Patrick FAURE: Abbvie, Amgen, Biogen, Celltrion, Fresenius, Ferring, Janssen, Lilly, Mayoli Spindler, MSD, Pfizer, Takeda, Tillots, Sandoz, Galapagos, Alfa sigma, Provepharm, Viatrix, Nordic Pharma Frédéric HELUWAERT : Abbvie, Celltrion, Galapagos, Lilly, MSD, Takeda Thierry PAUPART : pas de conflit déclaré Vererd ABITBOL: Takeda, Amgen, Viatrix, Sandoz, Janssen, Fresenius, Tillots, Celltrion, Pfizer, Galapagos, Nordic, Abbvie, Lilly, Ferring Lucine VUITTON: Amgen, Abbvie, Pfizer, Janssen, Takeda, Celltrion, Viatrix, Lilly, Galapagos, Dr Falk pharma, MSD, and Ferring Aurelien Amiot: Abbvie, Pfizer, Takeda, Tillots Pharma, Janssen, Adacyte, Fresenius Kabi et Sandoz, Pfizer, Biogen, Galapagos, Amgen et Celltrion, Biocodex et MSD

RESUME

Contexte : L'évolution de la prise en charge de la maladie de Crohn (MC) rend l'existence de recommandations pour pratique clinique en France nécessaire.

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 17 membres du GETAID, puis revues par 7 experts, gradées selon leur niveau d'évidence et selon le degré d'accord puis votées par 31 experts. Au cours de ces recommandations, les situations suivantes ont été abordées : Définition, diagnostic, scores, examens complémentaires, induction de la rémission et traitement post-opératoire, maintien de la rémission et monitoring, Maladie de Crohn compliquée (sténose, fistule), gestion des traitements pendant la grossesse.

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

ABSTRACT

Background : French clinical guidelines for the diagnostic and management of Crohn's Disease is needed due to the evolving medical and surgical management.

Methods: On behalf of the Groupe d'Etudes Therapeutiques 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 Crohn's disease were drafted by 17 GETAID members and reviewed by 7 IBD experts, including GETAID Members and members of the Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux généraux (ANGH) and of the Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie (CREGG), graded according to the level of Evidence and the level of agreement by 31 experts from the latter three societies. The present guidelines focused on definition, scoring systems, induction and maintenance treatment, post-operative treatment and management of complicated Crohn's behavior.

Conclusion: This paper provides useful guidelines for French gastroenterologists to diagnose and treat patients with Crohn's disease.

1. Contexte et méthode générale

La maladie de Crohn (MC) 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 MC relèvent d'une approche complexe, évolutive et faisant appel à des compétences variées notamment médico-chirurgicales. Il n'existe actuellement aucune recommandation française dédiée à sa prise en charge.

Le Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif (GETAID) a souhaité développer des recommandations françaises pour la pratique clinique dans le diagnostic et la prise en charge de la MC selon la méthodologie validée par la Haute autorité de Santé (HAS) (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/method_process_adaptation_rpc_2.pdf). 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 MC émises par l'European Crohns and Colitis Organization (ECCO), l'American Gastroenterology Association (AGA), la British Society of Gastroenterology (BSG), et à partir de travaux de consensus français.

Après rédaction par 17 membres du GETAID, ce document a été relu par un groupe de 7 experts issus du GETAID, de l'Association Nationale des Hépato-gastroentérologues des Hôpitaux généraux (ANGH) et du Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépato-Gastroentérologie (CREGG). Les recommandations ont été gradées selon leur niveau d'évidence. L'ensemble des recommandations émises ont été soumises pour accord ou désaccord à une collègue 31 experts issus du GETAID, de l'ANGH et du CREGG. Pour valider une recommandation de façon forte, au moins 70 % des participants devaient être en accord avec les recommandations proposées. Ce texte correspond à la version courte des recommandations.

1. Définition, diagnostic, scores, examens complémentaires

1.1. Définitions

La maladie de Crohn (MC) est une affection chronique résultant d'une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux qui prédomine dans les pays développés bien que le panorama change rapidement[1–3]. La physiopathologie exacte restant partiellement incomprise et l'étiologie multifactorielle, il n'y a pas de traitement curatif [4,5].

Une MC est dite localisée lorsqu'elle touche moins de 30 cm d'intestin ou un seul segment de colon, concernant typiquement une atteinte iléo-caecale mais peut aussi s'appliquer à d'autres localisations. Une MC est dite étendue si l'atteinte cumulée est estimée à plus d'un mètre, quel que soit sa topographie[6].

L'activité de la maladie est divisée en 3 catégories dont la définition reste imprécise : légère, modérée et sévère. Dans les essais thérapeutiques, une MC active est définie par un score d'activité de la maladie Crohn's disease activity index CDAI) > 220 [7,8]. La rémission est un concept en pleine évolution. Dans les essais thérapeutiques, la rémission clinique est définie par un CDAI < 150.

1.2. Classification

Recommandation 1.1 L'utilisation de la classification de Montréal est recommandée. Les tests génétiques et sérologiques ne permettent pas actuellement de classer une MC en pratique courante. Des facteurs prédictifs cliniques et endoscopiques de l'évolution d'une MC doivent être pris en compte pour déterminer la stratégie thérapeutique. Le taux sérique de CRP et le

dosage de calprotectine fécale sont utiles pour le suivi et pour prédire la rechute clinique. (Grade B)

La classification révisée de Montréal est le standard international pour définir les sous-types de MC[9,10]. Elle décrit l'âge au diagnostic (> 16 ans [A1], 17 à 40 ans [A2], > 40 ans [A3]), la localisation de la maladie (iléon terminal ± caecum [L1], colon [L2], iléo-colique [L3] et tube digestif haut [L4]) et le comportement de la maladie (non sténosant non perforant [B1], sténosant [B2] et perforant [B3]) à n'importe quel moment de l'évolution de la maladie. La présence d'une atteinte anopérinéale (LAP) est considérée comme un modificateur représenté dans la classification de Montréal par un 'p' (pour péréal) ajouté à B1, B2 ou B3. Bien que la topographie demeure souvent stable dans le temps, un nombre important de patients vont évoluer d'une MC non perforante non sténosante vers une forme sténosante et/ou perforante [11,12]. Le concept de classification est en évolution [13]. En cas d'attente mixte sténosante et perforante, on classera la MC B3, le phénotype le plus sévère étant jugé comme prépondérant.

1.3. Diagnostic et examens complémentaires

1.3.1. Diagnostic

Recommandation 1.2 Le diagnostic de MC repose sur un faisceau d'arguments : les éléments cliniques et la combinaison des résultats endoscopiques, histologiques, radiologiques et/ou biologiques. Les tests génétiques et sérologiques ne sont pas recommandés à visée diagnostique. (Grade D)

Recommandation 1.3 Au diagnostic, les examens complémentaires doivent se focaliser sur les

marqueurs d'activité de la maladie, de dénutrition et de malabsorption. Le statut vaccinal doit être évalué. Un dépistage de la tuberculose latente doit être réalisé. (Grade D)

Les marqueurs biologiques de l'inflammation ne permettent pas de différencier une MICI d'une colite infectieuse (ou d'autres causes de colite) et peuvent être normaux [2]. L'hypoalbuminémie est un marqueur biologique de dénutrition mais peut refléter une inflammation sévère [14]. La calprotectine fécale, protéine dérivée des polynucléaires neutrophiles, semble être le marqueur le plus sensible d'inflammation intestinale avec une excellente valeur prédictive négative. Une méta-analyse a suggéré que le seuil de 150 µg/g avait potentiellement une bonne précision diagnostique [15]. Néanmoins ce marqueur manque de spécificité [16]. Il est préférable de vacciner avant d'instituer un traitement immunomodulateur avec une attention particulière pour les vaccins vivants.

1.3.2. Caractéristiques cliniques de la MC

Recommandation 1.4 Les symptômes de la MC sont hétérogènes mais comprennent généralement des douleurs abdominales, une perte de poids et des troubles du transit chroniques. Ces symptômes doivent particulièrement faire suspecter le diagnostic chez les sujets jeunes. Les signes généraux sont fréquents. (Grade D)

Une diarrhée chronique ou une modification du transit de plus de 4 semaines est le symptôme le plus fréquent [17]. Une perte de poids et des douleurs abdominales sont observées chez environ 60 % et 80 % des patients [18]. La présence de sang et/ou de glaires dans les selles peut être observés chez 40 à 50 % des MC coliques [19]. Les manifestations extra-digestives peuvent être au premier plan [20,21]. Les fistules ano-périnéales, présentes chez 4 à 10 % des patients au diagnostic, peuvent être le principal symptôme [18,22]. Des symptômes cliniques non spécifiques peuvent mimer un syndrome de l'intestin

irritable (SII). Une anémie inexpiquée et un retard de croissance doivent faire évoquer le diagnostic chez l'enfant [23,24].

Recommandation 1.5 Un interrogatoire détaillé est nécessaire (date de début et composante nocturne des symptômes digestifs, manifestations ano-périnéales, voyages récents, intolérance alimentaire, prise médicamenteuse incluant les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens), incluant la recherche de manifestations extra-intestinales touchant la bouche, la peau, les yeux et les articulations, afin d'étayer le diagnostic positif et les diagnostics différentiels. Une attention particulière doit être accordée aux facteurs de risque connus (tabagisme, antécédents familiaux). Un examen clinique complet (constantes, indice de masse corporelle, examen abdominal, inspection endo-buccale et périnéale) doit être réalisé. (Grade D)

Recommandation 1.6 Une MC doit être recherchée en cas d'abcès et/ou de fistules complexes périanaux inexpiqués. (Grade D)

Un abcès périanal peut être la première manifestation d'une MC chez un sujet en bonne santé [25]. Les patients présentant une fistule anale et des symptômes suspects de MC doivent avoir une iléo-coloscopie [26]. Si le bilan conventionnel incluant une iléo-coloscopie et une entero-IRM est négatif, une vidéocapsule endoscopique (VCE) peut améliorer le rendement diagnostique de 24 % [27].

1.3.3. Examens biologiques

Recommandation 1.7 Les examens biologiques initiaux doivent inclure une numération formule sanguine, une CRP et éventuellement une calprotectine fécale. Il est recommandé de faire une coproculture et une recherche de Clostridioides difficile. D'autres analyses de selles ou prélèvements peuvent être effectués notamment chez des patients ayant voyagé récemment à l'étranger. (Grade D)

Une métaanalyse récente a montré qu'une CRP basse et une calprotectine fécale basse ont une valeur prédictive négative de 99 % pour le diagnostic de MC [28]. Aucun paramètre biologique inflammatoire, incluant la calprotectine fécale, n'est suffisamment spécifique pour poser le diagnostic de MC [29].

Recommandation 1.8 Les carences nutritionnelles doivent être évaluées à intervalles réguliers chez tous les patients atteints de MC [Grade D]. Les critères diagnostiques de la carence en fer dépendent du niveau d'inflammation. Chez les patients sans preuve clinique, endoscopique ou biologique d'activité, une ferritinémie < 30 µg/L est un critère approprié. En cas d'inflammation, une ferritinémie entre 30 µg/L et 100 µg/L peut être en rapport avec une carence en fer.

L'une des complications les plus fréquentes des MICI est l'anémie (hémoglobine [Hb] < 13 d/dL pour les hommes et <12 g/dL pour les femmes) qui peut affecter la qualité de vie des patients et doit donc être dépistée dès le diagnostic [30–32]. L'anémie microcytaire qui est le type d'anémie le plus fréquent au cours des MICI peut être lié à une carence en fer et/ou l'inflammation [33]. La macrocytose peut indiquer une carence en vitamine B12 ou en folates tandis que la normocytose peut suggérer une anémie de maladie chronique [34]. Le diagnostic de carence en fer par la ferritine dépend du niveau d'inflammation.

Les dosages plus spécifiques de vitamines ou oligoéléments doivent être envisagés chez les patients atteints de MC étendue du grêle, ou qui ont des antécédents de résection iléale étendue et chez ceux qui reçoivent une assistance nutritionnelle. Enfin, le statut nutritionnel, et plus particulièrement l'albumine sérique et le poids sont des éléments de mesure de l'efficacité du traitement de la MC. En effet, la dénutrition majore le risque de complications [35] et une hypoalbuminémie est observée chez 25 à 80 % des patients hospitalisés avec une MC [36].

1.3.4. Explorations endoscopiques

Recommandation 1.9 En cas de suspicion de MC, une iléo-coloscopie avec biopsies iléales et coliques étagées doit être effectuée. Les caractéristiques endoscopiques les plus pertinentes pour le diagnostic sont les lésions élémentaires discontinues, la présence de sténoses, et l'atteinte périnéale. L'intérêt d'une endoscopie digestive haute systématique en l'absence de symptômes reste débattu. (Grade C)

L'iléo-coloscopie avec biopsies multiples est l'examen de première intention pour établir le diagnostic de MC [37–39]. Les lésions élémentaires de maladie de Crohn sont les suivantes : aphtes, ulcères superficiels, ulcères profonds, sténoses, cicatrices et pseudo polypes [40]. Ces lésions ne sont pas spécifiques de la MC. La surface atteinte par les lésions sera décrite dans le compte-rendu. En cas de poussée de colite sévère, la rectosigmoidoscopie peut suffire en raison d'un risque plus élevé de perforation lié à la progression [41]. Une endoscopie digestive haute (EOGD) doit être effectuée en cas de symptômes (nausées, vomissements, dyspepsie) ou de suspicion de maladie cœliaque concomitante [42,43]. Une EOGD peut être discutée en cas de difficultés à obtenir un diagnostic histologique (recherche d'une gastrite focale) [44].

Recommandation 1.10 La vidéocapsule endoscopique (VCE) doit être réservée aux patients pour lesquels la suspicion de MC est élevée malgré une iléo-coloscopie normale. La VCE a une valeur prédictive négative élevée pour le diagnostic de MC de l'intestin grêle. En cas de suspicion de sténose, le risque de rétention de la capsule doit être évalué par une capsule biodégradable. La présence de lésions de l'intestin grêle sur la VCE ne permet pas de poser le diagnostic de MC en cas de prise récente d'AINS. La présence d'au moins 3 ulcérations est évocatrice de MC en l'absence de prise d'AINS depuis au moins 1 mois. (Grade C)

La VCE est un examen sensible pour rechercher des lésions muqueuses grêliques. Son rendement est plus élevé que celui des autres explorations pour le diagnostic de MC du grêle [45–52]. Sa normalité permet d'exclure une atteinte grêlique de MC. La prise d'AINS et d'aspirine à faible dose est associée à une probabilité de 55 % à 75 % d'observer des ulcères de l'intestin grêle [53–55]. Le risque de rétention de la VCE est de 13 % en cas de MC connue mais seulement de 1,6 % en cas de suspicion de MC. Une imagerie systématique ou un test de perméabilité intestinale en utilisant une capsule biodégradable ne sont donc pas obligatoires avant VCE en l'absence de symptômes obstructifs [56,57].

1.3.5. Histologie

Recommandation 1.11 Il est recommandé d'effectuer au moins 2 biopsies sur les 5 segments coliques (rectum inclus) et sur l'iléon, à la fois en muqueuse lésionnelle et non lésionnelle (Grade D)

Des biopsies coliques étagées permettent d'améliorer le rendement diagnostique de MC [58–66]. Elles doivent être effectuées en muqueuse lésionnelle et non lésionnelle. Les biopsies doivent être recueillies dans des flacons différents et identifiés, accompagnées de la description endoscopique et des informations cliniques. L'inflammation focale (discontinue) et chronique (lymphocytes et plasmocytes), l'irrégularité des cryptes (distorsion discontinue des cryptes) et les granulomes sont les lésions microscopiques rencontrées dans la MC. Seuls les granulomes présents dans la lamina propria sans atteinte inflammatoire des cryptes sont à prendre en considération pour le diagnostic de MC [67]. Dans les cas difficiles, la présence de granulomes ou de gastrite focale active sur les biopsies gastriques peut aider au diagnostic de MC [68–72].

1.3.6. Imagerie

Recommandation 1.12 Il est recommandé d'effectuer d'autres explorations pour rechercher une atteinte de l'intestin grêle au diagnostic. L'imagerie en coupe (entéro-IRM, scanner abdomino-pelvien et l'échographie abdominale) sont complémentaires de l'endoscopie et permettent de détecter et de typer la maladie (inflammatoire, sténosante et fistulisante). L'exposition aux radiations doit être prise en compte pour le choix de la technique principalement au cours du suivi. (GRADE B)

L'imagerie en coupe est nécessaire au décours de l'endoscopie pour compléter le bilan et évaluer l'atteinte du grêle, éventuellement du périnée [73]. Elle permet de détecter les complications extra-murales perforantes de la MC [74-77]. Une méta-analyse a montré que les performances diagnostiques pour un patient donné de l'échographie intestinale, de l'entéro-IRM et du scanner étaient élevées avec une sensibilité moyenne identique (90 %, 93 % et 84 % respectivement) [78]. le scanner doit être réservé aux cas de suspicion de complications intra-abdominal en raison de son caractère irradiant. Le signe le plus fréquent et le plus constant en échographie en cas de MC active est l'épaississement pariétal > 3 mm [79,80].

1.4. Scores

1.4.1. Scores cliniques

Recommandation 1.13 Les scores cliniques sont utiles pour standardiser l'évaluation de l'activité de la maladie. Néanmoins, aucun score n'a été validé en pratique clinique. (GRADE D)

De nombreux scores sont disponibles pour évaluer l'activité clinique de la MC [81]. Les plus communément utilisés sont le score de Harvey-Brshaw [HBI], le Crohn's disease activity index [CDAI] et le Perianal Disease Activity Index [PDAI] [6,7,81,82]. Le CDAI est le plus utilisé dans les essais cliniques. Ces scores ont de nombreuses limitations. La mesure de l'activité clinique est importante mais n'est plus suffisante et le CDAI tout comme le HBI sont limités par une interprétation suggestive [83]. Les patient-related outcomes scores [PRO] sont exploratoires et à ce jour non validés mais demandés par les autorités et rapportés dans les essais cliniques récents.

1.4.2. Scores endoscopiques

Recommandation 1.14 Le Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity [CDEIS] et le Simple Endoscopic Score for Crohn's disease [SES-CD] sont des scores validés et reproductibles mesurant l'activité endoscopique. La sévérité de la rechute post-opératoire dans l'iléon néo-terminal doit être évaluée par le score de Rutgeerts.

Il y a actuellement 3 scores endoscopiques validés dans la MC. Le Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity [CDEIS] score l'activité de la MC dans 5 segments (iléon terminal, colon droit, transverse, colon gauche et sigmoïde, rectum) et tient compte des lésions muqueuses spécifiques (telles que les ulcérations et les sténoses) et l'extension de la maladie [40,84]. Le Simple Endoscopic Score for Crohn's disease [SES-CD] a été développé pour simplifier le CDEIS auquel il est hautement corrélé. [85]. Rutgeerts et al ont développé un score après résection iléo-caecale pour grader les lésions dans l'iléon néo-terminal et l'anastomose [86]. Le Capsule Endoscopy CD Activity Index [CECDAI ou Niv Score] et le score de Lewis ont été développés pour la VCE du grêle [87,88].

1.4.3. Scores histologiques et radiologiques

Recommandation 1.15 Il n'y a pas de score histologique validé pour la maladie de Crohn

Recommandation 1.16 Des scores d'entéro-IRM et d'échographie sont validés pour évaluer l'activité de la MC et peuvent être utilisés dans les essais cliniques pour mesurer l'activité inflammatoire et la réponse aux interventions pharmacologiques. Il n'y a pas de score validé pour grader l'activité de la MC au scanner.

Le Magnetic Resonance Index of Activity [MaRIA] est un score composite qui prend en compte l'épaisseur de la paroi intestinale, quantifie la prise de contraste après injection de gadolinium et identifie les ulcérations et l'œdème pariétal [89]. Il est bien corrélé au CDEIS [90,91]. Sa principale limite est qu'il a été développé en utilisant un produit de contraste oral et une distension du colon par un lavement à l'eau. Il est toujours incertain que sa précision diagnostique soit similaire sans distension colique [90]. Un score récent, similaire au MaRIA, le Clermont Score a été développé en utilisant une IRM de diffusion [92]. Deux scores échographiques pour évaluer l'activité de la maladie de Crohn ont été développés et validés, le SUS-CD et le IBUS-SAS [93,94].

1.4.4. Définition de la sévérité de la maladie

Recommandations 1.17 De manière pragmatique, une maladie légère à modérée pourrait être définie comme une maladie peu ou pas symptomatique cliniquement et en l'absence d'activité endoscopique importante ($\text{SES-CD} < 6$, ou < 4 en cas de maladie iléale isolée) (Grade C).

Il est important de rappeler qu'une évaluation objective doit confirmer la présence d'activité inflammatoire avant toute introduction ou changement de traitement [95]. L'intensité de la maladie peut conduire à des stratégies thérapeutiques différentes [96,97]. Toutefois, les définitions proposées par les recommandations disponibles semblent désuètes et non adaptées à la pratique quotidienne.

2. Traitements de la maladie de Crohn : Induction de la rémission

2.1. Efficacité des traitements pour induire une rémission par classe thérapeutique

Recommandations 2.1 Il est nécessaire de confirmer la présence d'une maladie active par des examens objectifs avant d'initier ou de changer de traitement (GRADE B).

2.1.1. 5-aminosalicylés

Recommandations 2.2 Les 5-aminosalicylés (5-ASA) ne sont pas recommandés pour induire la rémission au cours de la maladie de Crohn (Grade A)

Aucun bénéfice clair sur l'induction de la rémission clinique n'a été démontré. La majorité des revues de la littérature et méta-analyses compilant différents essais ont confirmé l'absence d'effet cliniquement significatif de cette classe thérapeutique [98–101].

2.1.2. Antibiotiques

Recommandations 2.3 Les antibiotiques ne sont pas recommandés pour induire la rémission au cours de la maladie de Crohn (Grade B)

La dysbiose intestinale étant un des éléments de la physiopathologie de la maladie de Crohn, différentes

familles d'antibiotiques (macrolides, fluoroquinolones, imidazolés, rifaximine, thérapie antituberculeuse) ont été testées au cours d'essais thérapeutiques. Une revue de la littérature avec méta-analyse Cochrane a confirmé l'absence d'efficacité prouvée des antibiotiques dans l'induction de la rémission[102].

2.1.3. Probiotiques, prébiotiques, symbiotiques

Recommandations 2.4 Les prébiotiques, probiotiques et symbiotiques ne sont pas recommandés pour induire la rémission au cours de la maladie de Crohn (Grade B)

Une revue de la littérature avec méta-analyse Cochrane de 2020 a conclu à l'absence de bénéfice significatif des probiotiques dans l'induction de la rémission au cours de la maladie de Crohn [103].

2.1.4. Corticothérapie systémique

Recommandations 2.5 Une corticothérapie systémique est efficace dans l'induction de la rémission clinique dans la maladie de Crohn (Grade A). Il est recommandé d'éviter les fortes doses (>40mg/j) et d'en limiter la durée (cures courtes < 1 mois).

La corticothérapie systémique par voie orale (prednisolone ou méthylprednisolone) a prouvé sa supériorité au placebo dans le traitement de la maladie de Crohn d'activité modérée à sévère au cours d'essais contrôlés randomisés et méta-analyses [104,105]. [106].

Toutefois l'utilisation des corticoïdes devrait être limitée en termes d'indication et de durée de traitement du fait d'effets secondaires survenant chez environ un tiers de patients[107]. De plus, leur utilisation prolongée ne prévient pas le risque de rechute de la maladie [105,108].

2.1.5. Budésonide

Recommandations 2.6 Le budésonide à la dose de 9 mg par jour est efficace pour induire une rémission clinique en cas de maladie de Crohn d'activité légère à modérée de localisation iléale et/ou colique droite (Grade B). L'efficacité du budésonide est moindre que celle de la corticothérapie systémique dans la maladie de Crohn (Grade B) mais présente un meilleur profil de tolérance. Son utilisation est préférable dans la maladie de Crohn d'activité légère à modérée de localisation iléale et/ou colique droite (Grade B)

Une revue de la littérature avec méta-analyse compilant ces résultats a confirmé l'efficacité du budésonide à la dose de 9 mg par jour pour l'obtention d'une rémission clinique à 8 semaines au cours de la maladie de Crohn iléale et/ou colique d'activité légère à modérée avec un risque relatif estimé à 1,93 (versus placebo ; IC 95 %: 1,37–2,73) [109]. Une méta-analyse suggérait la supériorité des corticoïdes systémiques sur le budésonide (RR = 0,85 [0,75-0,97]), surtout en cas de maladie très symptomatique (CDAI > 300) (RR = 0,52 [0,28-0,95]), incluant les patients avec atteinte iléale ± colique

droite (RR = 0,86 [0,75-1,00]) [109]. Toutefois, ce léger gain d'efficacité doit être contrebalancé par un risque plus élevé d'effets secondaires.

2.1.6. Nutrition entérale exclusive

Recommandations 2.7 Contrairement à la maladie de Crohn pédiatrique, la nutrition entérale exclusive (mélange polymérique) n'a pas démontré son efficacité pour induire une rémission clinique dans la maladie de Crohn chez l'adulte (Grade B). Elle peut néanmoins être utilisée en cas de poussée légère à modérée lorsqu'il existe une contre-indication à l'utilisation des corticoïdes (grade D).

Une nutrition entérale exclusive a prouvé son efficacité dans l'induction de la rémission clinique et endoscopique en population pédiatrique [110–113].

En population adulte, le niveau de preuve plus faible ne permet pas de conclure de façon définitive sur la comparaison de l'efficacité de la nutrition entérale exclusive et des corticoïdes au cours de l'induction de la rémission d'après une revue de la littérature avec méta-analyse Cochrane de 2018 [114].

2.1.7. Régime d'exclusion

Recommandations 2.8 Aucun régime d'exclusion n'a montré son efficacité pour induire une rémission clinique dans de la maladie de Crohn chez l'adulte (Grade C)

Les niveaux de preuve d'efficacité actuels ne sont pas suffisants pour généraliser leur utilisation en pratique courante [115,116].

2.1.8. Thiopurines

Recommandations 2.9 Les thiopurines en monothérapie (azathioprine 2-2,5 mg/kg/jour ou 6-mercaptopurine 1-1,5mg/kg/jour) ne sont pas recommandés pour induire la rémission dans la maladie de Crohn (Grade B)

Aucune preuve de supériorité des thiopurines sur le placebo dans l'induction de la rémission à court terme (10-14 semaines) n'a pu être démontrée [117].

2.1.9. Méthotrexate

Recommandations 2.10 Malgré la supériorité du méthotrexate par voie parentérale (SC ou IM) par rapport au placebo chez les patients cortico-dépendants, son utilisation en monothérapie n'est pas recommandée pour induire la rémission dans de la maladie de Crohn, du fait d'alternatives thérapeutiques ayant démontré un niveau de preuve plus élevé (Grade B).

Un essai randomisé contre placebo a étudié l'efficacité du méthotrexate (25 mg hebdomadaire par voie intramusculaire) dans l'induction de la rémission chez des patients corticodépendants sous 20 mg de prednisolone à l'induction [118]. La rémission clinique à la semaine 16 (définie par un CDAI < 150 et

l'arrêt des corticoïdes) était plus fréquente sous méthotrexate (risque relatif de 2,06 avec un intervalle de confiance à 95% de 1,09–3,89). Toutefois, cette efficacité s'accompagnait d'un plus fort risque d'arrêt du traitement pour des effets secondaires (cytolyse hépatique et nausées principalement) avec un risque relatif de 8 comparé au placebo (IC 95% : 1,09–58,51). Une revue de la littérature avec méta analyse Cochrane a confirmé le trop faible niveau de preuve pour recommander son utilisation au cours de l'induction de la rémission [119].

2.1.10. Anti TNF α

Recommandations 2.11a Les anti TNF α (infliximab, adalimumab) sont efficaces pour induire la rémission chez les patients atteints de maladie de Crohn (Grade A). L'infliximab et l'adalimumab ont une efficacité comparable pour induire la rémission chez les patients atteints de maladie de Crohn (Grade B)

Recommandations 2.11b L'infliximab est plus efficace en association avec une thiopurine pour induire une rémission chez les patients atteints de maladie de Crohn (Grade A). L'association de l'infliximab avec une thiopurine ou du méthotrexate permet également de prévenir le risque d'immunisation (formation d'anticorps anti-infliximab) (Grade B). La durée de la combothérapie avec l'infliximab doit être individualisée en se basant sur le rapport bénéfice-risque mais devrait être d'au moins 6 à 12 mois (Grade D).

Recommandations 2.11c L'association d'un immunosuppresseur à l'adalimumab n'augmente pas l'efficacité pour induire une rémission chez les patients atteints de maladie de Crohn lumineuse (Grade A). L'association de l'adalimumab avec une thiopurine ou du méthotrexate permet de prévenir le risque d'immunisation (formation d'anticorps anti-adalimumab) associée à une perte de réponse (Grade B). La durée de la combothérapie avec l'adalimumab doit être individualisée en se basant sur le rapport bénéfice-risque mais devrait être d'au moins 6 mois (Grade D).

L'étude ACCENT 1 a permis de démontrer la supériorité de l'infliximab sur le placebo pour induire une rémission clinique chez les patients atteints de maladie de Crohn [120,121].

Les études CLASSIC 1, CHARM et EXTEND ont prouvé l'efficacité de l'adalimumab dans l'induction de la rémission clinique ou endoscopique chez les patients porteurs d'une maladie de Crohn en échec des immunosuppresseurs [122–124].

L'étude SONIC a démontré la supériorité de l'infliximab en association avec l'azathioprine (combothérapie) sur l'infliximab ou l'azathioprine en monothérapie dans l'induction de la rémission chez les patients porteurs d'une maladie de Crohn naïfs d'immunosuppresseur [95]. A contrario, l'essai COMMIT comparant le méthotrexate 25 mg par voie sous cutanée au placebo en association avec l'infliximab chez des patients naïfs d'immunosuppresseur n'a pas retrouvé de différence significative sur le taux de réponse sous traitement à la semaine 50 (définie par une rémission sans corticoïdes à la semaine 14 maintenue à la semaine 50) (HR = 1,16; IC 95 % : 0,62–2,17) [118]. Dans la cohorte PANTS, le risque d'immunisation (apparition d'anticorps anti-infliximab) était plus faible en cas d'association avec un immunosuppresseur (HR = 0,39 [0,32–0,46], $p < 0,0001$) [125]. Comme suggéré par des travaux antérieurs de l'équipe de Louvain [126], ce risque n'était pas différent que l'immunosuppresseur associé soit une thiopurine ou du méthotrexate [125].

Il a été démontré qu'un antécédent d'immunisation à une première ligne d'anti TNF α entraînait un surrisque d'immunisation au 2ème anti-TNF (infliximab ou adalimumab) et qu'il pouvait être prévenu par la prescription d'un immunosuppresseur [127]. La durée optimale d'une combothérapie entre adalimumab et immunosuppresseur n'est pas connue mais, dans l'étude PANTS, le taux d'anticorps anti-adalimumab semblait se stabiliser entre 6 et 9 mois [125].

2.1.11. Ustekinumab

Recommandations 2.12 L'ustekinumab est un traitement efficace pour induire une rémission chez les patients atteints de maladie de Crohn (Grade A)

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1k ciblant la sous-unité p40 commune aux interleukines 12 et 23. L'ustekinumab est supérieur au placebo pour l'induction d'une rémission et d'une réponse clinique à la semaine 6 dans la MC modérée à sévère (RR=1,76 [IC 95% 1,40-2,22] et RR=1,56 [IC 95% 1,38-1,77] respectivement)[128].

2.1.12. Vedolizumab

Recommandations 2.13 Le vedolizumab est un traitement efficace pour induire une rémission chez les patients atteints de maladie de Crohn (Grade A)

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui agit en bloquant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ [129]. Plusieurs essais contrôlés randomisés ont montré l'efficacité du vedolizumab pour l'induction d'une rémission versus placebo dans la MC modérée à sévère (RR=2,01 [IC 95 % 1,50-2,71]) [129-132].

2.1.13. Anti-interleukine 23

Recommandations 2.14 Le risankizumab est un traitement efficace pour induire une rémission chez les patients atteints de maladie de Crohn (Grade A)

Le risankizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1) qui se lie sélectivement à la sous-unité p19 de la cytokine humaine interleukine-23 (IL-23) sans se lier à l'IL-12. Le risankizumab était supérieur au placebo pour l'induction d'une réponse clinique (45 % vs 25 % dans l'étude ADVANCE et 42 % vs 20 % dans l'étude MOTIVATE, $p < 0,0001$) [133].

2.1.14. Inhibiteur de JAK (anti-JAK)

Recommandations 2.16 L'upadacitinib est un traitement efficace pour induire une rémission chez les patients atteints de maladie de Crohn (Grade B)

L'upadacitinib est un inhibiteur sélectif et réversible de Janus Kinases (JAK) ciblant principalement JAK 1 et JAK 3 [134]. Les essais de phase 3 U-EXCEL et U-EXCEED ont démontré la supériorité de l'upadacitinib 45 mg par jour en 1 prise sur le placebo pour induire une rémission clinique (49,5 % vs 29,1 % ; $p < 0,001$ dans U-EXCEL et 38,9 % vs 21,1 % ; $p < 0,001$) et une réponse endoscopique (45,5 % vs 29,1 % ; $p < 0,001$ et 34,6 % vs 3,5 % ; $p < 0,001$) [135].

2.1.15. Modulateurs des récepteurs des sphingosines-1-phosphate (S1P) Deux modulateurs des récepteurs des sphingosines-1-phosphate, l'étrasimod et l'ozanimod sont en cours d'investigations dans des essais de phase 3.

2.2. Stratégies thérapeutiques pour induire la rémission au cours de la maladie de Crohn luminale

2.2.1. Patients naïfs d'immunosuppresseurs, de biothérapies ou de petites molécules (L1)

Le choix de traitement d'un patient atteint d'une maladie de Crohn doit prendre en compte le degré d'activité clinique, la localisation de l'atteinte, ainsi que la présence de facteurs de mauvais pronostic tels que les phénotypes compliqués de la maladie (sténosant et/ou fistulisant), un tabagisme actif, certaines localisations comme les atteintes étendues du grêle, l'atteinte proximale, l'atteinte rectale ou la présence de lésions ano-périnéales. Basé sur le rapport bénéfice/risque, il doit être systématiquement discuté avec le patient et adapté lorsque cela est possible selon la situation socio-professionnelle, la préférence de voie d'administration, la présence d'antécédents et manifestations extra-intestinales, les expositions antérieures aux traitements et le type d'échec.

Recommandations 2.17 L'abstention thérapeutique est une option chez certains patients sélectionnés, asymptomatiques et en l'absence de lésions endoscopiques sévères. (Grade B)

D'après les données issues des différents essais thérapeutiques au cours de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée, près d'un patient sur cinq est en rémission sous placebo[136]. Ceci souligne l'importance de la discussion avec le patient avant l'introduction d'une ligne thérapeutique dans la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée et la possibilité de ne pas traiter certains patients asymptomatiques en l'absence d'activité endoscopique importante (SES-CD < 6, ou < 4 en cas de maladie iléale isolée), à condition de les informer loyalement et de les surveiller régulièrement.

Recommandations 2.18 En raison de son meilleur profil de tolérance, le budésônide est préférable aux corticoïdes systémiques au cours de la maladie de Crohn d'activité légère à modérée de localisation iléale et/ou colique droite (Grade B)

Recommandations 2.19 Les corticoïdes systémiques représentent le traitement de 1ère intention en cas de maladie de Crohn modérée à sévère ou de maladie de Crohn colique isolée quelle qu'en soit la sévérité (Grade B)

Recommandations 2.20 Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peuvent être utilisés en complément de traitement en cas d'atteinte oeso-gastro-duodénale au cours de la maladie de Crohn (Grade D)

Du fait de la rareté des atteintes digestives hautes (prévalence inférieure à 5 % des patients), les données disponibles dans la littérature sur la prise en charge thérapeutique de la maladie de Crohn oeso-gastro-duodénale sont issues de cohortes rétrospectives [137–139]. Elles suggèrent une efficacité des IPP afin de diminuer les symptômes digestifs haut des patients en complément des thérapeutiques usuelles (corticothérapie notamment). Un impact négatif des IPP sur le cours évolutif des MICI a été suggéré dans des études épidémiologiques. L'utilisation des IPP au cours de la maladie de Crohn doit donc rester mesurée [140].

Recommandations 2.21a En cas de cortico-résistance, d'intolérance ou de contre-indication aux corticoïdes, l'introduction d'une première ligne de biothérapie est recommandée (Grade A). En France, les conditions de remboursement actuelles font des anti-TNF la première ligne de biothérapie.

Recommandations 2.21b L'adalimumab en monothérapie et l'ustekinumab ont une efficacité similaire pour induire une rémission chez les patients atteints de maladie de Crohn naïfs de biothérapie (Grade B). L'ustekinumab est une alternative en 1ère ligne chez les patients ayant une contre-indication aux anti-TNF (Grade B).

Recommandations 2.22 En cas de cortico-dépendance, bien que les immunosuppresseurs (thiopurines et méthotrexate) aient montré leur efficacité et soient une option, les anti-TNF sont

plus efficaces et devraient être privilégiés pour induire une rémission chez les patients atteints de maladie de Crohn (Grade B).

La cortico-résistance est souvent définie par la persistance de symptômes malgré 4 semaines de corticothérapie (budésonide 9 mg/jour, équivalent prednisolone ≥ 40 mg/jour) avec une baisse du CDAI < 100 points [6], même si elle peut être considérée dès 2 semaines de traitement chez un patient très symptomatique.

La cortico-dépendance est souvent définie comme la récurrence des symptômes en cas de baisse des corticoïdes à une dose de 3 mg de budésonide (ou 10 mg d'équivalent de prednisolone) ou dans les 3 mois après leur arrêt ou en cas de nécessité de plus d'une corticothérapie par an. Dans ce cas-là, il était suggéré de prescrire un médicament à visée d'épargne stéroïdienne [6]. L'étude SONIC a prouvé la supériorité de l'infliximab en combinaison avec l'azathioprine par rapport à l'azathioprine en monothérapie dans l'induction de la rémission clinique, biologique et endoscopique chez les patients naïfs d'immunosuppresseurs cortico-dépendants ou cortico-résistants [95].

Les données de l'essai contrôlé randomisé de face-à-face ne montrent pas de supériorité de l'ustekinumab sur l'adalimumab en termes de rémission clinique à la semaine 52 (65 % vs 61 %, respectivement, $p = 0,42$) chez les patients atteints de maladie de Crohn modérée à sévère naïfs de biothérapies [141].

Recommandations 2.23 Le moment idéal pour débuter une biothérapie reste à définir et dépend de la sévérité de la MC. L'efficacité des anti-TNFs est probablement optimale si introduits dans les 2 premières années suivant le diagnostic (Grade C).

. Une méta-analyse confirme que la prescription précoce d'anti-TNF (< 2 ans) était associée à une probabilité plus importante d'être en rémission clinique 6 à 12 mois après le début du traitement (OR = 1,97 [1,53-2,53] [142].

Recommandations 2.24 La chirurgie pourrait être une alternative au traitement médical en cas de maladie de Crohn iléo-caecale limitée (< 40 cm) non compliquée (non sténosante, non fistulisante) (Grade C). Cette stratégie permettrait de se passer de traitement chez environ 20 % des patients à 5 ans (Grade C).

L'étude LIRIC est un essai randomisé ayant comparé une résection iléocœcale à l'infliximab en cas de maladie iléale terminale limitée (< 40 cm) non compliquée (absence de sténose ou de fistule) après échec d'un traitement médical conventionnel (corticoïdes, thiopurines ou méthotrexate) [143]. Les 2 stratégies thérapeutiques étaient équivalentes en termes d'activité clinique et de qualité de vie des patients à 1 an. Après un suivi rétrospectif de 63,5 mois des patients inclus, la stratégie chirurgicale a permis de se passer de tout traitement chez 22 % des patients.

2.2.2. Patients exposés préalablement à au moins une biothérapie

Le choix de la 2ème ligne de traitement et des lignes ultérieures doit prendre en compte les données d'efficacité en fonction de la sévérité, de la présence de complications (sténose, fistule, lésions ano-périnéales), de manifestations extra-intestinales, des expositions médicamenteuses antérieures ainsi que le type d'échec. Elle doit également prendre en compte le profil de sécurité des traitements adapté au profil du patient (comorbidités, grossesse...) et l'acceptabilité de la voie et du schéma d'administration du traitement.

Recommandations 2.25 En cas d'exposition préalable à un anti-TNF, plusieurs options sont efficaces dans la maladie de Crohn : un 2ème anti-TNF, l'ustekinumab, le vedolizumab, le risankizumab et l'upadacitinib (Grade B). En dehors des conditions de remboursement, le choix du traitement repose sur le tryptique efficacité-sécurité-acceptabilité. Après échec d'un anti-TNF, le risankizumab est plus efficace que l'ustekinumab pour obtenir une rémission clinique et endoscopique. En l'absence d'étude comparative, il n'existe pas de hiérarchie établie entre les autres traitements en termes d'efficacité.

La quasi-totalité des données disponibles sur les traitements en 2ème ligne et plus concernent les échecs aux anti-TNF.

Une méta analyse en réseau récente a comparé l'efficacité des biothérapies et anti-JAK dans la MC luminale modérée à sévère en étudiant les données de 25 essais contrôlés randomisés évaluant l'induction de la rémission [144]. Dans cette analyse, en termes d'efficacité en comparaison au placebo, le risankizumab se classait au premier rang (RR=0,74 [IC 95 % 0,67 à 0,82]). Les comparaisons indirectes suggéraient une plus grande efficacité du risankizumab par rapport à l'ustekinumab et au vedolizumab et une meilleure efficacité de l'upadacitinib, de l'ustekinumab et de l'adalimumab par rapport au vedolizumab [144].

Tableau 1 : Posologie des traitements, voie d'administration et schéma d'utilisation (incluant les intensifications thérapeutiques) ayant montré une efficacité dans le traitement de la maladie de Crohn.

Traitement	Schéma initial	Intensifications maximales possibles
Budésonide (voie orale)	9mg/j puis décroissance progressive par palier toutes les 8 à 12 semaines	NA
Corticoïdes systémiques (voie orale)	40 à 60 mg/j pendant 2 à 4 semaines puis décroissance par palier de 10 mg tous les 5 à 7 jours jusqu'à 20 mg puis par palier de 5 mg tous les 5 à 7 jours	NA
Thiopurines	Azathioprine (2 à 2,5 mg/kg/j) PO 6-mercaptopurine (1 à 1,5 mg/kg/j) PO	selon monitoring des 6-TGN/6-MMP
Méthotrexate	25 mg SC par semaine avec relai possible à 15 mg/semaine en SC à S12 (objectif d'efficacité) 7,5 à 15 mg PO par semaine (objectif de prévention de l'immunisation)	NA
Infliximab	5 mg/kg IV à S0 et S2 puis 5 mg/kg à S6 puis toutes les 8 semaines ou 120 mg SC à S6 puis toutes les 2 semaines	Jusqu'à 10 mg/kg IV toutes les 4 semaines, 240 mg SC toutes les 2 semaines ou 120 mg SC par semaine
Adalimumab	160 mg SC à S0 puis 80 mg à S2 puis 40 mg toutes les 2 semaines	Jusqu'à 80mg/semaine [309–311]
Ustekinumab	Induction IV à S0 : 260 mg si < 55 kg, 390 mg si entre 55 et 85 kg et 520 mg si > 85 kg avec relai 90 mg SC à S8 puis toutes les 8 à 12 semaines	Jusqu'à 90 mg toutes les 4 semaines [312–314]
Vedolizumab	300 mg/kg IV à S0 et S2 puis : relai par 300 mg à S6 (± à S10) et S14 puis toutes les 8 semaines ou 108 mg SC à S6 puis toutes les 2 semaines	Jusqu'à 300 mg IV toutes les 4 semaines ou 108 mg SC par semaine [314]
Risankizumab	600 mg IV à S0, S4 et S8 puis 360 mg toutes les 8 semaines à partir de S12	Non-connu
Upadacitinib	45 mg/j en 1 prise pendant 12 semaines avec relai à 30 mg/j ou 15 mg/j à S12	Poursuite à 30 mg/j jusqu'à S24 en cas de non-réponse à S12

NA = non applicable

3. Traitements d'entretien de la maladie de Crohn : maintien de la rémission

3.1. Traitements et stratégies médicales

3.1.1. 5-aminosalicylés (5-ASA)

Recommandations 3.1 Il n'est pas recommandé d'utiliser les 5-ASA par voie orale pour l'entretien de la rémission chez les patients atteints de maladie de Crohn (GRADE B).

Aucun bénéfice des 5-ASA n'a été observé dans les méta-analyses [RR : 1,03 ; IC à 95 % : 0,92-1,16] [151].

3.1.2. Traitements immunosuppresseurs (méthotrexate et thiopurines)

Recommandations 3.2 Les thiopurines ont une efficacité modérée pour l'entretien de la rémission chez les patients atteints de MC corticodépendante (GRADE A).

L'efficacité du traitement d'entretien par thiopurine (azathioprine ou mercaptopurine) chez les patients atteints de MC corticodépendante a été étudié dans une méta-analyse [152]. L'AZA était supérieure au placebo pour l'entretien de la rémission chez ces patients [RR=1,19 ; IC 95 % : 1,05-1,34].

La plupart des données de sécurité à moyen terme (6 à 18 mois de suivi) concernant les thiopurines sont issues de 4 essais cliniques [105,153–155]. Elles ont mis en évidence un surrisque de réactions allergiques, de pancréatites aiguës, d'hémato-toxicité (leucopénie principalement), de nausées, d'infections et d'hépatotoxicité. Le risque d'EI graves au cours du traitement d'entretien par les thiopurines était significativement plus élevé que sous placebo [RR : 2,45 ; IC 95 % : 1,22-4,90]. Un surrisque de cancers cutanés non mélaniques, de cancers des voies urinaires (particulièrement chez les hommes de plus de 65 ans) a également été mis en évidence sous thiopurines [156–158]. Événement rarissime, les thiopurines exposent à une augmentation du risque relatif de lymphoprolifération EBV-induite et de lymphome T hépatosplénique en cas de combothérapie prolongée avec un anti TNF [159–162].

Recommandation 3.3 L'introduction précoce de thiopurines chez les patients atteints d'une MC récemment diagnostiquée pour l'entretien de la rémission n'est pas recommandée (GRADE B)

L'efficacité de l'introduction précoce de thiopurines contre placebo au cours de la MC a été étudiée dans les essais AZTEC [155] et RAPID [163] ne retrouvant pas de différence entre les deux groupes au cours du suivi.

Recommandation 3.4 Le méthotrexate administré par voie parentérale a une efficacité modérée pour l'entretien de la rémission chez les patients atteints de MC corticodépendante (GRADE C).

L'efficacité du méthotrexate (MTX) parentéral a été évalué dans un essai contrôlé randomisé [164] en double aveugle, contrôlé par placebo. Les patients atteints de MC en rémission après 16 à 24 semaines de MTX 25 mg intramusculaire hebdomadaire étaient randomisés pour recevoir 15 mg de MTX intramusculaire hebdomadaire ou un placebo. Après 40 semaines, la proportion de patients restés en rémission était plus élevée dans le groupe MTX que dans le groupe placebo [65 % contre 39 % ; RR =1,67 ; IC 95 % : 1,05-2,67]. Il n'y avait pas de différence entre le groupe MTX [n = 40] et le groupe placebo [n = 36] en ce qui concerne les événements indésirables.

3.1.3. Biothérapies

3.1.3.1. Les anti-TNF

Recommandation 3.5 Chez les patients atteints de maladie de Crohn qui ont obtenu une rémission avec des anti-TNFs, la poursuite du traitement en entretien est recommandée (GRADE A)

Deux revues systématiques de la littérature ont analysé l'efficacité d'un traitement d'entretien par anti-TNF [infliximab, adalimumab, et certolizumab pegol] administrés à des patients atteints de MC qui avaient obtenu une rémission de la maladie avec le même médicament anti-TNF [165,166]. La probabilité de maintenir la rémission avec les anti-TNF versus placebo était de 1,78 [IC 95 % : 1,51–2,09], et respectivement 1,86 [IC à 95 % : 1,21–2,86] et 2,06 [IC 95 % : 1,59–2,82] pour l'infliximab et l'adalimumab.

Dans une analyse en réseau de la Cochrane [167], les odds ratios pour les EIG de l'adalimumab et de l'infliximab étaient respectivement de 1,01 (IC 95 % [0,64–1,59]) et 1,13 (IC 95 % [0,79–1,62]) soulignant la bonne tolérance des anti-TNF.

3.1.3.2. Le vedolizumab

Recommandation 3.6 Chez les patients atteints de maladie de Crohn qui ont obtenu une rémission avec du vedolizumab, la poursuite du traitement en entretien est recommandée (GRADE B).

Le vedolizumab en monothérapie, administré par voie IV à raison de 300 mg toutes les 8 semaines, s'est avéré supérieur au placebo pour le maintien de la rémission clinique chez les patients atteints d'une MC modérée à sévère ayant obtenu une rémission avec le vedolizumab [RR=1,81 ; IC 95 % : 1,26–2,59] [129]. Le vedolizumab a montré une incidence similaire d'EI par rapport au placebo jusqu'à la semaine 54 [RR : 1,21 ; IC à 95 % : 0,73–2,00].

3.1.3.3. L'ustekinumab

Recommandation 3.7 Chez les patients atteints de maladie de Crohn qui ont obtenu une rémission avec de l'ustekinumab, la poursuite du traitement en entretien est recommandée (GRADE B)

Un essai contrôlé randomisé a évalué l'efficacité de l'ustekinumab pour le maintien de la rémission de chez des patients atteints MC [168]. À 44 semaines, une rémission sans corticoïdes était observée chez 29,8 % des patients recevant le placebo contre 44,7 % des patients recevant l'ustekinumab (RR : 1,50 ; IC à 95 % : 1,12–2,02). Le RR d'EI n'était pas significativement différent entre les patients ayant reçu le placebo et ceux ayant reçu l'ustekinumab [15,0 % contre 11,0 % ; RR : 0,73 ; IC à 95 % : 0,43–1,25].

3.1.4. Durée du traitement d'entretien

Recommandation 3.8 Chez les patients atteints de MC en rémission clinique sous anti-TNF, les données sont actuellement insuffisantes pour recommander l'utilisation des dosages médicamenteux de façon proactive afin d'améliorer leur efficacité (GRADE B).

L'efficacité d'une adaptation des doses d'infliximab sur les taux sanguins de médicaments de façon proactive a été évalué dans deux essais contrôlés randomisés portant sur un total de 395 patients atteints de la MC [169,170]. Ces deux essais n'ont montré aucun avantage de cette stratégie par rapport à des modifications thérapeutiques uniquement sur les symptômes que ce soit pour la rémission clinique (62,6 % contre 54,9 % ; RR=1,14 ; IC 95 % : 0,89–1,47), la rémission clinique sans corticoïde (30,5 % contre 40,0 % ; RR=0,76 ; IC 95 % : 0,46–1,26), la rémission endoscopique (51,2 % vs 52,5 % ; RR=0,98 ; IC 95 % : 0,68–1,40), la rémission biologique (62,6 % vs 54,9 % ; RR=1,14 ; IC 95 % : 0,89–1,47), ou les EI graves (34,1 % vs 27,5 % ; RR=1,24 ; IC 95 % : 0,68–2,23).

Recommandation 3.9 La perte de réponse à un anti-TNF doit d'abord mener à une intensification thérapeutique soit par une augmentation de dose soit une réduction d'intervalle. Si l'optimisation est inefficace, il est recommandé de changer d'agent anti-TNF ou de classe thérapeutique. Lorsqu'elle est disponible, la mesure de la concentration sérique d'anti-TNF et des anticorps anti-médicament peut être utilisée pour guider la stratégie d'optimisation ou de changement de classe. (Grade C)

De nombreuses études ont montré une association positive entre la concentration sérique du médicament et divers résultats cliniques allant de la réponse clinique à la cicatrisation muqueuse. Sur la base de ces données d'observation, de récentes recommandations pour la pratique clinique et un avis d'experts internationaux ont soutenu l'utilisation d'une stratégie « réactive », tout en reconnaissant le très faible niveau de preuve [171,172] qui provient essentiellement d'études cas-témoins [173,174].

Recommandation 3.10 La poursuite des thiopurines chez les patients atteints de MC en rémission prolongée sous thiopurines est recommandée, le risque de rechute étant plus élevé lorsque le traitement est interrompu. Cependant, la décision de poursuivre le traitement doit être individualisée, les risques et bénéfices doivent être discutés avec le patient (Grade C)

Le risque de rechute à l'arrêt de l'azathioprine au cours de la MC en rémission prolongée a été évalué dans une méta-analyse ayant inclus 215 patients [175]. Les études compilées avaient une durée de suivi de 12 à 18 mois. Le risque relatif de rechute clinique était de 2,39 (IC 95 % : 1,38-4,13). Même si les différences n'étaient pas significatives en termes de tolérance, une évaluation régulière de la balance bénéfices / risques à long terme des thiopurines devrait être effectuée vu les données de tolérance à long terme des études en population.

Recommandation 3.11 Chez les patients atteints de MC en rémission prolongée sous infliximab et immunosuppresseurs, une monothérapie par infliximab est recommandée. (Grade B)

Un essai multicentrique contrôlé randomisé en ouvert a inclus 207 patients atteints de MC en rémission clinique sans corticoïdes depuis plus de 6 mois, sous combothérapie infliximab et immunosuppresseurs depuis au moins 8 mois [176]. Ces patients ont été randomisés pour poursuivre le même traitement, arrêter l'infliximab ou arrêter le traitement immunosuppresseur. Les taux de rechute à 2 ans étaient de 14 % (IC 95% 4-23) dans le groupe combothérapie, 36 % (IC 95% 24-47) dans le groupe arrêt de l'infliximab, et 10 % (IC 95% 2-18) dans le groupe arrêt des immunosuppresseurs (hazard ratio [HR] 3,45 [IC 95 % 1,56-7,69], $p=0,003$, pour l'arrêt de l'infliximab vs combothérapie, et 4,76 [1,92-11,11], $p=0,0004$, pour l'arrêt de l'infliximab vs arrêt des immunosuppresseurs).

Recommandation 3.12 Chez les patients atteints de MC en rémission prolongée sous adalimumab et immunosuppresseurs, une monothérapie par l'adalimumab est recommandée. (Grade C)

Sur la base d'une méta-analyse de neuf études [177], il n'existait pas de différence significative entre l'adalimumab en monothérapie ou en combothérapie pour le maintien de la rémission au cours de la MC [RR : 1,01 ; IC à 95 % : 0,91-1,13].

Recommandation 3.13 La décision de poursuivre le traitement anti-TNF doit être individualisée, les risques et bénéfices doivent être discutés avec le patient. (Grade B)

Une revue systématique et une méta-analyse ont inclus 23 études de cohortes observationnelles portant sur 920 patients atteints de MC rapportant un taux de rechute global de 44 % à l'arrêt des anti-TNF (IC à 95 % : 36-51 % ; intervalle de suivi : 6-125 mois) [178].

Recommandation 3.14 Avant d'envisager une désescalade thérapeutique ou l'arrêt d'un traitement d'entretien, il est nécessaire d'évaluer l'activité de la maladie à l'aide de la combinaison des marqueurs cliniques, biologiques et d'imagerie endoscopique et/ou radiologique, en mettant en balance les bénéfices et les inconvénients de l'arrêt du traitement. (Grade D)

Dans une méta-analyse de 18 études, l'arrêt d'une biothérapie après une période de rémission de la maladie était associé à un taux de rechute de 75 % à 5 ans [179]. D'après une autre méta-analyse de 2016, le taux de rechute un an après l'arrêt du traitement anti-TNF était plus faible en cas de rémission endoscopique (42 vs 26 %)[180].

4. Suivi des patients atteints de maladie de Crohn

4.1. Monitoring des patients avec symptômes cliniques

Recommandation 4.1 Toute suspicion de nouvelle poussée de la MC impose la réalisation d'une coproculture et d'une recherche d'infection à *Clostridioides difficile* (Grade B)

Dans une série de patients pédiatriques atteints de RCH suspects de poussée, 2 % des patients présentaient une infection à *Salmonella typhi* et 13 % à *C. difficile* [181]. Les patients atteints de MC avaient des taux d'infection à *C. difficile* comparativement plus faibles que les patients atteints de RCH [182].

En zones endémiques, des infections parasitaires sont rapportées chez environ 12% des patients atteints de RCH [183]. En cas de poussée au retour d'une zone endémique, un examen parasitologique des selles sur 3 jours ainsi qu'une sérologie anguillulose doivent être effectués.

Recommandations 4.2 La coloscopie est l'examen de référence pour évaluer l'activité de la MC colique symptomatique. Une imagerie en coupe est complémentaire pour évaluer le phénotype et l'extension, et peut être utilisée comme alternative pour évaluer l'activité de la maladie. (Grade C)

L'iléocoloscopie permet une visualisation directe de la muqueuse iléocolique, mais aussi une évaluation histologique et parfois une intervention thérapeutique. En tant que telle, elle constitue l'examen de référence pour les maladies coliques. Si l'évaluation de la localisation ou du phénotype de la maladie n'est pas nécessaire, la calprotectine fécale peut être utilisée pour évaluer l'activité de la maladie [184–189]. Il existe une corrélation élevée ($r > 0,8$) entre la calprotectine fécale et l'activité endoscopique [190,191].

L'entéro-IRM [192–197] avec évaluation colique, la vidéocapsule endoscopique [198–200] et l'échographie abdominale [201] peuvent également être envisagées pour évaluer l'étendue et le phénotype de la maladie comme alternative à l'évaluation endoscopique. Dans le cadre d'un essai multicentrique mené au Royaume-Uni, l'échographie abdominale présentait une sensibilité supérieure à celle de l'IRM pour la localisation maladie colique chez les patients nouvellement diagnostiqués (67 % contre 47 %, respectivement) [202].

Recommandations 4.3 Au cours de la MC du grêle symptomatique, l'activité de la maladie peut être examinée par entéro-IRM, échographie et/ou vidéocapsule endoscopique [Grade B].

L'entéro-IRM, l'échographie et la vidéocapsule sont des examens à la fois sensibles et spécifiques pour évaluer l'activité de la maladie au niveau de l'intestin grêle. Le choix de l'examen dépend de la disponibilité et de l'expertise locale.

Le scanner est un examen irradiant qui doit être réservé au contexte urgent. L'évaluation non invasive des

MICI symptomatiques repose aussi sur les biomarqueurs sanguins et fécaux ainsi que des paramètres nutritionnels. La calprotectine fécale est un marqueur plus sensible de l'activité de la maladie que l'hémoglobine, la CRP ou l'albumine [191,203]. Dans la maladie symptomatique, la calprotectine fécale peut être utilisée pour évaluer l'activité des maladies coliques et de l'intestin grêle [184–186,188,189]. Ces biomarqueurs ne permettent cependant pas de renseigner sur le phénotype ou la présence de complications.

4.2. Monitoring de la réponse thérapeutique

Recommandations 4.4 La réponse clinique et biologique doit être évaluée dans les 12 semaines suivant l'introduction d'un traitement. La réponse endoscopique ou transmurale doit être évaluée dans les 6 à 12 mois suivant le début du traitement [Grade D].

Concernant l'impact socio-professionnel de la MC (PRO1), l'amélioration des quatre points cliniques suivants fait partie des objectifs attendus dans les 4 à 6 mois suivant une adaptation thérapeutique : fatigue, qualité de vie, impact sur la vie professionnelle et sentiment de vie normale [204].

Au plan des symptômes digestifs le score PRO2 est le plus réalisé, calculé par la somme de la fréquence quotidienne pondérée des selles et les items de douleur abdominale (DA) du CDAI (absente, légère, modérée, intense). La réponse clinique, cible immédiate, doit être définie comme une diminution d'au moins 50 % des PRO2 (douleurs abdominales et fréquence des selles). La rémission clinique est une cible thérapeutique intermédiaire (c'est-à-dire à moyen terme) qui justifie d'envisager de changer de traitement si cet objectif n'a pas été atteint. Elle doit être définie par le score PRO2 (douleur abdominales légères à modérée et fréquence des selles ≤ 3) ou HBI < 5 . Ces objectifs symptomatiques doivent être atteints dans un délai différent selon la molécule employée ; dans les 2 à 4 mois pour les anti-TNF et l'ustekinumab et dans les 4 à 6 mois pour les thiopurines et le vedolizumab [205].

Recommandations 4.5 Une réévaluation endoscopique ou par imagerie en coupe doit être envisagée en cas de poussée, d'activité persistante ou de nouveaux symptômes, et avant tout changement de ligne de traitement [Grade D].

Recommandation 4.6 Les complications extra-murales de la MC (telles que les fistules et les abcès) doivent être surveillées par imagerie en coupe, notamment par échographie digestives et/ou IRM en combinaison avec les paramètres cliniques et biologiques [Grade B]. Un nombre croissant d'études suggèrent que la cicatrisation muqueuse peut modifier l'évolution naturelle de la MC en diminuant les taux de rechute, les taux d'hospitalisation et le risque de chirurgie [95,206–210].

La cicatrisation muqueuse était défini par l'absence d'ulcération en endoscopie par le consensus français de 2019[204]. Le récent consensus STRIDE, définissait une cicatrisation muqueuse comme un SES-CD < 3 points ou par l'absence d'ulcération [205]. Le consensus STRIDE considérait que temps requis pour atteindre une cicatrisation muqueuse dans la MC variait entre 17 et 24 semaines selon l'immunosuppresseur ou la biothérapie utilisée [205].

L'accès à l'intestin grêle en endoscopie étant plus difficile, la réponse au traitement doit être déterminée soit par échographie digestive, entéro-IRM ou vidéocapsule.
Le scanner n'a pas sa place dans la surveillance de la maladie de Crohn en raison de son caractère irradiant.

La sensibilité de l'imagerie en coupe telles que l'IRM, l'échographie pour identifier les complications extra-murales est élevée, comprise entre 84 % et 93 % avec une spécificité comprise entre 90 % et 93 %[211].

4.3. Monitoring des patients asymptomatiques

Recommandation 4.7 Chez les patients atteints de MC en rémission clinique et biologique, la surveillance vise à identifier rapidement une activité inflammatoire de la maladie [Grade D]. L'intervalle de surveillance doit être de 3 à 6 mois, en fonction de la durée de la rémission et du traitement en cours [Grade D]. La calprotectine fécale et la CRP permettent de détecter une rechute avant l'apparition des symptômes cliniques [Grade B].

Le paramètre de surveillance idéal est non invasif, simple à réaliser et facilement interprétable. Ce paramètre doit permettre de détecter une poussée imminente de la maladie (souvent indétectable par le seul signalement de symptômes) et d'optimiser le traitement de manière proactive (Tableau 1).

Tableau 1 : Marqueurs d'activité pour le suivi des patients avec une MC asymptomatique

	Validité (corrélation au gold standard)	Réactivité lors d'une poussée	Capacité discrimante	Facilité d'utilisation
Endoscopie	Gold standard	Gold standard	Gold standard	Faible. Nécessité d'une préparation colique et d'une anesthésie générale
Calprotectine fécale	Bonne	Bonne. Ascension rapide en cas de poussée, décroissance rapide en cas de réponse au traitement	Modéré. Risque de faux négatifs.	Élevée. Réticence possible des patients à récupérer leurs selles

CRP	Modérée	Modérée. Réponse tardive en cas de poussée	Modéré. Risque de faux positifs (en cas d'infection ou d'inflammation d'une autre origine) et de faux négatifs	Élevée. Résultats rapides mais nécessitant une prise de sang.
Vidéocapsule	Bonne	Bonne	Modéré. Risque de sur- interprétation de lésions muqueuses non significative	Modérée. Nécessité d'une préparation colique, généralement bien tolérée cependant.
Entéro-IRM	Modérée	Modérée. Réponse tardive en cas de poussée	Inconnu	Modérée. Nécessité d'une préparation préalable pour la mise en réplétion de l'intestin grêle.
Échographie digestive	Inconnu	Bonne	Inconnu	Élevée. Non invasive, disponible et bien tolérée.

4.3.1. Calprotectine fécale

Dans une étude publiée en 2016 portant sur le suivi trimestriel de la calprotectine fécale chez des patients atteints de RCH et de MC, l'élévation de la calprotectine était observée environ trois mois avant une poussée cliniquement perceptible[212]. Deux dosages de calprotectine élevés consécutivement étaient le meilleur facteur prédictif de rechute clinique.

Actuellement, il n'y a pas de consensus sur le seuil idéal de la calprotectine fécale. Le récent consensus STRIDE II considère un taux de calprotectine entre 100 et 250 µg/g comme une cible thérapeutique à moyen terme. Pour les patients en situation post-opératoire, un taux de calprotectine fécale cible est <100µg/g.

Lorsque la concentration de calprotectine fécale se situe dans la zone cible, une surveillance à trois mois est conseillée. Lorsque la concentration de calprotectine fécale est élevée, une adaptation thérapeutique ainsi qu'un contrôle de la calprotectine pour le mois suivant sont conseillés. En cas de valeur en zone grise, un nouveau dosage dans un intervalle d'un mois est conseillé avant de prendre une décision thérapeutique.

4.3.2. C-reactive protein (CRP)

L'obtention d'un taux de CRP inférieur à 5mg/L est un objectif du traitement à 3 mois [204]. La spécificité d'une CRP>5mg/L est élevée pour détecter une activité endoscopique de la MC [213]. Cependant, la sensibilité était très faible et un test négatif n'exclut pas la présence d'une poussée.

Recommandation 4.8 Les patients asymptomatiques présentant des paramètres biologiques anormaux peuvent présenter une poussée imminente de la maladie. Après avoir exclu une infection, et confirmé ce résultat sur un deuxième prélèvement biologique, il convient de procéder à une exploration endoscopique ou à une imagerie en coupe (ou les deux) (Grade D)

4.3.3. Vidéocapsule

Des niveaux élevés de calprotectine fécale avec une endoscopie conventionnelle normale devraient conduire à des explorations complémentaires, de l'intestin grêle en particulier[188].

A l'inverse, un résultat de calprotectine fécale normal chez un patient asymptomatique va contre la réalisation de nouvelles explorations de l'intestin grêle[188].

4.3.4. Entéro-IRM

L'entéro-IRM n'est pas une technique adaptée au diagnostic précoce d'une poussée de la MC car cet examen est peu performant pour la détection de lésions muqueuses superficielles.

4.3.5. Échographie digestive

L'essentiel du colon et de l'intestin grêle, à l'exception du rectum et du jéjunum proximal, peut être visualisé en échographie digestive. L'échographie digestive permet l'évaluation rapide de l'épaisseur pariétale et la visualisation directe de la vascularisation et de la motricité digestive[214–216]. Le rôle de cette technique dans le suivi des patients atteints de MC asymptomatique n'est pas encore totalement défini.

5. Prise en charge des complications de la maladie de Crohn (Sténose, Fistule)

5.1. Maladie de Crohn sténosante

5.1.1. Diagnostic des sténoses

5.1.1.1. Sténose de l'intestin grêle

Recommandation 5.1 La détection des sténoses de l'intestin grêle requiert un examen d'imagerie. Une imagerie en coupe est à privilégier pour évaluer l'extension et les rapports de la sténose. L'entéro-IRM et l'échographie permettent d'éviter l'irradiation aux rayons X. (Grade A)

Plusieurs études comparant la précision de l'échographie intestinale, l'entéro-IRM ou du scanner abdomino-pelvien à la chirurgie ou l'endoscopie dans la détection des sténoses, révèlent une sensibilité entre 79 % et 89 % et une spécificité de 90 % à 94 % [201,211,217,218]. Afin d'évaluer la longueur de la sténose et de faire une cartographie lésionnelle, une imagerie en coupe doit être privilégiée dans la prise en charge initiale.

5.1.1.2. Sténoses coliques

Recommandation 5.2 Devant toutes sténoses coliques, la réalisation de biopsies multiples et une surveillance endoscopique rapprochée est requise afin de ne pas méconnaître une néoplasie. (Grade C)

L'apparition d'une sténose colique chez un patient suivi pour une MC doit faire évoquer une néoplasie colique. Une étude du GETAID chez des patients ayant une MICI avec une sténose colique, révèle 3,5 % de dysplasie ou cancer colorectal sur les pièces opératoires de résections coliques. [219]

5.1.2. Traitement des sténoses

Recommandation 5.3 Les sténoses iléales symptomatiques doivent faire discuter un traitement médical, endoscopique ou chirurgical en prenant en compte des critères cliniques, et morphologiques. (Grade B)

En phase aiguë, lorsqu'elles se manifestent par des symptômes occlusifs, un traitement conservateur médical doit être envisagé en 1^{re} intention. Il comprend la mise au repos digestif et la décompression gastrique, ainsi que l'utilisation d'une corticothérapie intraveineuse. En cas d'échec du traitement médical ou de complication (perforation intestinale, péritonite), un traitement chirurgical par résection de grêle est requis. [6,220]

5.1.2.1. Traitement médical

Recommandation 5.4 Le choix d'un traitement médical des sténoses de l'intestin grêle repose sur des critères cliniques et morphologiques (Grade D). Le score de CREOLE peut être utilisé pour prédire la réussite du traitement par anti-TNF. Le traitement médical repose sur l'association d'un anti-TNF et d'un immunosuppresseur chez le patient naïf de biothérapie. (Grade B).

L'étude CREOLE a évalué la réponse à l'ADALIMUMAB de 97 patients ayant une maladie de Crohn avec atteinte iléale sténosante symptomatique. [221] L' Adalimumab a été efficace chez 64% des patients à la semaine 24. Un score élevé (>3) était associé à une meilleure probabilité de réponse au traitement médical.

5.1.2.2. Traitement chirurgical

Recommandation 5.5 La stricturoplastie est une alternative conservatrice à la résection segmentaire d'intestin grêle en cas de sténoses multiples de moins de 10 cm ou de nécessité de préserver une longueur d'intestin grêle sain suffisante. La présence de sténoses successives proches sur un même segment intestinal, indique une résection segmentaire. (Grade B)

La stricturoplastie constitue une alternative conservatrice à la résection intestinale et s'adresse aux patients ayant des sténoses grêliques fibreuses multiples, non accessible à l'endoscopie. Une méta-analyse portant sur 1 112 patients ayant eu des stricturoplasties, avant l'ère des biothérapies, a révélé un taux de récurrence à 5 ans de 28 % et une morbidité chirurgicale de 8 à 15% [222].

La stricturoplastie des sténoses coliques n'est pas recommandée.

5.1.2.3. Traitement endoscopique

Recommandation 5.6 la dilatation endoscopique hydraulique au ballonnet est une alternative au traitement chirurgical pour les sténoses courtes (<5 cm), accessibles en endoscopie. Elles permettent d'éviter ou de retarder une résection chirurgicale. (Grade C)

L'efficacité immédiate, la sécurité et le recours à la chirurgie à moyen terme ont été analysés dans une étude intéressant 1493 patients ayant eu des dilatations endoscopiques pneumatiques [223]. Les sténoses étaient iléales dans 98,6 % des cas et 62 % étaient anastomotiques. Malgré ces taux élevés de réussite initiale, 73,5 % des patients ont eu une nouvelle dilatation endoscopique dans les 24 mois, et 42,9 % ont eu recours à une résection chirurgicale.

5.2. Maladie de Crohn fistulisante (hors lésions ano-périnéales) et abcès

5.2.1. Diagnostic des formes fistulissantes/abcès

Recommandation 5.7 La détection des formes fistulissantes et pénétrantes de maladie de Crohn requiert un examen d'imagerie (échographie intestinale, entero-IRM ou scanner abdomino-pelvien). L'IRM est préférable à l'échographie pour les fistules ou abcès profonds (Grade B). Une revue systématique pour la détection des fistules intra-abdominales par scanner abdomino-pelvien, entero-IRM et échographie intestinale, des sensibilités entre 70 et 76 % et spécificités entre 95 et 97 %. Concernant la détection des abcès, l'échographie révèle un taux plus élevé de faux positifs [211].

5.2.2. Abcès intra-abdominaux : prise en charge initiale

Recommandation 5.8 Un abcès intra-abdominal compliquant une maladie de Crohn nécessite une antibiothérapie à large spectre et un drainage percutané radioguidé de l'abcès en cas de diamètre supérieur à 3 cm. Une chirurgie de résection segmentaire initiale doit être évitée. (Grade B)

La prise en charge initiale d'un abcès intra-abdominal dans le cadre d'une maladie de Crohn nécessite une antibiothérapie à large spectre et un drainage de la collection [224]. La durée du traitement proposée est de 2 semaines en cas de drainage effectif ou de 3 semaines en cas d'impossibilité de drainage (collection inaccessible ou <3 cm). Le drainage doit être systématiquement évoqué pour les

abcès de plus de 3 cm en préférant un drainage radioguidé percutané du fait de son efficacité et de la faible morbidité. Un drainage chirurgical sera évoqué en cas d'impossibilité de drainage radioguidé percutané, de mauvaise évolution ou de collection volumineuse [225–227].

Une imagerie de contrôle par entéroIRM sera réalisée à 3-4 semaines pour évaluer la réponse au traitement. En cas de persistance de la collection après 3-4 semaines, une prise en charge chirurgicale est préconisée [224].

Recommandation 5.9 Une évaluation nutritionnelle préopératoire doit être réalisée en vue d'une potentielle intervention chirurgicale. L'optimisation nutritionnelle préopératoire par nutrition entérale est recommandée. (Grade C)

La supplémentation nutritionnelle préopératoire a réduit les complications postopératoires (20 % contre 61,3 %, OR=0,26, intervalle de confiance à 95 % [IC] 0,07-0,99 ; p <0,001).[228].

5.2.3. Traitement des formes fistulisantes de la maladie de Crohn

Recommandation 5.10 Le choix du traitement médical ou chirurgical d'une maladie fistulissante doit prendre en compte la présence d'un abcès, la longueur de l'atteinte digestive, l'exposition thérapeutique antérieure et l'expertise locale. (Grade D)

Recommandation 5.11 En cas d'atteinte iléale longue (plus de 50 cm), en l'absence d'abcès, un traitement médical est préférable soit par anti-TNF en association avec un immunosuppresseur chez le patient naïf de biothérapie, soit par une seconde ligne thérapeutique en cas d'exposition préalable aux anti-TNFs (Grade C)

Recommandation 5.12 Un traitement chirurgical est recommandé en cas d'abcès persistant malgré une prise en charge initiale optimale et en cas d'abcès survenant chez un patient déjà traité par biothérapie et présentant une atteinte digestive limitée (moins de 50 cm). (Grade C)

Dans l'étude MICA, 72 % des patients traités par adalimumab suite à la prise en charge d'un abcès n'ont pas eu recours à la chirurgie ni présenté de récurrence d'abcès dans les 2 ans [224].

6. Prise en charge post-opératoire de la maladie de Crohn

6.1. Histoire naturelle de la maladie de Crohn après une chirurgie intestinale

Recommandations 6.1 Les facteurs de risque de recours à une première chirurgie dans la maladie de Crohn (résection intestinale) sont : le tabagisme actif (Grade A), un phénotype compliqué fistulisant ou sténosant (Grade A), la localisation iléale terminale (Grade B) ou jéjunale (Grade B), l'âge jeune au diagnostic (Grade B), et l'usage précoce des corticoïdes (Grade B).

Les études évaluant les facteurs de risque d'une première chirurgie sont très nombreuses, et identifient : l'atteinte L1 selon la classification de Montréal, le phénotype fistulisant, le phénotype sténosant, l'atteinte L4 selon Montréal, âge jeune au diagnostic (<14 ou <40 ans selon les études), le tabagisme actif, l'atteinte ano-périnéale, l'usage des corticoïdes dans les 3 mois du diagnostic. Les résultats sont contradictoires concernant le sexe masculin et l'usage d'azathioprine dans l'année suivant le diagnostic [229–233].

Recommandations 6.2 La résection iléo-caecale est l'intervention la plus fréquente. Elle ne permet pas d'obtenir la guérison de la maladie. Sans traitement, la récurrence post-opératoire endoscopique est quasi-systématique à long terme (> 85 à 90 %) et touche près de trois quarts des patients dans l'année qui suit la chirurgie. Sans traitement, le risque de rechute symptomatique (récurrence post-opératoire clinique) est d'environ 50 % à 5 ans.

Dans la plupart des études, la RPO endoscopique (définie par un score de Rutgeerts $\geq$ i2a, soit la présence de plus de 5 ulcérations aphtoïdes ou ulcérations anastomotiques) concernera près de 75 % des patients dès 6 mois après le rétablissement de continuité et plus de 90 % à long terme, alors que la RPO clinique surviendra chez environ 50% des patients à 5 ans. Une réintervention sera nécessaire chez environ 30% des patients à 10 ans [229–231,234,235].

6.2. Facteurs prédictifs de la récurrence post-opératoire

Recommandations 6.3 La récurrence post-opératoire endoscopique prédit fortement le risque de récurrence post-opératoire clinique.

Recommandations 6.4 Le tabagisme actif est le facteur de risque de récurrence post-opératoire le mieux identifié et le plus fort (Grade A).

Recommandations 6.5 Pour la pratique clinique, d'autres facteurs de risque de récurrence post-opératoire ont été mis en évidence avec des niveaux de preuve inférieurs au tabac: un antécédent de résection intestinale (Grade A), l'absence de traitement post-opératoire préventif (Grade A), le phénotype fistulisant (Grade B), une résection étendue de plus de 50 cm (Grade B), le nombre de biothérapies préalables à la chirurgie (Grade B); et en histologie : la présence d'un granulome sur la pièce opératoire, d'inflammation sur la marge opératoire, et la plexite myentérique (Grade B).

Recommandations 6.6 La présence de lésions anopérinéales justifie une prise en charge spécifique indépendamment de son impact sur le risque de RPO.

Plusieurs études ont confirmé que la récurrence postopératoire endoscopique précoce suivant la chirurgie (généralement définie par un score de Rutgeerts $\geq$ i2a) était fortement prédictive du risque de rechute clinique [86,236,237]. L'un des facteurs de risque le mieux étudié est le tabagisme, qui est fortement associé au risque de récurrence post-opératoire endoscopique, multiplie par 2 le risque de récurrence clinique à 5 ans, et par 2.5 le risque de nouvelle intervention chirurgicale dans les 10 ans [86,236–238].

Parmi les autres facteurs de risque identifiés, on retrouve pour la récurrence clinique et endoscopique, l'antécédent de résection [239–245] et le nombre de biothérapies reçus avant la chirurgie [239,240,242]. La présence d'un infiltrat inflammatoire des plexus myentériques ressort régulièrement comme facteur de risque de récurrence clinique ou endoscopique lorsqu'elle est étudiée, mais avec des définitions variées [244,246–248]. Une résection considérée comme « étendue » (>30 ou >50cm selon les études) est associée à une augmentation de la récurrence post-opératoire [239,242,247,249,250].

Une maladie de phénotype fistulisant apparaît généralement comme un facteur de risque de récurrence à la fois clinique, endoscopique et chirurgicale [242–244,247,251–254], bien qu'une large cohorte prospective multicentrique française ait retrouvé des résultats contradictoires[255].

6.3. Traitement préventif de la récurrence post-opératoire

Recommandations 6.7 L'arrêt du tabac doit être fortement encouragé pour prévenir la récurrence post-opératoire (Grade D)

Recommandations 6.8 Il n'existe pas de durée consensuelle au traitement de prévention de la récurrence postopératoire de la maladie de Crohn.(Grade D)

6.3.1. Aminosalicylés

Recommandations 6.9 La très faible efficacité de la mésalamine ne justifie pas son utilisation en prévention de la RPO.

Deux méta-analyses ont rassemblé l'ensemble de ces résultats, retrouvant une supériorité de la mésalamine ($\geq 3\text{g/j}$) contre placebo sur la RPO clinique mais pas endoscopique, rapportés respectivement avec un risque relatif de 0.93 [0.76-1.13] et 0.76 [0.62-0.94] par Doherty *et al* [256].

6.3.2. Corticoïdes

Recommandations 6.10 Les corticoïdes n'ont pas leur place pour prévenir la récurrence post-opératoire

Deux essais contrôlés randomisés ont étudié le Budésonide en prévention de la récurrence post-opératoire, tous deux négatifs [257,258].

6.3.3. Thiopurines

Recommandations 6.11 En raison d'une efficacité faible et de l'existence d'alternatives plus efficaces et mieux tolérées, les thiopurines ne sont pas recommandées pour prévenir la récurrence post-opératoire

L'analyse poolée de trois de essais randomisés contre placebo [259–261] retrouve une supériorité des thiopurines pour induire la rémission clinique à 1 an (RR 0.79 [0.67-0.92] avec une certitude modérée), sans supériorité sur la récurrence endoscopique à 1-3 ans (RR 0.85 [0.64-1.13]) [262].

6.3.4. Anti-TNF

Recommandations 6.12 Les anti-TNF (infliximab et adalimumab) ont une efficacité démontrée (grade A) pour prévenir la récurrence post-opératoire endoscopique, incluant les patients exposés aux anti-TNF avant la chirurgie. Il n'existe pas suffisamment d'argument pour utiliser le dosage sanguin des anti-TNF dans la stratégie de prévention de la RPO endoscopique (Grade B). Le vedolizumab a également démontré son efficacité pour prévenir la RPO endoscopique (Grade A). En raison du niveau de preuve modeste, l'ustekinumab pourrait être efficace pour prévenir la récurrence post-opératoire endoscopique. (Grade C)

L'efficacité des anti-TNF sur la prévention de la récurrence post-opératoire, à la fois clinique, endoscopique, radiologique, histologique et chirurgicale, a fait l'objet de très nombreuses études non interventionnelles et d'essais contrôlés randomisés. La supériorité contre placebo sur la prévention de la récurrence endoscopique est constante, et sur la récurrence clinique quasi-constante [263–266]. Dans les essais contrôlés randomisés, les anti-TNF ne sont pas optimisés ; les taux de récurrence endoscopique à 1

an sont autour de 10 % (0-30 %), les taux de récurrence clinique (généralement définie par la CDAI $\geq$ 200) inférieurs à 15 % (0-14 %).

L'efficacité des anti-TNF reste vraie chez les patients exposés à cette classe thérapeutique en pré-opératoire [267–272], cependant ce groupe de patients a fréquemment un taux de récurrence post-opératoire supérieur aux patients naïfs d'anti-TNF au moment de la chirurgie [239,242,263,273].

Un autre élément qui reste indéterminé est le meilleur moment pour initier le traitement prophylactique.

Une seule étude dédiée à cette question a été réalisée, par Axelrad et al. : 1037 patients ont été inclus dans cette étude rétrospective bicentrique, retrouvant davantage de récurrence endoscopique et radiologique chez les patients dont l'anti-TNF a été débuté 4 à 12 semaines après la chirurgie comparativement à un début avant 4 semaines. En effet, dans cette étude, un anti-TNF débuté de manière précoce prévenait la RPO endoscopique/radiologique (HR=0,61, [0,40-0,93]) [274].

6.3.5. Ustekinumab

L'efficacité de l'ustekinumab a fait l'objet d'une étude rétrospective multicentrique le comparant à l'azathioprine en prévention de la RPO endoscopique à 6 mois. Après propension, les auteurs rapportaient un taux de RPO endoscopique plus faible à 6 mois sous ustekinumab (28,0 % vs 54,5 %, $p=0,029$) [275].

6.3.6. Vedolizumab

Récemment, les résultats de l'essai PREPVIEW ont été présentés lors de congrès internationaux. Il s'agissait d'un essai contrôlé randomisé comparant le vedolizumab ($n=43$ patients) (sans schéma d'induction à 300 mg IV toutes les 8 semaines) au placebo ($n=37$). Le score de Rutgeerts à 6 mois était globalement plus faible chez les patients traités par vedolizumab ($p<0,0001$, critère de jugement principal). Le taux de RPO endoscopique (critère secondaire) était de 51,2 % vs 83,7 % sous vedolizumab et placebo, respectivement.[276]

6.3.7. Antibiotiques

Recommandations 6.13 Les antibiotiques imidazolés ont démontré leur efficacité en prévention de la récurrence post-opératoire. Du fait d'un effet non rémanent et d'une mauvaise tolérance au long cours, la place des antibiotiques imidazolés (métronidazole) ne sont pas recommandés. (Grade B)

Le métronidazole a été testé dans un unique essai contrôlé randomisé contre placebo, positif sur son critère de jugement principal (prévention de la récurrence endoscopique à 3 mois), avec également une efficacité sur la récurrence clinique à 1 an. Cependant, cette efficacité n'était pas maintenue à 2 ans d'une part, et le taux d'effets indésirables sous traitement est élevé d'autre part [277].

6.3.8. Autres traitements

Recommandations 6.14 Les probiotiques, la vitamine D ou la curcumine ne sont pas efficaces pour prévenir la RPO. (Grade B)

6.4. Diagnostic de la récurrence post-opératoire endoscopique

Les symptômes cliniques ne doivent pas guider les stratégies thérapeutiques en post-opératoire, leurs présences ne signant pas une récurrence muqueuse de la MC. La malabsorption des sels biliaires est fréquente (plus de 80 % des patients) et sera rapidement améliorée par un traitement d'épreuve par cholestyramine. La pullulation microbienne a été estimée à 30 % dans une étude utilisant le test respiratoire au lactulose ; elle est favorisée par la présence d'anses borgnes ou de sténoses. Son diagnostic peut être confirmé par un test respiratoire, cependant un traitement par métronidazole, ciprofloxacine peut être proposé si le diagnostic clinique est jugé probable [278,279].

L'iléo-coloscopie est l'examen de référence pour le diagnostic de la RPO endoscopique [6,278–282]. Du fait d'une meilleure acceptabilité et d'un impact économique potentiel, des moyens diagnostiques alternatifs ont été développés [279].

6.4.1. Iléo-coloscopie

Recommandations 6.15 L'iléo-coloscopie doit être systématiquement réalisée 6 à 12 mois après le rétablissement de la continuité digestive avec une évaluation du score de Rutgeerts pour rechercher une récurrence post-opératoire endoscopique (Grade A). La récurrence post-opératoire endoscopique est définie par un score de Rutgeerts $\geq$ i2 (Grade A).

Lors de la coloscopie réalisée à 6 mois, le score de Rutgeerts doit être systématiquement évalué. En effet, un score de Rutgeerts est fortement prédictif du risque de récurrence symptomatique [283]. L'essai POCER a démontré qu'une stratégie basée sur coloscopie systématique à 6 mois et l'intensification thérapeutique basée sur le score de Rutgeerts était supérieure à un suivi clinique [284]. La catégorie i2 regroupant des lésions différentes, certains auteurs ont proposés de différencier les lésions limitées à l'anastomose (i2a) des lésions de l'iléon ($>$ 5 érosions aphtoïdes dans l'iléon néo-terminal = i2b) [284–286]. Une méta-analyse comparant la RPO clinique et chirurgicale à 1, 3 et 5 ans selon le score i2a ou i2b ne retrouve pas de différence significative [287].

6.4.2. Calprotectine fécale

Recommandations 6.16 En cas d'impossibilité ou de refus de la coloscopie, la calprotectine fécale est une alternative pour évaluer la récurrence post-opératoire à 6 mois. (Grade C) Une mesure de la calprotectine fécale inférieure 100 μ g/g est corrélée à l'absence RPO endoscopique (Grade C)

Une méta-analyse a assemblé en 2015 les résultats rapportés dans les études rétrospectives, estimant la calprotectine capable de prédire la récurrence endoscopique avec une sensibilité de 82 % et une spécificité de 61 % et la récurrence clinique (sensibilité = 59 %, spécificité = 88 %) [288] En dépit des variations liées à la méthode de dosage, le seuil généralement retenu comme le plus performant dans le contexte post-opératoire est 100 μ g/g [261,289–291].

6.4.3. Échographie

Recommandations 6.17 L'entéro-IRM et l'échographie intestinale pourraient également permettre le diagnostic de récurrence post-opératoire, mais ne sont pas recommandées en l'absence de définition radiologique validée de la récurrence post-opératoire (Grade D).

Une méta-analyse estime que l'échographie peut diagnostiquer une récurrence endoscopique avec une sensibilité = 89 %, spécificité = 86 %, et une aire sous la courbe (AUC) = 0,93 [292].

6.4.4. Imagerie par résonance magnétique

Trois études ont évalué la pertinence de l'entéro-IRM [289,293,293], le score le plus souvent utilisé dans le post-opératoire étant le MR score. Sailer et al rapportent une capacité d'un MR ≥ 2 pour discriminer une récurrence endoscopique (définie ici par Rutgeerts ≥ 3) à 95,1 % ($\kappa=0,84$) [294]. La concordance entre le MR score et la récurrence endoscopique a une sensibilité = 97 %, une spécificité = 84 %, AUC = 0,98 [292]. A noter qu'un épaissement pariétal péri-anastomotique était observé chez des patients sans RPO (conséquence probable de la chirurgie).

6.4.5. Vidéo-capsule endoscopique

Recommandations 6.18 La vidéocapsule endoscopique pourrait être une alternative, même s'il n'existe pas de définition validée de la RPO avec cet examen (Grade D).

Deux études prospectives [295,296] et une rétrospective [297] trouvent une bonne corrélation entre la vidéo-capsule et l'endoscopie, une méta-analyse estimant la capacité de la capsule à prédire la récurrence endoscopique avec une sensibilité = 100 %, spécificité = 69 %, AUC = 0,94 [292]. La vidéocapsule a l'avantage de détecter des lésions suspendues, non visualisées par l'iléo-coloscopie [297].

6.4.6. Tomodensitométrie

Recommandations 6.19 Compte-tenu des alternatives et de son caractère irradiant, l'entéro-TDM ne doit pas être utilisé pour rechercher une RPO endoscopique (Grade D).

6.5. Traitement de la récurrence post-opératoire avérée

Recommandations 6.20 En l'absence de biothérapie reçue en prévention de la RPO endoscopique et en présence d'une RPO endoscopique avérée : les 5-ASA ne sont pas efficaces, ils ne sont pas indiqués (Grade A) ; l'azathioprine a une efficacité limitée (Grade B) ; les anti-TNFs semblent les traitements les plus efficaces (Grade B). L'association d'un immunosuppresseur à l'anti-TNF (combothérapie) doit être envisagée en cas d'exposition antérieure aux anti-TNF (Grade B). En cas d'exposition préalable à au moins deux anti-TNFs, l'utilisation de l'ustekinumab ou du vedolizumab est recommandée (Grade D)

Recommandations 6.21 Chez les patients traités par biothérapie en prévention de la RPO endoscopique et en présence d'une RPO endoscopique avérée, une intensification de la biothérapie semble la stratégie la plus pertinente (Grade D)

Si les études concernant la prévention de la RPO endoscopiques sont nombreuses, celles évaluant spécifiquement l'efficacité des traitements d'une RPO endoscopique avérée sont plus rares. Toutefois, si le traitement d'une RPO endoscopique non symptomatique semble spécifique, la prise en charge d'une RPO à la fois endoscopique et clinique est comparable à celle d'une maladie de Crohn luminale active non opérée.

6.6. Stratégie de prise en charge de la maladie de Crohn opérée

Recommandations 6.22 La stratégie de référence consiste à réaliser une coloscopie systématique 6 à 12 mois après le rétablissement de continuité et d'intensifier le traitement en cas de récurrence post-opératoire endoscopique avérée. (Grade A)

Recommandations 6.23 Un traitement prophylactique doit être débuté en prévention de la récurrence post-opératoire endoscopique chez les patients à risque dans les 2 à 4 semaines suivant le rétablissement de continuité. Les biothérapies semblent la meilleure option thérapeutique en prévention de la RPO endoscopique (Grade B). L'abstention thérapeutique est la stratégie recommandée en l'absence de facteurs de risque. (Grade B)

Recommandations 6.24 En dehors du patient qui a un tabagisme actif, la définition des patients à risque ou non n'est pas consensuelle. Les facteurs de récurrence post-opératoire suivants peuvent être considérés : patient tabagique ou présentant un à deux facteurs de risque parmi un antécédent de résection intestinale, un phénotype fistulisant, une résection étendue de plus de 50 cm, un nombre de biothérapies préalables à la chirurgie ≥ 2 et la présence de signes histologiques sur la section chirurgicale. (Grade C)

L'essai POCER a confirmé la supériorité d'une stratégie incluant coloscopie systématique à 6 mois post-opératoire (rétablissement de continuité) associée à une intensification thérapeutique en cas de RPO endoscopique avérée, définie par un score de Rutgeerts ≥ 2 . L'essai POCER a été réalisé en simple aveugle sur 184 patients, comparant la RPO endoscopique à 18 mois chez des patients suivis selon une stratégie d'adaptation thérapeutique basée sur l'endoscopie à 6 mois à d'autres patients suivis uniquement sur les symptômes. Dans l'essai POCER, à 18 mois, 49% des patients optimisés sur l'endoscopie à 6 mois, contre 67 % sur la clinique, présentaient une récurrence endoscopique ($p=0,03$). Réaliser une coloscopie systématique à 6 mois après le rétablissement de continuité et intensifier le traitement en cas de RPO endoscopique avérée, doit être considérée comme la stratégie de référence [284].

Si la stratégie à 6 mois post-opératoire est clairement définie, la meilleure façon de prendre en charge un patient opéré dans les semaines qui suivent le rétablissement de continuité est beaucoup moins consensuel. Les biothérapies sont les traitements les plus efficaces pour prévenir la RPO endoscopique et leur efficacité est supérieure si l'introduction est dans le post-opératoire immédiat.

Cependant la performance des facteurs de risque pour prédire la RPO reste insuffisante.

A ce jour, aucun essai contrôlé randomisé de stratégie n'a permis de répondre à la question. Dans une étude rétrospective multicentrique, Joustra *et al.* ont observé une diminution du risque de RPO endoscopique à 1 an sous traitement prophylactique chez les patients à haut risque (≥ 1 facteur de risque parmi tabagisme actif, phénotype fistulisant, antécédent de résection, atteinte ano-périnéale ou granulomes sur la pièce opératoire). Les auteurs identifient un sous-groupe semblant particulièrement bénéficier d'un traitement prophylactique : chez les 31 patients avec 3 facteurs de risque, le taux de récurrence clinique à 3 ans était de 28.6% en cas de traitement prophylactique, contre 62.5% en cas de traitement adapté à l'endoscopie [298].

Références

- 1 Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380:1590–605. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9
- 2 Kaplan GG, Jess T. The Changing Landscape of Inflammatory Bowel Disease: East Meets West. *Gastroenterology*. 2016;150:24–6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.11.029
- 3 Kalla R, Ventham NT, Satsangi J, *et al*. Crohn's disease. *BMJ*. 2014;349:g6670. doi: 10.1136/bmj.g6670
- 4 de Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:13–27. doi: 10.1038/nrgastro.2015.186
- 5 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448:427–34. doi: 10.1038/nature06005
- 6 Gomollón F, Dignass A, Annese 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. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168
- 7 Best WR, Bectel JM, Singleton JW, *et al*. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70:439–44.
- 8 Best WR, Bectel JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology*. 1979;77:843–6.
- 9 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. doi: 10.1155/2005/269076
- 10 Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, *et al*. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749–53. doi: 10.1136/gut.2005.082909
- 11 Cosnes J, Cattan S, Blain A, *et al*. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:244–50. doi: 10.1097/00054725-200207000-00002
- 12 Louis E, Collard A, Oger AF, *et al*. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001;49:777–82. doi: 10.1136/gut.49.6.777
- 13 Myrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, *et al*. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:348-354.e17. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.001
- 14 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. doi: 10.1038/ncpgasthep0359
- 15 Lozoya Angulo ME, de Las Heras Gómez I, Martínez Villanueva M, *et al*. Faecal calprotectin, an useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40:125–31. doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.04.009
- 16 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. doi: 10.1097/01.mib.0000187980.08686.18
- 17 Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126:1518–32. doi: 10.1053/j.gastro.2004.02.072
- 18 Charpentier C, Salleron J, Savoye G, *et al*. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut*. 2014;63:423–32. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303864

- 19 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. doi: 10.1097/00042737-199704000-00007
- 20 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. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213
- 21 Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*. 1975;68:627–35.
- 22 Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, *et al*. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122:875–80. doi: 10.1053/gast.2002.32362
- 23 Burgmann T, Clara I, Graff L, *et al*. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:614–20. doi: 10.1016/j.cgh.2006.03.003
- 24 Pimentel M, Chang M, Chow EJ, *et al*. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3458–62. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03361.x
- 25 Makowiec F, Jehle EC, Becker HD, *et al*. Perianal abscess in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:443–50. doi: 10.1007/BF02258390
- 26 Regueiro M. The role of endoscopy in the evaluation of fistulizing Crohn's disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002;12:621–33. doi: 10.1016/s1052-5157(02)00013-2
- 27 Adler SN, Yoav M, Eitan S, *et al*. Does capsule endoscopy have an added value in patients with perianal disease and a negative work up for Crohn's disease? *World J Gastrointest Endosc*. 2012;4:185–8. doi: 10.4253/wjge.v4.i5.185
- 28 Menees SB, Powell C, Kurlander J, *et al*. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:444–54. doi: 10.1038/ajg.2015.6
- 29 Mylonaki M, Langmead L, Pantos A, *et al*. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:775–8. doi: 10.1097/01.meg.0000131040.38607.09
- 30 Pizzi LT, Weston CM, Goldfarb NI, *et al*. Impact of chronic conditions on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:47–52. doi: 10.1097/01.mib.0000191670.04605.e7
- 31 Wells CW, Lewis S, Barton JR, *et al*. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:123–30. doi: 10.1097/01.MIB.0000196646.64615.db
- 32 Archived: Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. <https://www.who.int/publications/m/item/iron-children-6to23--archived-iron-deficiency-anaemia-assessment-prevention-and-control> (accessed 26 January 2024)
- 33 Testa A, Rispo A, Romano M, *et al*. The burden of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis*. 2016;48:267–70. doi: 10.1016/j.dld.2015.10.012
- 34 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. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009
- 35 Zhang M, Gao X, Chen Y, *et al*. Body Mass Index Is a Marker of Nutrition Preparation Sufficiency Before Surgery for Crohn's Disease From the Perspective of Intra- Abdominal Septic Complications: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:1. doi: 10.1097/MD.0000000000001455

- 36 Goh J, O'Morain CA. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:307–20. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01482.x
- 37 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. doi: 10.1016/j.crohns.2013.09.016
- 38 Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, *et al.* The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 1984;30:167–72. doi: 10.1016/s0016-5107(84)72358-3
- 39 Annese V, Beaugerie L, Egan L, *et al.* European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis.* 2015;9:945–65. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv141
- 40 Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut.* 1989;30:983–9. doi: 10.1136/gut.30.7.983
- 41 Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL, *et al.* Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2004;53 Suppl 5:V1-16. doi: 10.1136/gut.2004.043372
- 42 Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, *et al.* Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci.* 2012;57:1618–23. doi: 10.1007/s10620-012-2072-0
- 43 Casella G, D'Incà R, Oliva L, *et al.* Prevalence of celiac disease in inflammatory bowel diseases: An IG-IBD multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2010;42:175–8. doi: 10.1016/j.dld.2009.08.005
- 44 Rutgeerts P, Onette E, Vantrappen G, *et al.* Crohn's disease of the stomach and duodenum: A clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies. *Endoscopy.* 1980;12:288–94. doi: 10.1055/s-2007-1021762
- 45 Albert JG, Martiny F, Krummenerl A, *et al.* Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut.* 2005;54:1721–7. doi: 10.1136/gut.2005.069427
- 46 Voderholzer WA, Beinhoelzl J, Rogalla P, *et al.* Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut.* 2005;54:369–73. doi: 10.1136/gut.2004.040055
- 47 Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, *et al.* A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology.* 2002;123:999–1005. doi: 10.1053/gast.2002.35988
- 48 Chong AKH, Taylor A, Miller A, *et al.* Capsule endoscopy vs. push enteroscopy and enteroclysis in suspected small-bowel Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:255–61. doi: 10.1016/s0016-5107(04)02571-4
- 49 Mow WS, Lo SK, Targan SR, *et al.* Initial experience with wireless capsule enteroscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:31–40. doi: 10.1016/s1542-3565(03)00289-1
- 50 Eliakim R, Suissa A, Yassin K, *et al.* Wireless capsule video endoscopy compared to barium follow-through and computerised tomography in patients with suspected Crohn's disease--final report. *Dig Liver Dis.* 2004;36:519–22. doi: 10.1016/j.dld.2004.03.011
- 51 Fireman Z, Mahajna E, Broide E, *et al.* Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy. *Gut.* 2003;52:390–2. doi: 10.1136/gut.52.3.390
- 52 Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, *et al.* A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:954–64. doi: 10.1111/j.1572-

0241.2006.00506.x

53 Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, *et al.* Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:55–9. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00603-2

54 Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, *et al.* A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology.* 2005;128:1172–8. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.020

55 Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, *et al.* Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1040–5. doi: 10.1016/j.cgh.2007.04.031

56 Postgate AJ, Burling D, Gupta A, *et al.* Safety, reliability and limitations of the given patency capsule in patients at risk of capsule retention: a 3-year technical review. *Dig Dis Sci.* 2008;53:2732–8. doi: 10.1007/s10620-008-0210-5

57 Liao Z, Gao R, Xu C, *et al.* Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:280–6. doi: 10.1016/j.gie.2009.09.031

58 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. doi: 10.1136/jcp.55.12.955

59 Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, *et al.* Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy.* 2003;35:1004–8. doi: 10.1055/s-2003-44593

60 Tanaka M, Riddell RH, Saito H, *et al.* Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34:55–67. doi: 10.1080/00365529950172844

61 Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, *et al.* Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol.* 1997;50:93–105. doi: 10.1136/jcp.50.2.93

62 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. doi: 10.3109/00365529409094843

63 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. doi: 10.1136/gut.32.12.1514

64 Theodossi A, Spiegelhalter DJ, Jass J, *et al.* Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1994;35:961–8. doi: 10.1136/gut.35.7.961

65 Surawicz CM. Serial sectioning of a portion of a rectal biopsy detects more focal abnormalities: a prospective study of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1982;27:434–6. doi: 10.1007/BF01295652

66 Geboes K, Ectors N, D'Haens G, *et al.* Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol.* 1998;93:201–6. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00201.x

67 Bernades P, Hecketsweiler P, Benozio M, *et al.* [Proposal of a system of criteria for the diagnosis of cryptogenetic inflammatory enterocolitis (Crohn's disease and hemorrhagic rectocolitis). A cooperative study by the Cryptogenic Enterocolitis Study Group]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1978;2:1047–54.

68 Shapiro JL, Goldblum JR, Petras RE. A clinicopathologic study of 42 patients with

- granulomatous gastritis. Is there really an “idiopathic” granulomatous gastritis? *Am J Surg Pathol.* 1996;20:462–70. doi: 10.1097/00000478-199604000-00009
- 69 Oberhuber G, Püspök A, Oesterreicher C, *et al.* Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn’s disease. *Gastroenterology.* 1997;112:698–706. doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9041230
- 70 Wright CL, Riddell RH. Histology of the stomach and duodenum in Crohn’s disease. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:383–90. doi: 10.1097/00000478-199804000-00001
- 71 Parente F, Cucino C, Bollani S, *et al.* Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel diseases: prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:705–11. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01851.x
- 72 Levine DS, Reid BJ. Endoscopic biopsy technique for acquiring larger mucosal samples. *Gastrointest Endosc.* 1991;37:332–7. doi: 10.1016/s0016-5107(91)70726-8
- 73 Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, *et al.* Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis.* 2013;7:556–85. doi: 10.1016/j.crohns.2013.02.020
- 74 Wold PB, Fletcher JG, Johnson CD, *et al.* Assessment of small bowel Crohn disease: noninvasive peroral CT enterography compared with other imaging methods and endoscopy--feasibility study. *Radiology.* 2003;229:275–81. doi: 10.1148/radiol.2291020877
- 75 Gourtsoyiannis NC, Grammatikakis J, Papamastorakis G, *et al.* Imaging of small intestinal Crohn’s disease: comparison between MR enteroclysis and conventional enteroclysis. *Eur Radiol.* 2006;16:1915–25. doi: 10.1007/s00330-006-0248-8
- 76 Spalinger J, Patriquin H, Miron MC, *et al.* Doppler US in patients with crohn disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity. *Radiology.* 2000;217:787–91. doi: 10.1148/radiology.217.3.r00dc19787
- 77 Masselli G, Casciani E, Poletti E, *et al.* Assessment of Crohn’s disease in the small bowel: Prospective comparison of magnetic resonance enteroclysis with conventional enteroclysis. *Eur Radiol.* 2006;16:2817–27. doi: 10.1007/s00330-006-0338-7
- 78 Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, *et al.* Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology.* 2008;247:64–79. doi: 10.1148/radiol.2471070611
- 79 Di Mizio R, Maconi G, Romano S, *et al.* Small bowel Crohn disease: sonographic features. *Abdom Imaging.* 2004;29:23–35. doi: 10.1007/s00261-003-0087-x
- 80 Nancey S, Fumery M, Faure M, *et al.* Use of imaging modalities for decision-making in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2023;16:17562848231151293. doi: 10.1177/17562848231151293
- 81 D’Inca R, Caccaro R. Measuring disease activity in Crohn’s disease: what is currently available to the clinician. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;7:151–61. doi: 10.2147/CEG.S41413
- 82 Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn’s disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol.* 1995;20:27–32.
- 83 Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn’s-disease activity. *Lancet.* 1980;1:514. doi: 10.1016/s0140-6736(80)92767-1
- 84 De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, *et al.* Mucosal healing in Crohn’s disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:429–44. doi: 10.1002/ibd.22977
- 85 Åpérno M, D’Haens G, Van Assche G, *et al.* Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn’s disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:505–12. doi: 10.1016/s0016-5107(04)01878-4
- 86 Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, *et al.* Predictability of the postoperative course of Crohn’s disease. *Gastroenterology.* 1990;99:956–63. doi: 10.1016/0016-5085(90)90613-6
- 87 Niv Y, Ilani S, Levi Z, *et al.* Validation of the Capsule Endoscopy Crohn’s Disease

- Activity Index (CECDAI or Niv score): a multicenter prospective study. *Endoscopy*. 2012;44:21–6. doi: 10.1055/s-0031-1291385
- 88 Gralnek IM, Defranchis R, Seidman E, *et al.* Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:146–54. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03556.x
- 89 Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, *et al.* Imaging indexes of activity and severity for Crohn's disease: current status and future trends. *Abdom Imaging*. 2012;37:958–66. doi: 10.1007/s00261-011-9820-z
- 90 Coimbra AJF, Rimola J, O'Byrne S, *et al.* Magnetic resonance enterography is feasible and reliable in multicenter clinical trials in patients with Crohn's disease, and may help select subjects with active inflammation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:61–72. doi: 10.1111/apt.13453
- 91 Ordás I, Rimola J, Rodríguez S, *et al.* Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146:374–382.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.055
- 92 Buisson A, Joubert A, Montoriol P-F, *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detecting and assessing ileal inflammation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:537–45. doi: 10.1111/apt.12201
- 93 Sævik F, Eriksen R, Eide GE, *et al.* Development and Validation of a Simple Ultrasound Activity Score for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15:115–24. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa112
- 94 Wang L, Xu C, Zhang Y, *et al.* External validation and comparison of simple ultrasound activity score and international bowel ultrasound segmental activity score for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2023;58:883–9. doi: 10.1080/00365521.2023.2181038
- 95 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, *et al.* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383–95. doi: 10.1056/NEJMoa0904492
- 96 Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, *et al.* AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2021;160:2496–508. doi: 10.1053/j.gastro.2021.04.022
- 97 Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, *et al.* ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:481–517. doi: 10.1038/ajg.2018.27
- 98 Lim W-C, Wang Y, MacDonald JK, *et al.* Aminosaliculates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD008870. doi: 10.1002/14651858.CD008870.pub2
- 99 Ford AC, Kane SV, Khan KJ, *et al.* Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:617–29. doi: 10.1038/ajg.2011.71
- 100 Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:379–88. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00122-3
- 101 Moja L, Danese S, Fiorino G, *et al.* Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1055–65. doi: 10.1111/apt.13190
- 102 Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK, *et al.* Antibiotics for induction and maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2:CD012730. doi: 10.1002/14651858.CD012730.pub2
- 103 Limketkai BN, Akobeng AK, Gordon M, *et al.* Probiotics for induction of remission in

- Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7:CD006634. doi: 10.1002/14651858.CD006634.pub3
- 104 Malchow H, Ewe K, Brandes JW, *et al.* European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1984;86:249–66.
- 105 Summers RW, Switz DM, Sessions JT, *et al.* National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1979;77:847–69.
- 106 Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, *et al.* Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2008:CD006792. doi: 10.1002/14651858.CD006792.pub2
- 107 Singleton JW, Law DH, Kelley ML, *et al.* National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology.* 1979;77:870–82.
- 108 Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, *et al.* Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD000301. doi: 10.1002/14651858.CD000301
- 109 Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, *et al.* Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015:CD000296. doi: 10.1002/14651858.CD000296.pub4
- 110 Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A, *et al.* Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8:609–15. doi: 10.1111/j.1365-2036.1994.tb00338.x
- 111 Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, *et al.* Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:744–53. doi: 10.1016/j.cgh.2006.03.010
- 112 Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F, *et al.* Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:281–9. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00707.x
- 113 Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, *et al.* Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:795–806. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03431.x
- 114 Narula N, Dhillon A, Zhang D, *et al.* Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4:CD000542. doi: 10.1002/14651858.CD000542.pub3
- 115 Comeche JM, Gutierrez-Hervás A, Tuells J, *et al.* Predefined Diets in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;13:52. doi: 10.3390/nu13010052
- 116 Limketkai BN, Iheozor-Ejiofor Z, Gjuladin-Hellon T, *et al.* Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2:CD012839. doi: 10.1002/14651858.CD012839.pub2
- 117 Candy S, Wright J, Gerber M, *et al.* A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut.* 1995;37:674–8. doi: 10.1136/gut.37.5.674
- 118 Feagan BG, McDonald JWD, Panaccione R, *et al.* Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2014;146:681–688.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.024
- 119 McDonald JWD, Wang Y, Tsoulis DJ, *et al.* Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014:CD003459. doi: 10.1002/14651858.CD003459.pub4
- 120 Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, *et al.* A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337:1029–35. doi: 10.1056/NEJM199710093371502

- 121 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, *et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541–9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08512-4
- 122 Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, *et al.* Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52–65. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.041
- 123 Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, *et al.* Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*. 2012;142:1102–1111.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.01.035
- 124 Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, *et al.* Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323–33; quiz 591. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.030
- 125 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. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30012-3
- 126 Vermeire S, Noman M, Van Assche G, *et al.* Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56:1226–31. doi: 10.1136/gut.2006.099978
- 127 Chanchlani N, Lin S, Auth MK, *et al.* Implications for sequencing of biologic therapy and choice of second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease: results from the IMmunogenicity to Second Anti-TNF therapy (IMSAT) therapeutic drug monitoring study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56:1250–63. doi: 10.1111/apt.17170
- 128 MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, *et al.* Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD007572. doi: 10.1002/14651858.CD007572.pub3
- 129 Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, *et al.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711–21. doi: 10.1056/NEJMoa1215739
- 130 Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, *et al.* Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1370–7. doi: 10.1016/j.cgh.2008.06.007
- 131 Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, *et al.* Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147:618–627.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.008
- 132 Torres J, Bonovas S, Doherty G, *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14:4–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180
- 133 D'Haens G, Panaccione R, Baert F, *et al.* Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet*. 2022;399:2015–30. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00467-6
- 134 Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV, *et al.* Efficacy and Safety of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020;158:2123–2138.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.047
- 135 Loftus EV, Panés J, Lacerda AP, *et al.* Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388:1966–80. doi: 10.1056/NEJMoa2212728
- 136 Su C, Lichtenstein GR, Krok K, *et al.* A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:1257–69. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.024
- 137 Miehsler W, Püspök A, Oberhuber T, *et al.* Impact of different therapeutic regimens

- on the outcome of patients with Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:99–105. doi: 10.1097/00054725-200105000-00004
- 138 Tremaine WJ. Gastroduodenal Crohn's disease: medical management. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9:127–8; discussion 131. doi: 10.1097/00054725-200303000-00008
- 139 Vale Rodrigues R, Sladek M, Katsanos K, *et al.* Diagnosis and Outcome of Oesophageal Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2020;14:624–9. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijz201
- 140 Lu TX, Dapas M, Lin E, *et al.* The influence of proton pump inhibitor therapy on the outcome of infliximab therapy in inflammatory bowel disease: a patient-level meta-analysis of randomised controlled studies. *Gut.* 2021;70:2076–84. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321609
- 141 Sands BE, Irving PM, Hoops T, *et al.* Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet.* 2022;399:2200–11. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00688-2
- 142 Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O, *et al.* Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51:831–42. doi: 10.1111/apt.15685
- 143 Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, *et al.* Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:785–92. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30248-0
- 144 Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, *et al.* Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2023;72:264–74. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328052
- 145 Mattoo VY, Basnayake C, Connell WR, *et al.* Systematic review: efficacy of escalated maintenance anti-tumour necrosis factor therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54:249–66. doi: 10.1111/apt.16479
- 146 Srinivasan A, Vasudevan A, McFarlane A, *et al.* Anti-TNF Re-induction Is as Effective, Simpler, and Cheaper Compared With Dose Interval Shortening for Secondary Loss of Response in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12:280–8. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijx144
- 147 Bouguen G, Laharie D, Nancey S, *et al.* Efficacy and safety of adalimumab 80 mg weekly in luminal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1047–53. doi: 10.1097/MIB.0000000000000359
- 148 Yang H, Li B, Guo Q, *et al.* Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of ustekinumab dose escalation in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55:764–77. doi: 10.1111/apt.16802
- 149 Meserve J, Ma C, Dulai PS, *et al.* Effectiveness of Reinduction and/or Dose Escalation of Ustekinumab in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20:2728–2740.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2021.10.002
- 150 Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, *et al.* Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:838–846.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.06.026
- 151 Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, *et al.* Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD003715. doi: 10.1002/14651858.CD003715.pub3
- 152 Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, *et al.* Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015:CD000067. doi: 10.1002/14651858.CD000067.pub3
- 153 Lémann M, Mary J-Y, Colombel J-F, *et al.* A randomized, double-blind, controlled

- withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*. 2005;128:1812–8. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.031
- 154 O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, *et al*. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet*. 1978;2:955–7. doi: 10.1016/s0140-6736(78)92524-2
- 155 Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, *et al*. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013;145:766–774.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.009
- 156 Bourrier A, Carrat F, Colombel J-F, *et al*. Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:252–61. doi: 10.1111/apt.13466
- 157 Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, *et al*. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:265–273.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2013.03.034
- 158 O'Connor A, Qasim A, O'Moráin CA. The long-term risk of continuous immunosuppression using thioguanides in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2010;1:7–16. doi: 10.1177/2040622310368736
- 159 Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, *et al*. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374:1617–25. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61302-7
- 160 Dayharsh GA, Loftus EV, Sandborn WJ, *et al*. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology*. 2002;122:72–7. doi: 10.1053/gast.2002.30328
- 161 Farrell RJ, Ang Y, Kileen P, *et al*. Increased incidence of non-Hodgkin's lymphoma in inflammatory bowel disease patients on immunosuppressive therapy but overall risk is low. *Gut*. 2000;47:514–9. doi: 10.1136/gut.47.4.514
- 162 Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, *et al*. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:847–858.e4; quiz e48–50. doi: 10.1016/j.cgh.2014.05.015
- 163 Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, *et al*. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2013;145:758–765.e2; quiz e14–15. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.048
- 164 Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, *et al*. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 1995;332:292–7. doi: 10.1056/NEJM199502023320503
- 165 Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, *et al*. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1349–62. doi: 10.1111/apt.12749
- 166 Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, *et al*. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:1291–302. doi: 10.1111/apt.14030
- 167 Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, *et al*. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:394–409. doi: 10.1111/apt.14852
- 168 Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, *et al*. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1946–60. doi: 10.1056/NEJMoa1602773

- 169 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;154:1343-1351.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.004
- 170 Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, *et al.* Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148:1320-1329.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.031
- 171 Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, *et al.* American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;153:827-34. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.032
- 172 Mitrev N, Leong RW. Therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor- α agents in inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16:303-17. doi: 10.1080/14740338.2017.1269169
- 173 Kelly OB, Donnell SO, Stempak JM, *et al.* Therapeutic Drug Monitoring to Guide Infliximab Dose Adjustment is Associated with Better Endoscopic Outcomes than Clinical Decision Making Alone in Active Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1202-9. doi: 10.1097/MIB.0000000000001126
- 174 Guidi L, Pugliese D, Panici Tonucci T, *et al.* Therapeutic Drug Monitoring is More Cost-Effective than a Clinically Based Approach in the Management of Loss of Response to Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: An Observational Multicentre Study. *J Crohns Colitis*. 2018;12:1079-88. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy076
- 175 Boyapati RK, Torres J, Palmela C, *et al.* Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD012540. doi: 10.1002/14651858.CD012540.pub2
- 176 Louis E, Resche-Rigon M, Laharie D, *et al.* Withdrawal of infliximab or concomitant immunosuppressant therapy in patients with Crohn's disease on combination therapy (SPARE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:215-27. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00385-5
- 177 Chalhoub JM, Rimmani HH, Gumaste VV, *et al.* Systematic Review and Meta-analysis: Adalimumab Monotherapy Versus Combination Therapy with Immunomodulators for Induction and Maintenance of Remission and Response in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1316-27. doi: 10.1097/MIB.0000000000001203
- 178 Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:391-405. doi: 10.1111/apt.13276
- 179 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. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.055
- 180 Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:632-47. doi: 10.1038/ajg.2016.54
- 181 Ihekweazu FD, Ajjarapu A, Kellermayer R. Diagnostic Yield of Routine Enteropathogenic Stool Tests in Pediatric Ulcerative Colitis. *Ann Clin Lab Sci*. 2015;45:639-42.
- 182 Roy A, Lichtiger S. Clostridium difficile Infection: A Rarity in Patients Receiving Chronic Antibiotic Treatment for Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:648-53. doi: 10.1097/MIB.0000000000000641
- 183 Banerjee D, Deb R, Dar L, *et al.* High frequency of parasitic and viral stool pathogens in patients with active ulcerative colitis: report from a tropical country. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:325-31. doi: 10.1080/00365520802556809

- 184 Jensen MD, Kjeldsen J, Nathan T. Fecal calprotectin is equally sensitive in Crohn's disease affecting the small bowel and colon. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:694–700. doi: 10.3109/00365521.2011.560680
- 185 Arai T, Takeuchi K, Miyamura M, *et al*. Level of Fecal Calprotectin Correlates With Severity of Small Bowel Crohn's Disease, Measured by Balloon-assisted Enteroscopy and Computed Tomography Enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:56–62. doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.015
- 186 Egea Valenzuela J, Pereñíguez López A, Pérez Fernández V, *et al*. Fecal calprotectin and C-reactive protein are associated with positive findings in capsule endoscopy in suspected small bowel Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108:394–400. doi: 10.17235/reed.2016.4318/2016
- 187 Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, *et al*. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut*. 2005;54:364–8. doi: 10.1136/gut.2004.043406
- 188 Bar-Gil Shitrit A, Koslowsky B, Livovsky DM, *et al*. A prospective study of fecal calprotectin and lactoferrin as predictors of small bowel Crohn's disease in patients undergoing capsule endoscopy. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:328–33. doi: 10.1080/00365521.2016.1253769
- 189 Kopylov U, Yung DE, Engel T, *et al*. Fecal calprotectin for the prediction of small-bowel Crohn's disease by capsule endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:1137–44. doi: 10.1097/MEG.0000000000000692
- 190 Moniuszko A, Głuszek S, Rydzewska G. Rapid fecal calprotectin test for prediction of mucosal inflammation in ulcerative colitis and Crohn disease: a prospective cohort study. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127:312–8. doi: 10.20452/pamw.4009
- 191 Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, *et al*. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:162–9. doi: 10.1038/ajg.2009.545
- 192 Narin B, Ajaj W, Göhde S, *et al*. Combined small and large bowel MR imaging in patients with Crohn's disease: a feasibility study. *Eur Radiol*. 2004;14:1535–42. doi: 10.1007/s00330-004-2364-7
- 193 Grand DJ, Kampalath V, Harris A, *et al*. MR enterography correlates highly with colonoscopy and histology for both distal ileal and colonic Crohn's disease in 310 patients. *Eur J Radiol*. 2012;81:e763–769. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.02.011
- 194 Narin B, Sungurlu F, Balci A, *et al*. Comparison of MR enteroclysis with colonoscopy in Crohn's disease--first locust bean gum study from Turkey. *Saudi J Gastroenterol*. 2009;15:253–7. doi: 10.4103/1319-3767.56104
- 195 Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, *et al*. Colonic Crohn's disease: value of magnetic resonance colonography for detection and quantification of disease activity. *Abdom Imaging*. 2010;35:422–7. doi: 10.1007/s00261-009-9545-4
- 196 Röttgen R, Herzog H, Lopez-Häninnen E, *et al*. Bowel wall enhancement in magnetic resonance colonography for assessing activity in Crohn's disease. *Clin Imaging*. 2006;30:27–31. doi: 10.1016/j.clinimag.2005.07.031
- 197 Hyun SB, Kitazume Y, Nagahori M, *et al*. Magnetic resonance enterocolonography is useful for simultaneous evaluation of small and large intestinal lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1063–72. doi: 10.1002/ibd.21510
- 198 D'Haens G, Löwenberg M, Samaan MA, *et al*. Safety and Feasibility of Using the Second-Generation Pillcam Colon Capsule to Assess Active Colonic Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1480–1486.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2015.01.031
- 199 Negreanu L, Smarandache G, Mateescu RB. Role of capsule endoscopy Pillcam COLON 2 in patients with known or suspected Crohn's disease who refused colonoscopy or

- underwent incomplete colonoscopic exam: a case series. *Tech Coloproctol.* 2014;18:277–83. doi: 10.1007/s10151-013-1054-3
- 200 Shen B. Is it a prime time for small-bowel colon video capsule endoscopy to cover both sides of the ileocecal valve in Crohn's disease? *Gastrointest Endosc.* 2017;85:206–9. doi: 10.1016/j.gie.2016.09.005
- 201 Parente F, Greco S, Molteni M, *et al.* Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:1009–16. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01796.x
- 202 Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G, *et al.* Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:548–58. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30161-4
- 203 Sipponen T, Savilahti E, Kolho K-L, *et al.* Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:40–6. doi: 10.1002/ibd.20312
- 204 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. doi: 10.1016/j.dld.2020.03.033
- 205 Turner D, Ricciuto A, Lewis A, *et al.* STRIDE-II: 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. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031
- 206 Baert F, Moortgat L, Van Assche G, *et al.* Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2010;138:463–8; quiz e10–11. doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.056
- 207 Colombel J-F, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, *et al.* Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:414–422.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.019
- 208 Reinink AR, Lee TC, Higgins PDR. Endoscopic Mucosal Healing Predicts Favorable Clinical Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:1859–69. doi: 10.1097/MIB.0000000000000816
- 209 Shah SC, Colombel J-F, Sands BE, *et al.* Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:317–33. doi: 10.1111/apt.13475
- 210 Oliva S, Aloï M, Viola F, *et al.* A Treat to Target Strategy Using Panenteric Capsule Endoscopy in Pediatric Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:2060–2067.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.015
- 211 Panés J, Bouzas R, Chaparro M, *et al.* Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:125–45. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04710.x
- 212 Zhulina Y, Cao Y, Amcoff K, *et al.* The prognostic significance of faecal calprotectin in patients with inactive inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44:495–504. doi: 10.1111/apt.13731
- 213 Mosli MH, Zou G, Garg SK, *et al.* C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:802–19; quiz 820. doi: 10.1038/ajg.2015.120
- 214 Calabrese E, Maaser C, Zorzi F, *et al.* Bowel Ultrasonography in the Management of

- Crohn's Disease. A Review with Recommendations of an International Panel of Experts. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:1168–83. doi: 10.1097/MIB.0000000000000706
- 215 Kucharzik T, Kannengiesser K, Petersen F. The use of ultrasound in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2017;30:135–44. doi: 10.20524/aog.2016.0105
- 216 Mocci G, Migaleddu V, Cabras F, *et al.* SICUS and CEUS imaging in Crohn's disease: an update. *J Ultrasound.* 2017;20:1–9. doi: 10.1007/s40477-016-0230-5
- 217 Negaard A, Paulsen V, Sandvik L, *et al.* A prospective randomized comparison between two MRI studies of the small bowel in Crohn's disease, the oral contrast method and MR enteroclysis. *Eur Radiol.* 2007;17:2294–301. doi: 10.1007/s00330-007-0648-4
- 218 Fiorino G, Bonifacio C, Peyrin-Biroulet L, *et al.* Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1073–80. doi: 10.1002/ibd.21533
- 219 Fumery M, Pineton de Chambrun G, Stefanescu C, *et al.* Detection of Dysplasia or Cancer in 3.5% of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Colonic Strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1770–5. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.185
- 220 Adamina M, Bonovas S, Raine T, *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14:155–68. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijz187
- 221 Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, *et al.* Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study. *Gut.* 2018;67:53–60. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312581
- 222 Campbell L, Ambe R, Weaver J, *et al.* Comparison of conventional and nonconventional strictureplasties in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:714–26. doi: 10.1097/DCR.0b013e31824f875a
- 223 Bettenworth D, Gustavsson A, Atreja A, *et al.* A Pooled Analysis of Efficacy, Safety, and Long-term Outcome of Endoscopic Balloon Dilation Therapy for Patients with Strictureing Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:133–42. doi: 10.1097/MIB.0000000000000988
- 224 Bouhnik Y, Pineton de Chambrun G, Lambert J, *et al.* Adalimumab in Biologic-naïve Patients With Crohn's Disease After Resolution of an Intra-abdominal Abscess: A Prospective Study From the GETAID. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21:3365–3378.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2023.01.013
- 225 Pugmire BS, Gee MS, Kaplan JL, *et al.* Role of percutaneous abscess drainage in the management of young patients with Crohn disease. *Pediatr Radiol.* 2016;46:653–9. doi: 10.1007/s00247-015-3533-3
- 226 Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ, *et al.* Percutaneous abscess drainage in Crohn disease: technical success and short- and long-term outcomes during 14 years. *Radiology.* 2002;222:645–51. doi: 10.1148/radiol.2223010554
- 227 Garcia JC, Persky SE, Bonis PA, *et al.* Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32:409–12. doi: 10.1097/00004836-200105000-00010
- 228 Brennan GT, Ha I, Hogan C, *et al.* Does preoperative enteral or parenteral nutrition reduce postoperative complications in Crohn's disease patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30:997–1002. doi: 10.1097/MEG.0000000000001162
- 229 Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, *et al.* Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970–2004). *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1693–701. doi: 10.1038/ajg.2012.298
- 230 Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg.* 2000;87:1697–701. doi:

10.1046/j.1365-2168.2000.01589.x

231 Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GAO, *et al.* Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*. 2010;59:1200–6. doi: 10.1136/gut.2009.202101

232 Solberg IC, Vatn MH, Høie O, *et al.* Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1430–8. doi: 10.1016/j.cgh.2007.09.002

233 Lakatos PL, Golovics PA, David G, *et al.* Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:579–88. doi: 10.1038/ajg.2011.448

234 Vester-Andersen MK, Prosberg MV, Jess T, *et al.* Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:705–14. doi: 10.1038/ajg.2014.45

235 Shen B, Kochhar GS, Navaneethan U, *et al.* Endoscopic evaluation of surgically altered bowel in inflammatory bowel disease: a consensus guideline from the Global Interventional Inflammatory Bowel Disease Group. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:482–97. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30394-0

236 Hammoudi N, Auzolle C, Tran Minh M-L, *et al.* Postoperative Endoscopic Recurrence on the Neoterminal Ileum But Not on the Anastomosis Is Mainly Driving Long-Term Outcomes in Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:1084–93. doi: 10.14309/ajg.0000000000000638

237 De Cruz P, Hamilton AL, Burrell KJ, *et al.* Endoscopic Prediction of Crohn's Disease Postoperative Recurrence. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28:680–8. doi: 10.1093/ibd/izab134

238 Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, *et al.* The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23:1213–21. doi: 10.1007/s00384-008-0542-9

239 Collins M, Sarter H, Gower-Rousseau C, *et al.* Previous Exposure to Multiple Anti-TNF Is Associated with Decreased Efficiency in Preventing Postoperative Crohn's Disease Recurrence. *J Crohns Colitis*. 2017;11:281–8. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw151

240 Boucher A-L, Pereira B, Decousus S, *et al.* Endoscopy-based management decreases the risk of postoperative recurrences in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22:5068–78. doi: 10.3748/wjg.v22.i21.5068

241 McLeod RS, Wolff BG, Ross S, *et al.* Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:919–27. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181a4fa58

242 Beelen EMJ, Nieboer D, Arkenbosch JHC, *et al.* Risk Prediction and Comparative Efficacy of Anti-TNF vs Thiopurines, for Preventing Postoperative Recurrence in Crohn's Disease: A Pooled Analysis of 6 Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:2741–2752.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2021.10.021

243 Bordeianou L, Stein SL, Ho VP, *et al.* Immediate versus tailored prophylaxis to prevent symptomatic recurrences after surgery for ileocecal Crohn's disease? *Surgery*. 2011;149:72–8. doi: 10.1016/j.surg.2010.03.009

244 Lemmens B, de Buck van Overstraeten A, Arijis I, *et al.* Submucosal Plexitis as a Predictive Factor for Postoperative Endoscopic Recurrence in Patients with Crohn's Disease Undergoing a Resection with Ileocolonic Anastomosis: Results from a Prospective Single-centre Study. *J Crohns Colitis*. 2017;11:212–20. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw135

245 Joustra V, Duijvestein M, Mookhoek A, *et al.* Natural History and Risk Stratification of Recurrent Crohn's Disease After Ileocolonic Resection: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28:1–8. doi: 10.1093/ibd/izab044

- 246 Sokol H, Polin V, Lavergne-Slove A, *et al.* Plexitis as a predictive factor of early postoperative clinical recurrence in Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:1218–25. doi: 10.1136/gut.2009.177782
- 247 Decousus S, Boucher A-L, Joubert J, *et al.* Myenteric plexitis is a risk factor for endoscopic and clinical postoperative recurrence after ileocolonic resection in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2016;48:753–8. doi: 10.1016/j.dld.2016.02.023
- 248 Ferrante M, de Hertogh G, Hlavaty T, *et al.* The value of myenteric plexitis to predict early postoperative Crohn's disease recurrence. *Gastroenterology*. 2006;130:1595–606. doi: 10.1053/j.gastro.2006.02.025
- 249 Navaratne L, Hurndall K-H, Richardson DM, *et al.* Risk factors for symptomatic anastomotic postoperative recurrence following ileo-colic resection in Crohn's disease. *Colorectal Dis*. 2021;23:1184–92. doi: 10.1111/codi.15530
- 250 Parente F, Sampietro GM, Molteni M, *et al.* Behaviour of the bowel wall during the first year after surgery is a strong predictor of symptomatic recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:959–68. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02245.x
- 251 Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg*. 2000;231:38–45. doi: 10.1097/00000658-200001000-00006
- 252 Simillis C, Yamamoto T, Reese GE, *et al.* A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:196–205. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01548.x
- 253 Hofer B, Böttger T, Hernandez-Richter T, *et al.* The impact of clinical types of disease manifestation on the risk of early postoperative recurrence in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology*. 2001;48:152–5.
- 254 Lazarev M, Huang C, Bitton A, *et al.* Relationship between proximal Crohn's disease location and disease behavior and surgery: a cross-sectional study of the IBD Genetics Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:106–12. doi: 10.1038/ajg.2012.389
- 255 Maggiori L, Brouquet A, Zerbib P, *et al.* Penetrating Crohn Disease Is Not Associated With a Higher Risk of Recurrence After Surgery: A Prospective Nationwide Cohort Conducted by the Getaid Chirurgie Group. *Ann Surg*. 2019;270:827–34. doi: 10.1097/SLA.0000000000003531
- 256 Doherty G, Bennett G, Patil S, *et al.* Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD006873. doi: 10.1002/14651858.CD006873.pub2
- 257 Hellers G, Cortot A, Jewell D, *et al.* Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. The IOIBD Budesonide Study Group. *Gastroenterology*. 1999;116:294–300. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70125-3
- 258 Ewe K, Böttger T, Buhr HJ, *et al.* Low-dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a multicentre randomized placebo-controlled trial. German Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:277–82. doi: 10.1097/00042737-199903000-00011
- 259 Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, *et al.* Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology*. 2004;127:723–9. doi: 10.1053/j.gastro.2004.06.002
- 260 D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, *et al.* Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;135:1123–9. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.010
- 261 Mowat C, Arnott I, Cahill A, *et al.* Mercaptopurine versus placebo to prevent recurrence of Crohn's disease after surgical resection (TOPPIC): a multicentre, double-blind,

- randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:273–82. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30078-4
- 262 Gjuladin-Hellon T, Iheozor-Ejiofor Z, Gordon M, *et al*. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8:CD010233. doi: 10.1002/14651858.CD010233.pub3
- 263 Regueiro M, Feagan BG, Zou B, *et al*. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology*. 2016;150:1568–78. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.072
- 264 Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, *et al*. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009;136:441-450.e1; quiz 716. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.051
- 265 Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H, *et al*. Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: a 3-year prospective randomized open trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1617–23. doi: 10.1002/ibd.21928
- 266 Fukushima K, Sugita A, Futami K, *et al*. Postoperative therapy with infliximab for Crohn's disease: a 2-year prospective randomized multicenter study in Japan. *Surg Today*. 2018;48:584–90. doi: 10.1007/s00595-018-1627-x
- 267 Kotze PG, Yamamoto T, Danese S, *et al*. Direct retrospective comparison of adalimumab and infliximab in preventing early postoperative endoscopic recurrence after ileocaecal resection for crohn's disease: results from the MULTIPER database. *J Crohns Colitis*. 2015;9:541–7. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv055
- 268 De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, *et al*. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients - a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:867–79. doi: 10.1111/apt.13353
- 269 Yu J, Hyun HK, Park J, *et al*. Continued Postoperative Use of Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors for the Prevention of Crohn's Disease Recurrence. *Gut Liver*. 2022;16:414–22. doi: 10.5009/gnl210062
- 270 Yanai H, Kagramanova A, Knyazev O, *et al*. Endoscopic Postoperative Recurrence in Crohn's Disease After Curative Ileocecal Resection with Early Prophylaxis by Anti-TNF, Vedolizumab or Ustekinumab: A Real-World Multicentre European Study. *J Crohns Colitis*. 2022;16:1882–92. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac100
- 271 Buisson A, Cannon L, Umanskiy K, *et al*. Factors associated with anti-tumor necrosis factor effectiveness to prevent postoperative recurrence in Crohn's disease. *Intest Res*. 2022;20:303–12. doi: 10.5217/ir.2021.00018
- 272 Le Cosquer G, Altwegg R, Rivière P, *et al*. Prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease among patients with prior anti-TNF α failure: A retrospective multicenter study. *Dig Liver Dis*. 2023;55:727–34. doi: 10.1016/j.dld.2022.09.004
- 273 Atia O, Orlanski-Meyer E, Lujan R, *et al*. Improved Outcomes of Paediatric and Adult Crohn's Disease and Association With Emerging Use of Biologics-A Nationwide Study From the Epi-IIRN. *J Crohns Colitis*. 2022;16:778–85. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab204
- 274 Axelrad JE, Li T, Bachour SP, *et al*. Early Initiation of Antitumor Necrosis Factor Therapy Reduces Postoperative Recurrence of Crohn's Disease Following Ileocecal Resection. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29:888–97. doi: 10.1093/ibd/izac158
- 275 Buisson A, Nancey S, Manlay L, *et al*. Ustekinumab is more effective than azathioprine to prevent endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease. *United European Gastroenterol J*. 2021;9:552–60. doi: 10.1002/ueg2.12068
- 276 D'Haens G, Taxonera C, Lopez-Sanroman A, *et al*. OP14 Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease with vedolizumab: First results of the prospective placebo-controlled randomised trial REPREVIO. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023;17:i19. doi:

10.1093/ecco-jcc/jjac190.0014

277 Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, *et al.* Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 1995;108:1617–21. doi: 10.1016/0016-5085(95)90121-3

278 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:s1–106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484

279 Tilg H, D'Haens G. How to Manage Crohn's Disease After Ileocolonic Resection? *Gastroenterology*. 2020;159:816–20. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.005

280 Nguyen GC, Loftus EV, Hirano I, *et al.* American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection. *Gastroenterology*. 2017;152:271–5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.038

281 Regueiro M, Velayos F, Greer JB, *et al.* American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection. *Gastroenterology*. 2017;152:277–295.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.039

282 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. doi: 10.1016/j.dld.2020.10.018

283 Ble A, Renzulli C, Cenci F, *et al.* The Relationship Between Endoscopic and Clinical Recurrence in Postoperative Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2022;16:490–9. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab163

284 De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, *et al.* Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet*. 2015;385:1406–17. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61908-5

285 Domènech E, Mañosa M, Bernal I, *et al.* Impact of azathioprine on the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence: results of a prospective, observational, long-term follow-up study. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:508–13. doi: 10.1002/ibd.20359

286 Gecse KB, Löwenberg M, Bossuyt P, *et al.* P285 Agreement among experts in the endoscopic evaluation of postoperative recurrence in Crohn's disease using the Rutgeerts score. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8:S182. doi: 10.1016/S1873-9946(14)60406-2

287 Rivière P, Pekow J, Hammoudi N, *et al.* Comparison of the Risk of Crohn's Disease Postoperative Recurrence Between Modified Rutgeerts Score i2a and i2b Categories: An Individual Patient Data Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2023;17:269–76. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac137

288 Qiu Y, Mao R, Chen B, *et al.* Systematic Review with Meta-analysis of Prospective Studies: Anti-tumour Necrosis Factor for Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. *J Crohns Colitis*. 2015;9:918–27. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv112

289 Baillet P, Cadiot G, Goutte M, *et al.* Faecal calprotectin and magnetic resonance imaging in detecting Crohn's disease endoscopic postoperative recurrence. *World J Gastroenterol*. 2018;24:641–50. doi: 10.3748/wjg.v24.i5.641

290 Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, *et al.* Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology*. 2015;148:938–947.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.026

291 Boschetti G, Laidet M, Moussata D, *et al.* Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:865–72. doi: 10.1038/ajg.2015.30

292 Yung DE, Har-Noy O, Tham YS, *et al.* Capsule Endoscopy, Magnetic Resonance Enterography, and Small Bowel Ultrasound for Evaluation of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;24:93–100. doi: 10.1093/ibd/izx027

- 293 Koilakou S, Sailer J, Peloschek P, *et al.* Endoscopy and MR enteroclysis: equivalent tools in predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolic resection. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:198–203. doi: 10.1002/ibd.21003
- 294 Sailer J, Peloschek P, Reinisch W, *et al.* Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enteroclysis with endoscopy. *Eur Radiol.* 2008;18:2512–21. doi: 10.1007/s00330-008-1034-6
- 295 Bourreille A, Jarry M, D'Halluin PN, *et al.* Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Gut.* 2006;55:978–83. doi: 10.1136/gut.2005.081851
- 296 Biancone L, Calabrese E, Petruzzello C, *et al.* Wireless capsule endoscopy and small intestine contrast ultrasonography in recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1256–65. doi: 10.1002/ibd.20199
- 297 Han Z-M, Qiao W-G, Ai X-Y, *et al.* Impact of capsule endoscopy on prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 2018;87:1489–98. doi: 10.1016/j.gie.2018.01.017
- 298 Joustra V, van Sabben J, van der Does de Willebois E, *et al.* Benefit of Risk-stratified Prophylactic Treatment on Clinical Outcome in Postoperative Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2023;17:318–28. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac139